



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Toujeo (insulina glargine)**

**we wskazaniu:**

Leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.8.2023

Data ukończenia: 6 czerwca 2023

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADA</b>	American Diabetes Association
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BI</b>	insulina bazalna
<b>BIAsp</b>	insulina biaspart
<b>BIH</b>	insulina ludzka
<b>BILis</b>	insulina bilispro
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała (body mass index)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DPP-4</b>	dipeptydylo-peptydaza-4 (dipeptidyl peptidase-4)
<b>EASD</b>	European Association for the Study of Diabetes
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>Gla-100/ U-100 glargine</b>	insulina glargine 100 U/ml
<b>Gla-300/ U-300 glargine</b>	insulina glargine 300 U/ml
<b>GLP-1 / GLP-1 RA</b>	agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (glucagon-like peptide-1 agonist receptor)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HbA1c</b>	hemoglobina glikowana
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)

<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LAA</b>	długo działające analogi insuliny (long-acting insulin analogues)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MET</b>	metformina
<b>MIX</b>	mieszanki insulinowe (premixed insulin)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>NPH</b>	Insulina ludzka o pośrednim czasie działania (neutral protamin hagedorn)
<b>OAD</b>	doustny lek przeciwcukrzycowy (oral antidiabetic drug)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PTD</b>	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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 poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)

<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SGLT-2</b>	inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 (sodium-glucose co-transporter-2)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>T2DM</b>	cukrzyca typu 2 (type 2 diabetes mellitus)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WMD</b>	Ważona różnica średnich (ang. <i>weighted means difference</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	21
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	22
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>24</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	33
a. Populacja pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną (TN) .....	33
b. Populacja pacjentów leczonych uprzednio insuliną (TE) .....	41
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	49
a. Populacja pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną (TN) .....	49

b.	Populacja pacjentów leczonych uprzednio insuliną (TE).....	50
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	52
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	52
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	52
4.3.	Komentarz Agencji .....	54
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>57</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	57
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	59
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	67
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	67
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	69
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	70
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	72
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	73
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	75
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	78
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	78
5.4.	Komentarz Agencji .....	81
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>83</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	83
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	83
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	84
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	87
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	89
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	90
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	91
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	94
6.4.	Komentarz Agencji .....	94
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>95</b>
<b>8.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>96</b>
<b>9.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>98</b>
<b>10.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>99</b>
<b>11.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>104</b>
<b>12.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>105</b>
<b>13.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>112</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 03.04.2023 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.423.2023.2.EBI

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Toujeo (insulina glargine), roztwór do wstrzykiwań, 300 j/ml, 10 wstrzykiwaczy 1,5 ml SoloStar, GTIN: 05909991231538
  - Wnioskowane wskazanie:  
Leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych
- 

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%
- 

Proponowana cena zbytu netto:

–

---

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main,

Niemcy

---

Wnioskodawca

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

ul. Bonifraterska 17

00-203 Warszawa,

Polska

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 03.04.2023, znak PLR.4500.423.2023.2.EBI (data wpływu do AOTMiT 03.04.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Toujeo (insulina glargine), roztwór do wstrzykiwań, 300 j/ml, 10 wstrzykiwaczy 1,5 ml SoloStar, GTIN: 05909991231538.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 27.04.2023 r., znak OT.423.0.8.2023.2.TG Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.05.2023 r. pismem znak PLR.4500.423.2023.5.KLI (SOLR).

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTED]. Analiza problemu decyzyjnego. Toujeo® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2., którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300). Kraków 2023
- [REDAKTED]. Analiza kliniczna. Toujeo® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2., którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300). Kraków 2023
- [REDAKTED]. Aneks do analizy klinicznej. Toujeo® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2., którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300). Kraków 2023
- [REDAKTED]. Analiza ekonomiczna. Toujeo® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2., którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300). Kraków 2023
- [REDAKTED]. Analiza wpływu na budżet. Toujeo® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2., którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300). Kraków 2023
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Toujeo zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4500.423.2023.5.KLI z dnia 17.05.2023 r.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	Toujeo, roztwór do wstrzykiwań, 300 j/ml – 10 wstrzykiwaczy 1,5 ml SoloStar – GTIN: 05909991231538
<b>Kod ATC</b>	A10AE04
<b>Substancja czynna</b>	Insulina glargine
<b>Droga podania</b>	Podanie podskórne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Podstawowe działanie insuliny, także insuliny glargine polega na regulowaniu metabolizmu glukozy. Insulina i jej analogi zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzenie obwodowego zużycia glukozy, szczególnie przez mięśnie szkieletowe i tkankę tłuszczową oraz poprzez hamowanie wytwarzania glukozy w wątrobie. Insulina hamuje lipolizę w komórkach tłuszczowych, hamuje proteolizę białek i nasila syntezę białek.
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych
<b>Dawkowanie</b>	Produkt leczniczy Toujeo jest insuliną bazalną przeznaczoną do stosowania raz na dobę, o dowolnej, ale najlepiej zawsze o tej samej porze. Dawkowanie (dawkę oraz porę stosowania) należy ustalić indywidualnie. U pacjentów z cukrzycą typu 1 produkt leczniczy Toujeo musi być stosowany w skojarzeniu z krótko i (lub) szybko działającą insuliną w celu pokrycia zapotrzebowania na insulinę w czasie posiłków. U pacjentów z cukrzycą typu 2 produkt leczniczy Toujeo można stosować również w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Moc produktu leczniczego jest wyrażona w jednostkach. Jednostki te odnoszą się do produktu leczniczego Toujeo i nie są tym samym co jednostki międzynarodowe lub jednostki wyrażające moc innych analogów insuliny.

Źródło: ChPL Toujeo

Do obrotu dopuszczone są również inne opakowania produktu leczniczego Toujeo, wymienione poniżej:

- Toujeo, 1,5 ml SoloStar: 1 wstrzykiwacz (nr pozwolenia EU/1/00/133/033), 3 wstrzykiwacze (nr pozwolenia EU/1/00/133/034), 5 wstrzykiwaczy (nr pozwolenia EU/1/00/133/035);
- Toujeo, 3 ml DoubleStar: 1 wstrzykiwacz (nr pozwolenia EU/1/00/133/037), 3 wstrzykiwacze (nr pozwolenia EU/1/00/133/038), opakowanie zbiorcze 6 (2x3) wstrzykiwaczy (nr pozwolenia EU/1/00/133/039), opakowanie zbiorcze 9 (3x3) wstrzykiwaczy (nr pozwolenia EU/1/00/133/040), 10 wstrzykiwaczy (nr pozwolenia EU/1/00/133/041).

Źródło: EPAR Toujeo – All Authorised presentations

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 czerwca 2000 (data ostatniego przedłużenia: 17 lutego 2015), EMA (nr EU/1/00/133/036)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat.
<b>Status leku sierocego</b>	nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Toujeo

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Toujeo nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. Natomiast kilkakrotnie oceniano w Agencji inne produkty lecznicze zawierające insulinę glargine (Gla-100) we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego (leczenie dorosłych z cukrzycą typu 2).

Pierwsza ocena miała miejsce w 2008 roku, a jej efektem było uzyskanie pozytywnej rekomendacji dla tymczasowego finansowania ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus) w leczeniu cukrzyca typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkiem zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej w odniesieniu do twardych punktów końcowych oraz zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania. Podtrzymanie stanowiska Rady Konsultacyjnej nastąpiło w 2010 roku. Rada Przejrzystości oraz Prezes Agencji w 2013 roku wydali pozytywną rekomendację dla ograniczonej populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, w którym insulina glargine jest refundowana aktualnie<sup>1</sup>, natomiast w 2014 roku rekomendację negatywną dla rozszerzenia refundacji na całą cukrzycę typu 2.

W 2016 roku oceniano produkt leczniczy Abasaglar (insulina glargine) dla którego również wydano negatywne stanowisko Rady i rekomendacje Prezesa dla rozszerzenia wskazań refundacyjnych w cukrzycy typu 2 uznając za zasadne dalsze finansowanie zgodnie z aktualnymi wówczas wskazaniami refundacyjnymi. W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze informacje.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące insuliny glargine we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 101/2016 z dnia 26 września 2016 r.</b></p>	<p>Rada przejrzystości uznaje za <b>niezasadne objęcie refundacją</b> produktu <b>Abasaglar</b> (insulina glargine) 100 j./ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 10 wkładów po 3 ml, EAN 5909991201982 we wskazaniu: cukrzyca typu 2, w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań przy poziomie odpłatności 30%, w ramach grupy limitowej 14.3.</p> <p>Rada przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych produktu Abasaglar (insulina glargine) 100 j./ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 10 wkładów po 3 ml, EAN 5909991201982 zgodnie z aktualnymi wskazaniami refundacyjnymi, w aptece na receptę, przy poziomie odpłatności 30%, w ramach grupy limitowej 14.3.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Insulina Abasaglar jest obecnie refundowana w ograniczonym wskazaniu cukrzyca typu 2, po niepowodzeniu leczenia insuliną ludzką NPH, tj. w przypadku stosowania insuliny NPH przez co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq 8\%</math> lub w przypadku stosowania insuliny NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii. Wniosek refundacyjny dotyczy rozszerzenia refundacji na całą populację pacjentów w cukrzycą typu 2, niezależnie od wcześniejszego leczenia.</p> <p>Analogiczny wniosek dotyczący rozszerzenia refundacji insuliny glargine (produkt leczniczy Lantus) na całą populację pacjentów z cukrzycą typu 2 był przedmiotem oceny Agencji w 2014 roku. Wniosek uzyskał negatywną rekomendację Rady Przejrzystości i rekomendację Prezesa Agencji ze względu na brak dobrej jakości danych potwierdzających przewagę insuliny Lantus nad innymi schematami leczenia w zakresie poprawy wyników HbA1c u chorych z wyjściowym niskim ryzykiem hipoglikemii.</p> <p>Aktualna sytuacja kliniczna i refundacyjna pozostaje bez zmian w stosunku do sytuacji podczas oceny insuliny Lantus.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 60/2016 z dnia 29 września 2016 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje objęcia refundacją</b> produktu leczniczego <b>Abasaglar</b> (insulina glargine) 100 j./ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 10 wkładów po 3 ml, EAN 5909991201982 we wskazaniu: cukrzyca typu 2, dostępnego w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań przy poziomie odpłatności 30%, w ramach grupy limitowej 14.3.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje dalszą refundację leku Abasaglar we wskazaniach, w których jest obecnie refundowany, tj. Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq 8\%</math> oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że poszerzenie wskazań refundacyjnych dla wnioskowanej interwencji byłoby niewłaściwe. Analogiczny wniosek dotyczący rozszerzenia refundacji insuliny glargine (produkt leczniczy Lantus) na całą populację pacjentów z cukrzycą typu 2 był przedmiotem oceny Agencji w 2014 roku, otrzymując negatywne stanowisko Rady Przejrzystości i negatywną rekomendację Prezesa Agencji. Dane przedstawione przez wnioskodawcę nie są wystarczające by uzasadniona była zmiana decyzji dotycząca rozszerzenia wskazań refundacyjnych insuliny glargine.</p>

<sup>1</sup> Rekomendacja Prezesa i Stanowiska RP do zlecenia 014/2013 <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=614>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 264/2014 oraz 265/2014 z dnia 8 września 2014 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego <b>Lantus</b> (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555 [oraz 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717], we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. Rada proponuje utrzymanie dotychczasowych wskazań do finansowania leku.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Umiarkowanej i dobrej jakości dowody naukowe potwierdzają skuteczność produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu II, w porównaniu ze schematami leczenia z wykorzystaniem insuliny: NPH, MIX lub detemir. W wybranych podgrupach chorych stosowanie insuliny Lantus może wykazywać przewagę nad niektórymi wcześniej stosowanymi schematami leczenia, w odniesieniu do takich punktów końcowych jak np.: obniżenie poziomu hemoglobiny glikowanej czy częstość występowania hipoglikemii. Należy jednak odnotować, że wyniki prób klinicznych nie były w pełni jednorodne a same próby, w dużym odsetku przypadków, nie były zaślepione w odniesieniu do stosowanego leczenia, co częściowo ogranicza ich wiarygodność.</p> <p>Brak jest dobrej jakości danych dotyczących porównania wpływu insuliny Lantus z innymi schematami leczenia na pierwszorządowe punkty końcowe, takie jak np. śmiertelność całkowita czy sercowo-naczyniowa. Brak jest dobrej jakości danych pozwalających na potwierdzenie przewagi insuliny Lantus nad innymi schematami leczenia u chorych z wyjściowym niskim ryzykiem hipoglikemii, a wyniki analiz w populacji ogólnej wskazują m.in., że np. bezwzględna różnica w liczbie przypadków ciężkiej hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta/rok wynosi &lt;0.1.</p> <p>Zgodnie z wynikami analiz farmakoekonomicznych stosowanie insuliny Lantus w większości z wyżej wymienionych wskazań przy proponowanym instrumencie podziału ryzyka jest efektywne kosztowo, niemniej jej finansowanie może wiązać się z dużym obciążeniem dla budżetu państwa publicznego. Dodatkowo wyniki analizy wrażliwości wskazują, że dla znaczącej części schematów leczenia, zarówno z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego, prawdopodobieństwo opłacalności nie przekracza 75%. Zgodnie z wcześniejszą opinią (Stanowisko RP nr 51/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Stanowisko RP nr 52/2013 z dnia 18 marca 2013 r) Rada uważa zatem za zasadne finansowanie insuliny Lantus u chorych z cukrzycą typu 2 wyłącznie w podgrupie osób leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c ≥ 8% i/lub co najmniej jednym udokumentowanym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii w tym czasie.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 212/2014 z dnia 8 września 2014 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje objęcia refundacją</b> produktu leczniczego <b>Lantus</b> (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555 oraz Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717, we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje dalszą refundację wnioskowanych interwencji we wskazaniach Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c ≥ 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).</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że odnalezione dowody naukowe potwierdzają skuteczność produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu II, w porównaniu ze schematami leczenia z wykorzystaniem insuliny: insulina ludzka o pośrednim czasie działania (NPH), mieszanek insuliny lub detemir, jednakże były one umiarkowanej jakości. Większość odnalezionych badań nie była zaślepiona, a w części przypadków w metaanalizie zaobserwowano istotną statystycznie heterogeniczność badań. W większości publikacji poprawa względem pierwszorządowego punktu końcowego dotyczącego wpływu na poziom HbA1c, nie osiągnęła istotności statystycznej. Brak jest dobrej jakości danych pozwalających na potwierdzenie przewagi insuliny Lantus nad innymi schematami leczenia u chorych z wyjściowym niskim ryzykiem hipoglikemii, a wyniki analiz w populacji wnioskowanej wskazują, że bezwzględna różnica w liczbie przypadków ciężkiej hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta/rok wynosi &lt;0.1.</p> <p>Zgodnie z opinią eksperta klinicznego refundacja wnioskowanej technologii mogłaby zwielokrotnić obciążenie budżetu przeznaczanego na ochronę zdrowia, ze względu na fakt że większość chorych na cukrzycę typu 2 leczonych dotychczas z powodzeniem insuliną NPH i nie ty ko, byłaby przekierowywana na leczenie insuliną glargine (Lantus). Ponadto w wielu przypadkach insulinoterapię cukrzycy typu 2 rozpoczynano by również od stosowania tego preparatu.</p> <p>Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia wskazanie refundacyjne zabezpiecza populację uzyskującą najlepsze efekty zdrowotne.</p> <p>Dlatego też Prezes Agencji przychylił się do zdania Rady Przejrzystości i nie rekomenduje poszerzenia wskazań refundacyjnych dla wnioskowanej interwencji, która obecnie jest refundowana u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c ≥ 8% oraz cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.</p>
<p><b>Opinia Rady Konsultacyjnej z dnia 29 marca 2010 r. w sprawie oceny bezpieczeństwa stosowania insuliny glargine (Lantus) w</b></p>	<p>Zalecenia: RK (w związku z pismem: MZ-PL-460-8365-203/GB/09 z dnia 5.02.2010 r.), na podstawie analizy bezpieczeństwa, wyraża opinię, że <b>nie ma podstaw do zmiany uprzednio wydanego stanowiska</b> RK nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny glargine (<b>Lantus</b>) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2.</p> <p>Uzasadnienie: W związku z sugestiami, że insulina glargine może zwiększać ryzyko zachorowania na nowotwory, stwierdzamy, że nie przedstawiono jednoznacznych danych na ten temat. Podmiot odpowiedzialny powinien zostać zobowiązany do ponownego przedstawienia analizy bezpieczeństwa</p>

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

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Istniejąca, 14.3 Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny
[redacted]	[redacted]

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Zasadność wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

- kategoria refundacyjna: w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- przynależność do grupy limitowej: istniejąca grupa limitowa – „14.3 Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny”
- poziom odpłatności: 30%,

Proponowane przez wnioskodawcę warunki objęcia refundacją są w ocenie Agencji prawidłowe.

Aktualnie produkt leczniczy Toujeo jest refundowany we wskazaniach: „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 u dorosłych o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)”. Wnioskodawca ubiega się o poszerzenie zakresu refundacji leku Toujeo w populacji chorych z cukrzycą typu 2 do wszystkich dorosłych pacjentów. Wnioskowane wskazanie mieści się w zakresie zarejestrowanego wskazania.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

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

### Klasyfikacja

Cukrzyca typu 2 mieści się w rozpoznaniu E11 wg klasyfikacji ICD-10 (cukrzyca insulinoniezależna), które obejmuje następujące jednostki chorobowe

- cukrzyca (bez otyłości) / (z otyłością):
  - osób dorosłych;
  - typu dorosłych u osób młodych (MODY);
  - bez skłonności do ketozy;
  - stabilna;
  - typu 2.
- cukrzyca insulinoniezależna u osób młodych.

### Przebieg naturalny i rokowanie

Najistotniejszy wpływ na rokowanie w cukrzycy typu II mają powikłania sercowo-naczyniowe. Chociaż cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, to w razie wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Dlatego większej wagi nabiera rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne, mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2. Nie oceniono dotychczas wpływu wieloletniej ścisłej kontroli glikemii rozpoczynanej u chorych bez makroangiopatii na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, ale wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet jeśli w przebiegu bardziej zaawansowanej cukrzycy wyrównanie glikemii nie różniło się od osiąganego w grupie kontrolnej. Tak więc dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u tych chorych.

Źródło: Jardiance (empagliflozyna), WS.4230.2.2022

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2. APD wnioskodawcy.

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Z danych pozyskanych z bazy SWIAD NFZ na potrzeby AWA Maysiglu wynika, że z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 w okresie 2014 – 2021 rozpoznano 3 612 142 pacjentów. Liczba pacjentów dotyczy pacjentów, którzy przynajmniej jeden raz otrzymali receptę na dowolny lek stosowany w cukrzycy.

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej na podstawie danych z bazy SWIAD NFZ (dostęp: 06.02.2023 r.)

Rok	Populacja ogółem		Cukrzyca ogółem		ICD-10 E11 (cukrzyca insulinoniezależna, cukrzyca typu 2)	
	N rozpoznań	N pacjentów	N rozpoznań	N pacjentów	N rozpoznań	N pacjentów
2014	103 549 522	4 246 804	11 251 980	1 897 787	8 879 516	1 766 504
2015	100 099 079	4 192 335	10 084 331	1 947 472	8 171 441	1 810 202
2016	100 016 755	4 125 279	10 144 722	2 003 617	8 285 547	1 862 002
2017	99 316 463	4 052 910	10 250 361	2 046 297	8 423 387	1 900 636
2018	99 974 772	3 968 830	10 211 880	2 081 512	8 408 062	1 930 465
2019	107 174 481	3 879 930	11 578 777	2 187 982	9 467 198	2 030 307
2020	94 758 899	3 753 511	11 129 580	2 142 396	9 082 052	1 981 724
2021	102 852 759	3 635 842	11 772 844	2 204 323	9 711 421	2 039 312

N unikalnych pacjentów	-	4 581 790	-	3 754 218	-	3 612 142
------------------------	---	-----------	---	-----------	---	-----------

Poniżej na podstawie AWA Suliqua przedstawiono liczbę pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: E11 (wraz z kodami rozszerzającymi), u których zrefundowano insulinę dostępną w grupach limitowych 14.1 oraz 14.3 w latach 2019-2021.

Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: E11 Cukrzyca insulinoniezależna w latach 2019-2021 (AWA Suliqua)

Pacjenci	wiek	2019	2020	2021	2019-2021
- u których kiedykolwiek w latach 2014-2021 rozpoznano cukrzycę insulinoniezależną wg ICD-10: E11 wraz z kodami rozszerzającymi, kod główny lub współistniejący oraz u których zrefundowano leki należące do grupy limitowej 14.1 i/lub 14.3	ogółem	621 626	603 816	585 473	724 261
	≥ 18 r.ż.	617 028	599 411	581 284	719 900
	< 18 r.ż.	4 604	4 408	4 189	5 320

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) – [www.ptdiab.pl](http://www.ptdiab.pl)
- American Diabetes Association (ADA) – [www.diabetes.org](http://www.diabetes.org)
- European Association for the Study of Diabetes (EASD) – [www.easd.org](http://www.easd.org)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – <https://www.nice.org.uk>;
- World Health Organization (WHO) – <https://www.who.int>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.05.2023. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

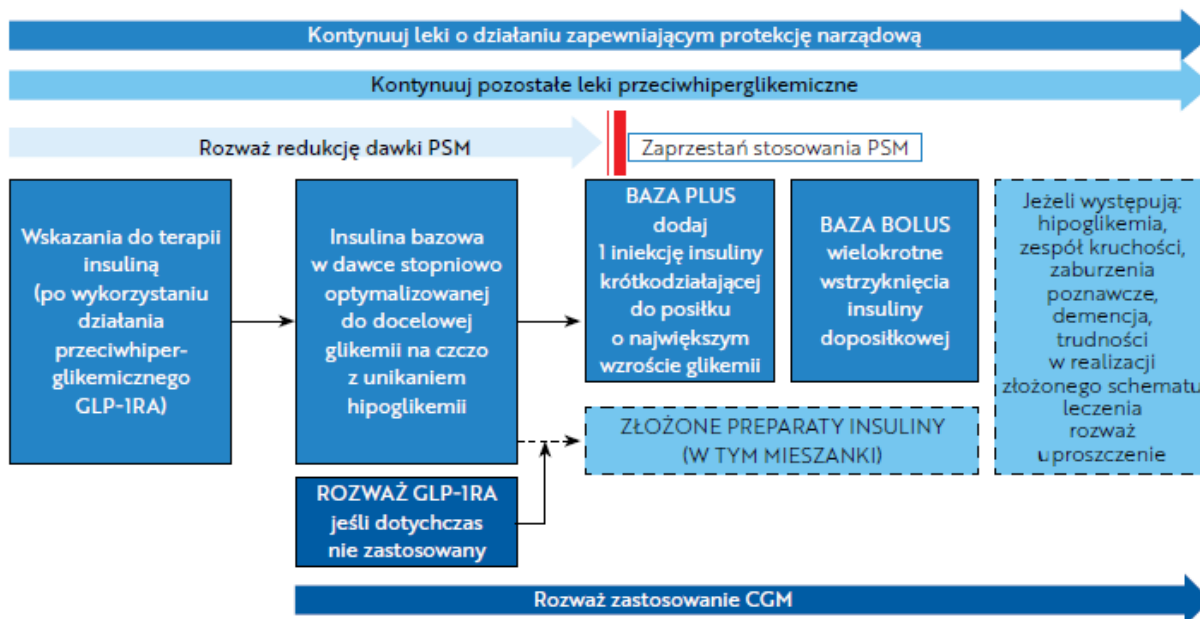
Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Rekomendowane interwencje
PTD 2023 (Polska)
<p><b>Zalecenia kliniczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego dotyczące leczenia chorych na cukrzycę 2023</b></p> <p>• <b>U osób z cukrzycą typu 1 oraz typu 2 preferowane są analogi insuliny ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii. [A]</b></p> <p><u>Algorytm insulinoaterapii w cukrzycy typu 2</u></p> <p>1. Insulina o przedłużonym działaniu (izofanowa - NPH, lub <b>analog długodziałający</b>, lub analog ultra długodziałający) w jednym wstrzyknięciu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przy hiperglikemii porannej - wieczorem; zastosowanie analogów długo działających zmniejsza ryzyko hipoglikemii nocnych i ciężkich;</li> <li>• przy normoglikemii na czczo i hiperglikemii w ciągu dnia - rano (do rozważenia wielokrotne wstrzyknięcia preparatu krótkodziałającego/ szybkodziałającego insuliny w przypadku hiperglikemii poposiłkowej).</li> </ul> <p>W wybranych przypadkach, kiedy wprowadzenie insuliny było zbyt długo odwlekane, w wyniku czego u pacjenta występuje nasilona hiperglikemia, a wartość HbA1c znacznie przekracza cel terapeutyczny, można rozważyć od razu wprowadzenie bardziej intensywnych modeli insulinoaterapii, która powinna być brana pod uwagę szczególnie u pacjentów w relatywnie młodym wieku o długim oczekiwany okresie przeżycia. Nie ma obecnie przekonujących dowodów na większą efektywność terapeutyczną lub bezpieczeństwo mieszanek ludzkich bądź analogowych. Ostateczny wybór preparatu powinien mieć charakter indywidualny i uwzględniać preferencje pacjenta dotyczące liczby posiłków oraz kosztów terapii.</p> <p>2. Dawka początkowa wynosi 0,1–0,2 j./kg m.c. lub 10 j.</p> <p>3. Przeciwhiperglikemiczne leki doustne i iniekcyjne leki inkretynowe można stosować zgodnie z rejestracją u osób leczonych insuliną:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u wszystkich pacjentów należy dążyć do utrzymania terapii metforminą, o ile jest ona tolerowana i nie ma przeciwwskazań do jej kontynuacji;</li> <li>• w przypadku współistnienia nadwagi i otyłości należy preferować terapię skojarzoną metforminy z inhibitorem SGLT-2 lub lekiem inkretynowym (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora dla GLP-1);</li> <li>• zaleca się kontynuację terapii lekami o udowodnionym działaniu zmniejszającym ryzyko sercowo-naczyniowe.</li> </ul> <p>4. Weryfikacja wyrównania glikemii w ciągu 4–5 dni ze stopniowym zwiększeniem dawki o 2–4 j. na podstawie wyników samokontroli, aż do uzyskania pełnego wyrównania.</p> <p>5. W przypadku zapotrzebowania na insulinę bazową &gt; 0,3–0,5 j./kg na dzień i braku wyrównania glikemii można rozważyć intensyfikację leczenia poprzez:</p>

**Rekomendowane interwencje**

- stopniowe dołączenie do insuliny bazowej (podawanej 1 lub 2 razy dziennie) wstrzyknięć insuliny krótko działającej/analogu szybko działającego, początkowo do głównego posiłku lub posiłku, po którym następuje największy wzrost stężenia glukozy, a następnie do kolejnych posiłków („baza-plus”, intensywna insulinoterapia).
  - Zalecane początkowe dawki insuliny doposiłkowych to 4 j. lub 10% dobowej dawki insuliny bazowej;
  - wykorzystanie złożonych preparatów insuliny: mieszanek insuliny w tym analogowych; preparaty złożone o stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1;
  - dołączenie iniekcji agonisty receptora GLP-1, jeśli nie był dotychczas zastosowany.
- Wskazane jest rozważenie odstawienia leków stymulujących wydzielanie insuliny.
6. Podczas stosowania dużych dawek insuliny, powyżej 100 j. na dzień (świadczących o insulinooporności), należy uwzględnić przyczyny takiego zjawiska i wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych. Zaleca się podjęcie próby zmniejszenia stopnia insulinooporności poprzez zastosowanie 72–96-godzinnej podskórnej lub dożylnego ciągłego wlewu insuliny.

**INSULINOTERAPIA W CUKRZYCY TYPU 2**



**Rycina 12.1.** Praktyczny algorytm leczenia insuliną cukrzycy typu 2. Modele rozpoczęcia i intensyfikacji insulinoterapii

**Poziom dowodów:**

A - Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:

- dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej
- dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych

Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie

Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym:

- dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej
- dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych

**ADA 2023 (USA)**

**Leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych**

- U dorosłych z cukrzycą typu 2 i ustalonym/wysokim ryzykiem wystąpienia miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego, niewydolności serca i/lub przewlekłej choroby nerek, schemat leczenia powinien obejmować środki zmniejszające ryzyko sercowo-nerkowe - A
- Należy rozważyć metody farmakologiczne, które zapewniają odpowiednią skuteczność w osiągnięciu i utrzymywaniu celów leczenia, takie jak metformina lub inne środki, w tym terapia skojarzona (wg schematu i tabeli poniżej) - A
- Metformina powinna być kontynuowana po rozpoczęciu insulinoterapii (o ile nie jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana), w celu zapewnienia stałej korzyści w zakresie kontroli glikemii i zaburzeń metabolicznych - A
- U niektórych osób w momencie rozpoczęcia leczenia można rozważyć zastosowanie wczesnej terapii skojarzonej, aby wydłużyć czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia - A
- Wczesne wprowadzenie insuliny należy rozważyć, jeśli istnieją dowody na katabolizm (utrata masy ciała), jeśli występują objawy hiperglykemia lub gdy poziom A1C (>10% [86 mmol/mol]) lub stężenie glukozy we krwi (≥300mg/dL [16,7mmol/L]) są bardzo wysokie - E
- Przy wyborze środków farmakologicznych należy kierować się podejściem spersonalizowanym. Należy wziąć pod uwagę wpływ na współistniejące choroby układu krążenia i nerek, skuteczność, ryzyko hipoglikemii, wpływ na masę ciała, koszt i dostęp, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz indywidualne preferencje (wg schematu i tabeli poniżej) - E



**Rekomendowane interwencje**

- Wśród osób z cukrzycą typu 2, które mają utrwaloną miażdżycową chorobę układu sercowo-naczyniowego lub wskaźniki wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, utrwaloną chorobę nerek lub niewydolność serca, zalecany jest inhibitor SGLT2 i/lub agonista receptora GLP-1 z wykazaną korzyścią dla chorób układu sercowo-naczyniowego (wg schematu i tabeli poniżej) jako część schematu obniżania stężenia glukozy i kompleksowego zmniejszania ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od A1C i z uwzględnieniem czynników specyficznych dla danej osoby (schemat poniżej) - A
  - Gdy to możliwe, zamiast insuliny preferowany jest agonista receptora GLP-1 - A
  - Jeżeli stosuje się insulinę, zaleca się terapię skojarzoną z agonistą receptora GLP-1 ze względu na większą skuteczność, trwałość efektu leczenia oraz korzyści w zakresie masy ciała i hipoglikemii - A
  - Nie należy opóźniać zaleceń dotyczących intensyfikacji leczenia u osób, które nie osiągają celów leczenia - A
  - Schemat leczenia i zachowania związane z przyjmowaniem leków powinny być ponownie oceniane w regularnych odstępach czasu (co 3-6 mies.) i w razie potrzeby korygowane w celu uwzględnienia specyficznych czynników wpływających na wybór leczenia – E
- Zalecenia dotyczące intensyfikacji leczenia dla osób nieosiągających celów leczniczych nie powinny być opóźniane.

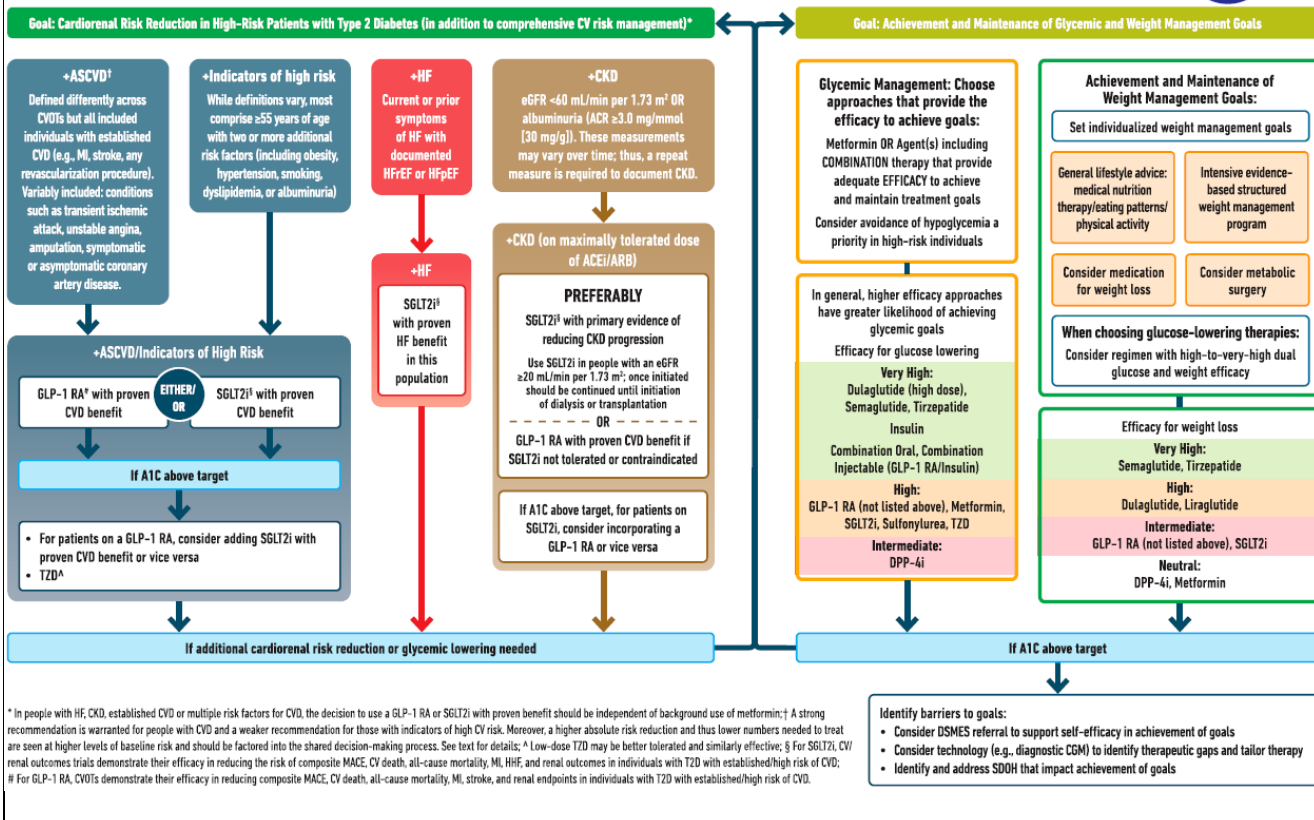
Kontrolę glukozy na czczo można osiągnąć u pacjentów insuliną NPH lub **długo działającym analog insuliny**. W badaniach klinicznych wykazano, że długo działające analogi podstawowe (U-100 **glargine** lub detemir) zmniejszają ryzyko objawowej i nocnej hipoglikemii w porównaniu z insuliną NPH, chociaż korzyści te są niewielkie i mogą nie utrzymywać się. Dłużej działające podstawowe analogi (**U-300 glargine** lub degludec) mogą wiązać się z mniejszym ryzykiem hipoglikemii w porównaniu z U-100 glargine, gdy są stosowane w połączeniu ze środkami doustnymi.

Poniższy schemat i tabela prezentują stosowanie leków w zależności od populacji i osiąganych celów [Źródło: ADA 2023]

**USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES**



**HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIORS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES); SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH)**



Rekomendowane interwencje										
	Efficacy <sup>1</sup>	Hypoglycemia	Weight change <sup>2</sup>	CV effects		Renal effects		Oral/SQ	Cost	Clinical considerations
				Effect on MACE	HF	Progression of DKD	Dosing/use considerations <sup>3</sup>			
<b>Metformin</b>	High	No	Neutral (potential for modest loss)	Potential benefit	Neutral	Neutral	• Contraindicated with eGFR <30 mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>	Oral	Low	• GI side effects common; to mitigate GI side effects, consider slow dose titration, extended release formulations, and administration with food • Potential for vitamin B12 deficiency; monitor at regular intervals
<b>SGLT2 inhibitors</b>	Intermediate to high	No	Loss (intermediate)	Benefit: canagliflozin, empagliflozin	Benefit: canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin	Benefit: canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin	• See labels for renal dose considerations of individual agents • Glucose-lowering effect is lower for SGLT2 inhibitors at lower eGFR	Oral	High	• DKA risk, rare in T2DM; discontinue, evaluate, and treat promptly if suspected; be aware of predisposing risk factors and clinical presentation (including euglycemic DKA); discontinue before scheduled surgery (e.g., 3–4 days), during critical illness, or during prolonged fasting to mitigate potential risk • Increased risk of genital mycotic infections • Necrotizing fasciitis of the perineum (Fournier gangrene), rare reports: institute prompt treatment if suspected • Attention to volume status, blood pressure; adjust other volume-contracting agents as applicable
<b>GLP-1 RAs</b>	High to very high	No	Loss (intermediate to very high)	Benefit: dulaglutide, liraglutide, semaglutide (SQ) Neutral: exenatide once weekly, lixisenatide	Neutral	Benefit for renal endpoints in CVOTs, driven by albuminuria outcomes: dulaglutide, liraglutide, semaglutide (SQ)	• See labels for renal dose considerations of individual agents • No dose adjustment for dulaglutide, liraglutide, semaglutide • Monitor renal function when initiating or escalating doses in patients with renal impairment reporting severe adverse GI reactions	SQ, oral (semaglutide)	High	• Risk of thyroid C-cell tumors in rodents; human relevance not determined (liraglutide, dulaglutide, exenatide extended release, semaglutide) • Counsel patients on potential for GI side effects and their typically temporary nature; provide guidance on dietary modifications to mitigate GI side effects (reduction in meal size, mindful eating practices [e.g., stop eating once full], decreasing intake of high-fat or spicy food); consider slower dose titration for patients experiencing GI challenges • Pancreatitis has been reported in clinical trials but causality has not been established. Discontinue if pancreatitis is suspected • Evaluate for gallbladder disease if cholelithiasis or cholecystitis is suspected
<b>GIP and GLP-1 RA</b>	Very high	No	Loss (very high)	Under investigation	Under investigation	Under investigation	• See label for renal dose considerations • No dose adjustment • Monitor renal function when initiating or escalating doses in patients with renal impairment reporting severe adverse GI reactions	SQ	High	• Risk of thyroid C-cell tumors in rodents; human relevance not determined • Counsel patients on potential for GI side effects and their typically temporary nature; provide guidance on dietary modifications to mitigate GI side effects (reduction in meal size, mindful eating practices [e.g., stop eating once full], decreasing intake of high-fat or spicy food); consider slower dose titration for patients experiencing GI challenges • Pancreatitis has been reported in clinical trials but causality has not been established. Discontinue if pancreatitis is suspected • Evaluate for gallbladder disease if cholelithiasis or cholecystitis is suspected
<b>DPP-4 inhibitors</b>	Intermediate	No	Neutral	Neutral	Neutral (potential risk, saxagliptin)	Neutral	• Renal dose adjustment required (sitagliptin, saxagliptin, alogliptin); can be used in renal impairment • No dose adjustment required for linagliptin	Oral	High	• Pancreatitis has been reported in clinical trials but causality has not been established. Discontinue if pancreatitis is suspected • Joint pain • Bullous pemphigoid (postmarketing); discontinue if suspected
<b>Thiazolidinediones</b>	High	No	Gain	Potential benefit: pioglitazone	Increased risk	Neutral	• No dose adjustment required • Generally not recommended in renal impairment due to potential for fluid retention	Oral	Low	• Congestive HF (pioglitazone, rosiglitazone) • Fluid retention (edema; heart failure) • Benefit in NASH • Risk of bone fractures • Weight gain; consider lower doses to mitigate weight gain and edema
<b>Sulfonylureas (2nd generation)</b>	High	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Neutral	• Glyburide: generally not recommended in chronic kidney disease • Glipizide and glimepiride: initiate conservatively to avoid hypoglycemia	Oral	Low	• FDA Special Warning on increased risk of CV mortality based on studies of an older sulfonylurea (tolbutamide); glimepiride shown to be CV safe (see text) • Use with caution in persons at risk for hypoglycemia
<b>Insulin</b>	High to very high	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Neutral	• Lower insulin doses required with a decrease in eGFR; titrate per clinical response	SQ, inhaled	Low (SQ)	• Injection site reactions • Higher risk of hypoglycemia with human insulin (NPH or premixed formulations) vs. analogs
<b>Human Analogs</b>								SQ	High	

**Poziom dowodów:**

**A: Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:**

- dowody z właściwie przeprowadzonej wielośrodkowej próby klinicznej
- dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych

**Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym:**

- dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wielośrodkowej próby klinicznej
- dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych

**B: Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym:**

- dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru
- dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych

**Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control)**

**C: Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań:**

- dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki
- dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków, porównana z historyczną grupą kontrolną)
- dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków

**Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem**

**E: Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne**

**ADA-EASD 2022 (USA-Europa)**

**Insulina w cukrzycy typu 2:**

- Przed rozpoczęciem podawania insuliny należy rozważyć zastosowanie agonistów receptora GLP-1
- Rozpoczynając podawanie insuliny, należy zacząć od insuliny bazowej i zwiększać dawkę w odpowiednim czasie, zwiększając dawkę tak, aby osiągnąć zindywidualizowany docelowy poziom glikemii na czczo, ustalony indywidualnie dla pacjenta.
- Po rozpoczęciu podawania insuliny należy kontynuować stosowanie leków obniżających poziom glukozy chroniących narządy oraz metforminy.

Kiedy pomiary glikemii nie osiągają docelowych wartości, a insulina jest najlepszym wyborem dla danej osoby, nie należy zwlekać z jej wprowadzeniem. Wraz z rosnącą liczbą dowodów przemawiających za stosowaniem określonych leków u osób z cukrzycą typu 2 o określonych profilach (choroby współistniejące, nadwaga/otyłość) oraz dostępnością wielu leków hipoglikemizujących o dobrej skuteczności i akceptowalnych profilach działań niepożądanych, rozpoczęcie podawania insuliny może być odkładane w wielu późniejszych stadiach choroby.

**Rekomendowane interwencje**

Preferowanym sposobem rozpoczynania insulinoterapii u osób z cukrzycą typu 2 jest dodanie **insuliny bazowej** do istniejącej terapii farmakologicznej, w połączeniu z rewizją zachowań zdrowotnych i ponowną edukacją w zakresie samodzielnego leczenia cukrzycy.

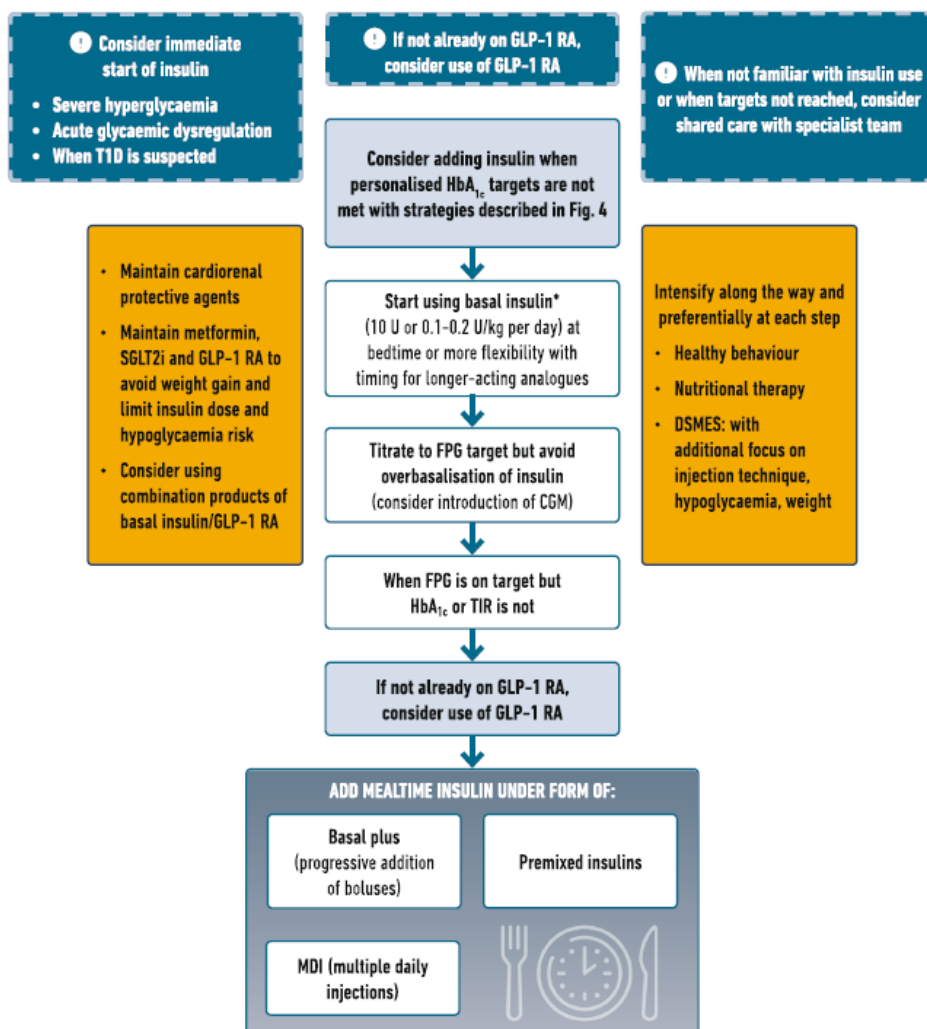
Jeśli są dostępne, **analogi insuliny bazowej** są preferowane w stosunku do insuliny NPH ze względu na zmniejszone ryzyko hipoglikemii, zwłaszcza hipoglikemii nocnej, przy miareczkowaniu do tego samego docelowego stężenia glukozy na czczo. Insuliny bazowe są zwykle podawane przed snem, ale dzięki nowszym analogom możliwa jest większa elastyczność w czasie wstrzykiwania insuliny (tj. o dowolnej porze dnia).

U niektórych osób, w miarę postępu choroby, pomimo dostosowywania dawki insuliny bazowej w celu wyrównania hiperglikemii na czczo (zwykle powyżej 0,5 j./kg), konieczne może być dodanie insuliny doposiłkowej, aby osiągnąć docelowe wartości glikemii, zwłaszcza glikemii poposiłkowej.

Innym prostszym i wciąż popularnym sposobem łączenia składników insuliny doposiłkowej i podstawowej jest stosowanie gotowych mieszanek insuliny. Kombinacje oparte na analogach insuliny mają tę zaletę, że powodują mniej epizodów hipoglikemii i przyrostu masy ciała niż zwykle obserwowane w przypadku gotowej mieszanki insuliny ludzkiej

Miejsce insuliny w algorytmie leczenia jest podobne jak w wytycznych ADA 2023 (patrz schemat zamieszczony w wytycznych ADA 2023, oraz rysunek poniżej)

**PLACE OF INSULIN<sup>1</sup>**



\*NPH Insulin or preferably analogue to reduce nocturnal hypoglycaemia risk

CGM, Continuous Glucose Monitoring; DSMES, Diabetes Self-Management Education and Support; FPG, Fasting Plasma Glucose; GLP-1 RA, Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist; SGLT2i, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor; T1D, Type 1 Diabetes; TIR, Time in Range.

Poziom dowodów, siła rekomendacji:

Nie podano (Nad wytycznymi pracował panel ekspertów wyznaczonych przez ADA oraz EASD, którzy przy formułowaniu zaleceń korzystali z metodologii GRADE)

**NICE 2015 (aktualizacja 2022) (Wielka Brytania)**

Leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych

1.7.1. Omów z pacjentem korzyści i zagrożenia związane z leczeniem farmakologicznym oraz dostępne opcje. Opieraj wybór leczenia farmakologicznego na:

Rekomendowane interwencje
<ul style="list-style-type: none"> <li>• indywidualne okoliczności kliniczne pacjenta, np. choroby współistniejące, przeciwwskazania, waga i ryzyko związane ze stosowaniem wielu leków</li> <li>• indywidualne preferencje i potrzeby osoby</li> <li>• skuteczność leczenia farmakologicznego w zakresie odpowiedzi metabolicznej oraz ochrony układu sercowo-naczyniowego i nerek</li> <li>• bezpieczeństwo i tolerancję leczenia farmakologicznego</li> <li>• wymagania dotyczące monitorowania</li> <li>• dostępność leczenia</li> <li>• koszt (jeśli odpowiednie są 2 leki z tej samej klasy, wybierz opcję z najniższym kosztem nabycia). (...)</li> </ul> <p>1.7.19 U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których terapia dwulekowa metforminą i drugim lekiem doustnym nie pozwala kontrolować stężenia HbA1c na poziomie zaplanowanym dla danego pacjenta, rozważ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapię trójlekową, dodając: <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitor DPP-4 lub</li> <li>• pioglitazon lub</li> <li>• pochodną sulfonylomocznika lub</li> </ul> </li> <li>• inhibitor SGLT2 u pacjentów spełniających kryteria opisane w osobno wydanej rekomendacji dla kanagliflozyny, empagliflozyny, dapagliflozyny w monoterapii oraz dla ertugliflozyny w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2</li> <li>• <b>rozpoczęcie terapii opartej na insulinie</b></li> </ul> <p>1.7.20 U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których metformina jest przeciwwskazana lub źle tolerowana, a terapia dwulekowa nie pozwala kontrolować stężenia HbA1c na poziomie zaplanowanym dla danego pacjenta, rozważ terapię <b>opartą na insulinie</b>.</p> <p>1.7.21 Jeżeli terapia trójlekowa metforminą i dwoma innymi lekami jest nieskuteczna, źle tolerowana lub przeciwwskazana, rozważ terapię trójlekową, zmieniając jeden z leków na agonistę receptora GLP-1 u dorosłych, którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mają BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup> [...] i specyficzne psychologiczne lub medyczne problemy z otyłością, lub</li> <li>• mają BMI <math>&lt; 35</math> kg/m<sup>2</sup> oraz: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ terapia insulina miałaby istotny wpływ na życie zawodowe lub</li> <li>○ utrata wagi wpłynęłaby w sposób znaczący na choroby współistniejące do otyłości (...)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Terapia oparta na insulinie</u></p> <p>1.7.25. U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 rozpoczynających terapię insuliną, dalej stosuj metforminę u pacjentów, którzy nie mają przeciwwskazań lub nietolerancji. Zrewiduj dalszą konieczność stosowania innych terapii obniżających stężenie glukozy.</p> <p>1.7.26. U dorosłych z cukrzycą typu 2 rozpoczynających insulinoterapię, wybierać jeden z następujących rodzajów i schematów insuliny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulina NPH podawana raz lub dwa razy dziennie, w zależności od potrzeb.</li> <li>• Rozważyć rozpoczęcie podawania zarówno insuliny NPH, jak i insuliny krótko działającej (szczególnie jeśli HbA1c wynosi 75 mmol/mol [9,0%] lub więcej), podając: —osobno lub —jako wstępnie zmieszany (dwufazowy) preparat insuliny ludzkiej.</li> <li>• Rozważ zastosowanie insuliny detemir lub <b>glargine</b> jako alternatywy dla insuliny NPH, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ osoba potrzebuje pomocy opiekuna lub pracownika służby zdrowia przy wstrzykiwaniu insuliny, a stosowanie insuliny detemir lub insuliny glargine zmniejszyłoby częstotliwość wstrzyknięć z dwóch do jednego dziennie lub</li> <li>○ styl życia danej osoby jest ograniczony przez nawracające objawowe epizody hipoglikemii lub</li> <li>○ w przeciwnym razie osoba wymagałaby zastrzyków z insuliny NPH dwa razy dziennie w połączeniu z OAD.</li> </ul> </li> <li>• Rozważyć stosowanie gotowych mieszanek (dwufazowych) preparatów zawierających krótko działające analogi insuliny zamiast gotowych (dwufazowych) preparatów zawierających krótko działające preparaty insuliny ludzkiej, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ osoba preferuje wstrzykiwanie insuliny bezpośrednio przed posiłkiem lub</li> <li>○ hipoglikemia jest problemem lub</li> <li>○ poziom glukozy we krwi znacznie wzrasta po posiłkach.</li> </ul> </li> </ul> <p>1.7.27 Rozważ zmianę insuliny NPH na insulinę detemir lub <b>insulinę glarginę</b> u dorosłych pacjentów z cukrzycą t. 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• którzy nie uzyskują zaplanowanego stężenia HbA1c z powodu znaczącej hipoglikemii, lub</li> <li>• którzy doświadczają znaczącej hipoglikemii podczas stosowania insuliny NPH niezależnie od uzyskiwanego stężenia HbA1c, lub</li> <li>• nie są w stanie korzystać z urządzenia do podawania insuliny NPH, ale mogliby bezpiecznie i dokładnie dawkować insulinę, gdyby zapisano im insulinę długodziałającą, lub</li> <li>• którzy potrzebują pomocy opiekuna lub profesjonalisty medycznego do podawania insuliny i u których zmiana na długodziałający analog insuliny zmniejszyłaby liczbę dziennych iniekcji.</li> </ul> <p>1.7.28. Należy monitorować osoby dorosłe z cukrzycą typu 2 stosujące insulinę bazową (insulina NPH, insulina detemir lub insulina glargine) pod kątem zapotrzebowania na insulinę krótko działającą przed posiłkami (lub pre-mix [dwufazowy] preparat insuliny).</p> <p>1.7.29 Monitoruj osoby dorosłe z cukrzycą typu 2, które otrzymują gotową mieszaninę (dwufazową) insulinę, pod kątem konieczności kolejnego wstrzyknięcia insuliny krótko działającej przed posiłkami lub zmiany schematu leczenia na insulinę NPH lub insulinę detemir w schemacie baza-bolus lub insulinę glargine, jeśli kontrola stężenia glukozy we krwi jest niewystarczająca.</p> <p>1.7.30 Rozpoczynając stosowanie insuliny, dla której dostępny jest lek biopodobny, należy stosować produkt o najniższym koszcie nabycia. (...)</p> <p><u>Poziom dowodów, siła rekomendacji:</u> Nie podano</p>

Opisane wytyczne PTD 2023, ADA 2023, ADA-EASD 2022 u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 wskazują na preferowane stosowanie długodziałających analogów insuliny nad stosowaniem insuliny NPH ze względu na

niższe ryzyko występowania hipoglikemii, zwłaszcza hipoglikemii nocnej. Dokument NICE 2022 zaleca rozważenie insuliny detemir lub glargine jako alternatywy dla insuliny NPH lub zamiany insuliny NPH na analogi w przypadkach m.in., gdy pacjent wymaga pomocy przy wstrzykiwaniu insuliny, analogi insulin zmniejszą ilość wstrzyknięć do 1 dz., trudności w stosowaniu insuliny NPH, nawracające epizody hipoglikemii ograniczają życie pacjenta (szczegółowy opis w tabeli powyżej), lub nieosiągnięcia zaplanowanych celów leczenia (tj. stężenia HbA1c).

Wszystkie opisane dokumenty wskazują, że przy wyborze farmakoterapii należy kierować się podejściem spersonalizowanym, należy brać pod uwagę współistniejące choroby, skuteczność, ryzyko hipoglikemii, wpływ na masę ciała, koszt i dostęp do leków, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz indywidualne preferencje pacjenta (ADA 2023, PTD 2023, ADA-EASD 2023, NICE 2022).

Po rozpoczęciu stosowania insuliny należy kontynuować leczenie metforminą (jeśli nie jest przeciwwskazana) i/lub innymi lekami hipoglikemizującymi, jeśli wskazane. Należy monitorować osoby dorosłe z cukrzycą typu 2 stosujące insulinę bazową pod kątem zapotrzebowania na insulinę krótko działającą przed posiłkami. W przypadku zapotrzebowania na insulinę bazową > 0,3–0,5 j./kg na dzień i braku wyrównania glikemii można rozważyć intensyfikację leczenia insuliną krótko działającą, doposiłkową lub mieszkankami insuliny (PTD 2023, ADA-EASD 2022, NICE 2022).

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do trzech ekspertów klinicznych. Do dnia przekazania niniejszej AWA nie otrzymano opinii ekspertów.

## 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 13), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są (we wskazaniu cukrzyca lub cukrzyca typu 2): metformina, acarbosum, glukagon, gliclazidum, glimepiridum, glipizidum canagliflozinum, dapagliflozinum, empagliflozinum, insulinum aspartatum, insulinum glulisinum, insulinum humanum, insulinum lisprum, insulinum degludecum + insulinum aspartum, insulinum detemirum, insulinum glarginum, dulaglutidum, semaglutidum, insulinum glarginum + lixisenatidum, sitagliptinum, sitagliptinum + metformini hydrochloridum i vildagliptinum.

Wszystkie nw. produkty lecznicze są refundowane w ramach katalogu A 1. *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym z poziomem odpłatności 30%.*

Szczegółowe wskazania przedstawia tabela poniżej. Pełna lista produktów leczniczych refundowanych w cukrzycy typu 2 stanowi Załącznik nr 1.

Tabela 8. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Substancja czynna	Grupa limitowa Zakres wskazań objętych refundacją (tylko związane z cukrzycą)
15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	
Metformini hydrochloridum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cukrzyca oraz pozarejestryjnie:</li> <li>Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy</li> </ul>
17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	
Acarbosum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cukrzyca</li> </ul>
251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny	
Canagliflozinum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c <math>\geq</math> 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 <math>\geq</math> 55 lat dla mężczyzn, <math>\geq</math>60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, - nadciśnienie tętnicze, - palenie tytoniu, - otyłość</li> </ul>
Dapagliflozinum	
Empagliflozinum	
252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1	
Dulaglutidum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c <math>\geq</math> 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI <math>\geq</math>30 kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się</li> </ul>
Semaglutidum	

Insulinum glarginum + lixisenatidum	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
85.0, Hormony trzustki - glukagon	
Glucagoni hydrochloridum	• Cukrzyca
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	
Insulinum aspartum	• Cukrzyca
Insulinum glulisinum	
Insulinum humanum	
Insulinum lisprum	
14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	
Insulinum degludecum + Insulinum aspartum	• 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)
Insulinum detemirum	• 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)
Insulinum glarginum	• 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 dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq$ 8% oraz udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca u dorosłych o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)
16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	
Gliclazidum	• Cukrzyca
Glimepiridum	
Glipizidum	
258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4	
Sitagliptinum	• 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)
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	
Vildagliptinum	

Z danych uzyskanych od NFZ opracowanych na potrzeby AWA Tresiba wynika, iż w 2021 roku największy udział w refundacji (rozumianej ilościowo na podstawie liczby pacjentów) miała metformina – 82%. Drugą technologią pod względem rozpowszechnienia jest grupa insuliny, których udział oszacowano na 22% (insuliny traktowano zbiorczo, do wspólnej grupy włączono insuliny długodziałające, krótkodziałające i inne). Pochodne sulfonilomocznika – gliklazydy i glimepiryd łącznie osiągnęły 26% udziałów, a akarboza niespełna 2%. Nowe technologie (gliflozyny: kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna, agoniści GLP-1: semaglutyd, dulaglutyd) łącznie uzyskały 4% populacji.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><u>W populacji nieleczzonej uprzednio insuliną (TN):</u></p> <p>NPH + OAD</p> <p>MIX (BIAsp, BILis, BIH) <math>\pm</math> OAD</p> <p><u>W populacji leczonej uprzednio insuliną (TE):</u></p>	<p>„Wnioskowane wskazanie dotyczy poszerzenia aktualnie obowiązujących zapisów refundacyjnych dla Gla-300, dlatego jako komparatorów nie uwzględniono innych preparatów z grupy LAA, które aktualnie są finansowane w analogicznym wskazaniu jak Gla-300 tj. Gla-100, insulina detemir oraz mieszanka insuliny degludec z insuliną aspart.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej insulinoterapię u większości chorych rozpoczyna się od BI (LAA lub NPH), którą dodaje się do aktualnie przyjmowanych OAD i/lub agonistów GLP-1. U części chorych, u których wdrożenie insulinoterapii było zbyt długo odwlekane i występuje nasilona hiperglikemia leczenie można rozpocząć od bardziej intensywnej terapii MIX. W Polsce pacjenci nieleczeni uprzednio insulinami mogą rozpocząć terapię BI jedynie insuliną NPH. Z kolei w przypadku MIX – zarówno mieszankami</p>	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Wybrane terapie są finansowane ze środków publicznych w Polsce jak również stanowią postępowanie opisywane w wytycznych klinicznych.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny spełnił wymogi art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>NPH ± bolus ± OAD</p> <p>MIX (BIAsp, BILis, BIH) ± OAD</p>	<p>analogowymi (BIAsp lub BILis), jak i mieszankami insuliny ludzkiej (BIH). Terapia BI w połączeniu z insuliną posiłkową 1x/d (model baza-plus) jest rzadziej stosowana już na tym etapie leczenia. Niekiedy może być stosowana w celu szybkiego uzyskania normoglikemii u pacjentów z bardzo wysoką hiperglikemią – niemniej u pacjentów rozpoczynających insulinoterapię jest to schemat zalecany przez wytyczne praktyki klinicznej jedynie w szczególnych przypadkach. Zatem w populacji nieleczonej uprzednio insulinami jako komparatory w analizach HTA uwzględniono schematy: NPH + OAD oraz MIX ± OAD.</p> <p>W populacji leczonej uprzednio insulinami, niespełniającej aktualnych kryteriów refundacyjnych, chorzy mogą być leczeni zintensyfikowaną terapią insulinową polegającą na dodaniu insuliny posiłkowej (od 1 do 3 iniekcji w zależności od zapotrzebowania) do aktualnie stosowanej BI. U części chorych intensyfikacja następować będzie poprzez zwiększenie dawkowania insuliny NPH lub zwiększenie częstości jej podania z 1x/d na 2x/d. W ramach powyższych schematów mogą być przyjmowane również wcześniej stosowane OAD, w szczególności MET. Zarówno wytyczne, jak również dane z aktualnej praktyki klinicznej wskazują na możliwość leczenia chorych gotowymi mieszankami insulinowymi podawanymi zwykle 2x/d, a u części chorych nawet do 3x/d.</p> <p>Nie są to jednak schematy wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej (najpewniej z uwagi na brak wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających ich skuteczność), natomiast biorąc pod uwagę, że MIX zawierają zarówno komponentę posiłkową oraz komponentę o pośrednim czasie działania (BI), to funkcjonalnie takie schematy odpowiadają intensywnej insulinoterapii schematami BI w połączeniu z insuliną posiłkową podawaną przed każdym głównym posiłkiem. Zatem w populacji leczonej uprzednio insulinami, jako komparatory w analizach HTA uwzględniono schematy: NPH ± bolus ± OAD oraz MIX ± OAD.”</p>	<p>ustawy o refundacji oraz w § 4 ust. 3 pkt 1 rozporządzenia MZ ws. minimalnych wymagań.</p> <p>Wybór komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku jest spójny.</p>

BI – insulina bazalna, BIAsp – insulina biaspart, BIH – insulina ludzka, BILis – insulina bilispro, Gla-100 - Insulina glargine 100 U/ml, LAA – długo działające analogi insuliny, MET – metformina, MIX – mieszanki insulinowe, NPH – Insulina ludzka o pośrednim czasie działania, OAD – doustny lek przeciwcukrzycowy,

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Toujeo zawierającego insulinę glargine 300 U/ml (Gla-300) w leczeniu dorosłych z cukrzycą typu 2 (T2DM). Analiza dotyczy poszerzenia aktualnych wskazań refundacyjnych Gla-300.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci z T2DM, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji LAA (tj. poszerzenie aktualnych kryteriów refundacyjnych).</li> </ul>	Badania przeprowadzone w szczególnej populacji pacjentów, uwzględniające wyłącznie chorych: <ul style="list-style-type: none"> <li>hospitalizowanych;</li> <li>z kwasicą ketonową w przebiegu cukrzycy;</li> <li>z przewlekłą chorobą nerek w następstwie nefropatii cukrzycowej.</li> </ul>	Brak uwag
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gla-300 (produkt Toujeo) w dawkowaniu zgodnym z ChPL – również w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD i/lub insuliną posiłkową)</li> </ul>	-	Brak uwag
<b>Komparatory</b>	W populacji nieleczonej uprzednio insuliną (TN): <ul style="list-style-type: none"> <li>NPH + OAD</li> <li>MIX<sup>a</sup> ± OAD</li> </ul> W populacji leczonej uprzednio insuliną (TE): <ul style="list-style-type: none"> <li>NPH ± bolus ± OAD</li> <li>MIX<sup>a</sup> ± OAD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wykluczano schematy, w których nie stosowano komponenty bazalnej tzn. takie, w których stosowano wyłącznie insulinę posiłkową (bolus)</li> </ul>	Brak uwag
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana HbA1c [%] względem wartości wyjściowych;</li> <li>Odsetek pacjentów z docelową wartością HbA1c &lt;7% i ≤6,5%</li> <li>Zmiana FPG/FBG względem wartości wyjściowych;</li> <li>Zmiana masy ciała;</li> <li>Końcowa całkowita dobową dawkę insuliny;</li> <li>Satysfakcja z leczenia (kwestionariusz DTSQ);</li> <li>Jakość życia (kwestionariusze EQ-5D i HFS-II);</li> <li>Hipoglikemie (ogółem, ciężkie, nocne, 2. stopnia wg ADA);</li> <li>Zdarzenia niepożądane:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Ogółem (w tym ciężkie, związane z leczeniem, prowadzące do utraty z badania);</li> <li>Zgon;</li> <li>Reakcje w miejscu podania;</li> <li>Nowotwory (określone jako ciężkie zdarzenia niepożądane).</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania oceniające inne niż wymienione punkty końcowe</li> </ul>	Brak uwag



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania RCT porównujące bezpośrednio ocenianą interwencję z komparatorami, a w przypadku ich braku – badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (Gla-100 + OAD lub Gla-100 ± bolus ± OAD);</li> <li>• Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWD), w których przedstawiono porównanie interwencji ze zdefiniowanymi komparatorami;</li> <li>• Przeglądy systematyczne, w których przedstawiono wyniki porównania (ilościowego bądź jakościowego) ocenianej interwencji ze zdefiniowanymi komparatorami</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania, w których okres interwencji był krótszy niż 6 mies. (&lt;24 tyg.);</li> <li>• Badania skrzyżowane (cross-over), w których nie przedstawiono wyników z podziałem na okresy leczenia danym schematem</li> </ul>	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim;</li> <li>• Badania opublikowane w postaci pełnotekstowej;</li> <li>• Raporty z badań klinicznych, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego;</li> <li>• Doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doniesienia konferencyjne i raporty z badań, w przypadku, gdy niedostępny jest pełen tekst publikacji z czasopisma recenzowanego.</li> </ul>	Brak uwag
a) Mieszanki insulinowe rozumiane jako insulina aspart z zawieszoną protaminową insuliny aspart (BIAsp), insulina lispro z zawieszoną protaminową insuliny lispro (BILis), insulina dwufazowa ludzka (BIH); b) Ze stężeniem glikemii <3,0–3,1 mmol/l			

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w PubMed (w tym MEDLINE), EMBASE, CENTRAL (The Cochrane Library) i rejestrach badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register)<sup>2</sup>. Jako datę wyszukiwania podano 21.02.2023 r. (ostatnie wyszukiwanie aktualizacyjne).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Nie wykryto błędów obniżających czułość zastosowanej strategii. Zakres źródeł przeszukanych przez wnioskodawcę był zgodny z wytycznymi Agencji i adekwatny do przedmiotu analizy.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazach PubMed (w tym MEDLINE), EMBASE (przez Ovid), CENTRAL (The Cochrane Library) z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i typu badań. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 20.04.2023 r. i uwzględniały okres od ostatniego wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę do daty złożenia wniosku refundacyjnego.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli przegląd systematyczny Luo Y i in. *Effectiveness, safety, initial optimal dose, and optimal maintenance dose range of basal insulin regimens for type 2 diabetes: A systematic review with meta-analysis. Journal of Diabetes. 2023;1–17.* <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13381> opublikowany po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Wnioskodawca opisał go w ramach uzupełnienia analizy klinicznej.

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 7 badań RCT dla Gla-300 opisanych w 23 publikacjach:

<sup>2</sup> Przeszukano również: strony towarzystw naukowych / doniesienia konferencyjne (American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Diabetes Federation/International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) oraz strony agencji regulatorowych raportujące wyniki badań klinicznych (FDA, EMA).

- Populacja TN (pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni insuliną): EDITION 3, EDITION AP, Ling 2021
- Populacja TE (pacjenci leczeni uprzednio insuliną): EDITION 1, EDITION 2, EDITION JP2
- Populacja TN/TE: SENIOR
- 30 badań RCT dla komparatorów opisanych w 51 publikacjach:
  - Populacja TN: NPH + OAD: LANCELOT, Hermanns 2015, Hsia 2011, LEAD, HOE 901/4013 (Eliaschewitz 2006), LANMET, Riddle 2003, Fritsche 2003, HOE 901/3002 Study Group
  - Populacja TN: MIX ± OAD: BEYOND V, EasyMix, DURABLE, Strojek 2009, INITIATE, Janka 2005, Kann 2006, Kazda 2006, Al-Shaikh 2006, Sun 2014
  - Populacja TE: NPH ± bolus ± OAD: Rosenstock 2001, Yokoyama 2006, Berard 2015, HOE 901/3002 Study Group
  - Populacja TE: MIX ± OAD: Jia 2015, GINGER, DURABLE 2 A/B, Ligthelm 2011, LanScape, Tinahones 2014, Jin 2016, Rosenstock 2008
- 1 analizę zbiorczą, opisaną w 1 publikacji (Harris 2021)<sup>3</sup>;
- 5 przeglądów systematycznych opisanych w 5 publikacjach (Vargas-Uricoechea 2022, Vargas-Uricoechea 2021, Mannucci 2021, Semlitsch 2020 i Freemantle 2016).

Wnioskodawca uwzględnił ponadto cztery badania obserwacyjne. Jednak nie spełniały one kryteriów włączenia do AKL, stąd nie opisano ich w niniejszej AWA.

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

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Pacjenci leczeni uprzednio insuliną (TE)</b>			
<b>EDITION 1</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wielośrodkowe,</li> <li>• randomizowane,</li> <li>• otwarte,</li> <li>• dwuramienne badanie fazy IIIa,</li> <li>• hipoteza: non-inferiority / superiority (jeśli non-inferiority było wykazane dla HbA1c)</li> <li>• Okres interwencji / obserwacji: 24 tyg. + 24 tyg. (faza podstawowa badania: ≥2 tyg. skriningu + 24 tyg. interwencji, faza przedłużona: 24 tyg. interwencji, 4 tyg. okres follow-up)</li> <li>• interwencje: GlA-300 + bolus ± OAD vs GlA-100 + bolus ± OAD</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z T2DM;</li> <li>• Wiek ≥18 lat;</li> <li>• Stosowanie insuliny bazowej i posiłkowej, (w tym aktualnej terapii insuliną bazową w dawce ≥42 j/dobę GlA-100 lub NPH, wraz z terapią posiłkową insuliną lispro, aspart lub glulizyną z metforminą lub bez metforminy) przez ≥1 rok;</li> <li>• HbA1c 7–10% (≥53 do ≤86 mmol/mol).</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> Grupa GlA-300 + bolus ± OAD: 404 Grupa GlA-100 + bolus ± OAD: 403	<u>I-rzędowy PK:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana HbA1c</li> </ul> <u>II-rzędowe PK:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek pacjentów z co najmniej jedną potwierdzoną i/lub ciężką nocną hipoglikemią;</li> <li>• Zmiana średniej SMPG (samodzielny pomiar glukozy w osoczu) przed podaniem insuliny;</li> <li>• Zmienność SMPG przed podaniem insuliny;</li> <li>• Odsetek pacjentów z HbA1c &lt;7% i ≤6,5%;</li> <li>• Zmiana poziomu FPG;</li> <li>• Odsetek pacjentów z FPG ≤6,7 i &lt;5,6 mmol/L;</li> <li>• Zmiana glukemii dobowej na podstawie w 8-punktowych profilu SMPG;</li> <li>• Zmiana dziennej dawki insuliny bazowej i całkowitej dawki insuliny;</li> <li>• Zmiana masy ciała;</li> <li>• Ocena satysfakcji z leczenia na podstawie kwestionariusza DTSQ.</li> </ul> <u>Bezpieczeństwo</u>

<sup>3</sup> Publikacja Harris 2012 została opublikowana jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego i zawierała wyniki analizy zbiorczej badań EDITION 1–3 włączonych do AKL oraz 3 innych badań wykluczonych z AKL, stąd odstąpiono od prezentacji jej wyników w niniejszej AWA (szczegóły w piśmie wnioskodawcy z dnia 17.05.2023 r., stanowiącym odpowiedź na pismo Agencji dot. niespełnienia wymagań minimalnych)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>EDITION 2</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wieloośrodkowe,</li> <li>• randomizowane,</li> <li>• otwarte,</li> <li>• dwuramienne badanie fazy IIIa,</li> <li>• Hipoteza: Non-inferiority / superiority</li> <li>• Okres interwencji / obserwacji: 24 + 24 tyg. (Faza podstawowa: 2 tyg. skriningu, 24 tyg. leczenia, Faza przedłużona: 24 tyg. leczenia, 4 tyg. fazy follow up po okresie leczenia)</li> <li>• Interwencje: Gla-300 1x/d + OAD vs Gla-100 1x/d + OAD</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T2DM trwająca <math>\geq 1</math> rok przed skriningiem;</li> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• Leczenie BI przez <math>\geq 6</math> mies (dawka Gla lub NPH <math>\geq 42</math> j/dzień w skojarzeniu z OADs w ciągu 4 tyg. poprzedzających badanie).</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa Gla-300 + OAD: 404 Grupa Gla-100 + OAD: 407</p>	<p><u>I-rzędowy PK:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana HbA1c</li> </ul> <p><u>II-rzędowe PK:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek pacjentów z co najmniej jedną potwierdzoną i/lub ciężką nocną hipoglikemią;</li> <li>• FPG;</li> <li>• Odsetek pacjentów z FPG <math>\leq 6,7</math> mmol/l oraz <math>&lt; 5,6</math> mmol/l;</li> <li>• Odsetek pacjentów z HbA1c <math>&lt; 7\%</math> oraz <math>\leq 6,5\%</math>;</li> <li>• SMPG (przed iniekcją, profil dobowy);</li> <li>• Dawka insuliny,</li> <li>• Zmiana masy ciała,</li> <li>• Satysfakcja pacjenta z leczenia na podstawie kwestionariusza DTSQ.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p>
<p><b>EDITION JP 2</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wieloośrodkowe,</li> <li>• randomizowane,</li> <li>• otwarte,</li> <li>• dwuramienne badanie fazy III,</li> <li>• Okres interwencji / obserwacji: 24 + 24 tyg. (Faza podstawowa: skrining, 24 tyg. leczenia, Faza przedłużona: 24 tyg.)</li> <li>• hipoteza: Non-inferiority</li> <li>• Interwencje: Gla-300 1x/d + OAD vs Gla-100 1x/d + OAD</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T2DM trwająca <math>\geq 1</math> rok;</li> <li>• Przyjmowanie BI + OADs przez <math>\geq 6</math> mies. przed skriningiem.</li> <li>• HbA1c <math>\geq 7,0\%</math> lub <math>\leq 10\%</math> (wartość krajowego programu standaryzacji gl koheoglobiny (NGSP)) podczas skriningu;</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Gla-300 + OAD: 121 Gla-100 + OAD: 120</p>	<p><u>I-rzędowy PK:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana HbA1c względem wartości wyjściowej;</li> </ul> <p><u>II-rzędowe PK:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek pacjentów z HbA1c <math>&lt; 7\%</math> oraz <math>&lt; 6,5\%</math>,</li> <li>• Zmiana FPG względem wartości wyjściowej;</li> <li>• SMPG (przed iniekcją insuliny);</li> <li>• Zmiana w 8-pkt profilach SMPG</li> <li>• Zmiana w 24-godz. średnim stęż. glukozy w osoczu w profilach SMPG (średnia 8-pkt. wartości)</li> <li>• Zmiana w profilu zmienności stężenia glukozy w osoczu</li> <li>• Zmiana w dziennej, dawce insuliny bazowej</li> <li>• Zmiana masy ciała</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p>
<b>Pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni insuliną (TN)</b>			
<p><b>EDITION 3</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wieloośrodkowe,</li> <li>• randomizowane,</li> <li>• otwarte,</li> <li>• dwuramienne badanie fazy IIIa</li> <li>• Hipoteza: Non-inferiority / superiority</li> <li>• Okres interwencji / obserwacji: 24 + 24</li> <li>• (Faza podstawowa: 2 tyg. skriningu, 24 tyg. leczenia, Faza przedłużona: 24 tyg.)</li> <li>• Interwencje: Gla-300 1x/d + OAD vs Gla-100 1x/d + OAD</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T2DM trwająca <math>\geq 1</math> rok;</li> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• Przyjmowanie OADs przez <math>\geq 6</math> mies. przed skriningiem;</li> <li>• Brak leczenia insuliną.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Gla-300 + OAD: 439 Gla-100 + OAD: 439</p>	<p><u>I-rzędowy PK:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana HbA1c po 6 mies.</li> </ul> <p><u>II-rzędowe PK:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epizody ciężkiej, potwierdzonej, nocnej hipoglikemii pomiędzy 9 a 24 tyg.;</li> <li>• Zmiana FPG, odsetek pacjentów z FPG <math>\leq 6,7</math> mmol/l oraz <math>&lt; 5,6</math> mmol/l;</li> <li>• Odsetek pacjentów z HbA1c <math>&lt; 7\%</math> oraz <math>\leq 6,5\%</math>;</li> <li>• SMPG (przed iniekcją, profil dobowy);</li> <li>• Dawka insuliny;</li> <li>• Masa ciała;</li> <li>• Satysfakcja pacjenta z leczenia (DTSQ), jakość życia (EQ-5D) i ocena niepokoju związanego z hipoglikemią (HFS-II).</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p>
<p><b>EDITION AP</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wieloośrodkowe,</li> <li>• randomizowane,</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci dorośli z T2DM nieleczeni wcześniej insuliną, z</li> </ul>	<p><u>I-rzędowy PK:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana HbA1c względem wartości wyjściowej</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• otwarte,</li> <li>• dwuramienne badanie fazy III</li> <li>• Hipoteza: Non-inferiority / superiority<sup>4</sup></li> <li>• Okres interwencji / obserwacji: 26 tyg. (2-tyg. okresu przesiewowego, 26-tyg. okresu leczenia i 2-dni okresu obserwacji po leczeniu).</li> <li>• Interwencje: Gla-300 1x/d + OAD vs Gla-100 1x/d + OAD</li> </ul>	<p>niewystarczająco kontrolowaną chorobą za pomocą nieinsulinowych leków hipoglikemizujących.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Gla-300 + OAD: 401 Gla-100 + OAD: 203</p>	<p><u>II-rzędowe PK:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek pacjentów z co najmniej jedną potwierdzoną lub nocną hipoglikemią,</li> <li>• Odsetek pacjentów z HbA1c &lt;7%,</li> <li>• Odsetek pacjentów z HbA1c &lt;7% bez epizodów hipoglikemii w ciągu ostatnich 12 tyg. leczenia;</li> <li>• Odsetek pacjentów z HbA1c ≤ 6,5%,</li> <li>• Odsetek pacjentów z FPG &lt; 100 mg/dL (5,6 mmol/l),</li> <li>• Odsetek pacjentów z FPG ≤ 120 mg/dL (6,7 mmol/l),</li> <li>• Odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowej,</li> <li>• Zmiana w FPG względem wartości wyjściowych,</li> <li>• Zmiana w 8-pkt profilach SMPG,</li> <li>• Zmiana średniego dobowego stężenia glukozy w osoczu,</li> <li>• Zmiana zmienności profilu glukozy w osoczu,</li> <li>• Zmiana dobowej dawki insuliny bazowej.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p>
<p><b>Ling 2021</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jednośrodkowe,</li> <li>• randomizowane,</li> <li>• otwarte,</li> <li>• dwuramienne badanie fazy IV</li> <li>• Okres interwencji / obserwacji: 24 / 26 tyg.</li> <li>• Hipoteza: Non-inferiority</li> <li>• Interwencje: Gla-300 1x/d ± OAD vs NPH 1x/d ± OAD</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T2DM;</li> <li>• BMI &lt;40 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• Zdolność i chęć do wykonywania SMBG;</li> <li>• HbA1c &gt;7% oraz &lt;11%;</li> <li>• FPG &gt;7,5 oraz &lt; 15 mmol/l;</li> <li>• Wiek 18-75 lat;</li> <li>• Przyjmowanie trzech lub mniej OADs;</li> <li>• Brak leczenia insuliną.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Gla-300 ± OAD: 24 NPH ± OAD: 25</p>	<p><u>I-rzędowy PK:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Współczynnik zmienności glukozy na podstawie CGM.</li> </ul> <p><u>II-rzędowe PK:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana średniego stężenia glukozy z sensora (SG);</li> <li>• Średnia amplituda skoków glukozy (MAGE);</li> <li>• Wskaźnik pomiaru glukozy (GM)I;</li> <li>• Zmiana HbA1c;</li> <li>• Zmiana FPG;</li> <li>• Dobowy (na czczo) i 7-pkt profil SMBG;</li> <li>• Dawka insuliny;</li> <li>• Zmiana masy ciała;</li> <li>• Odsetek pacjentów z HbA1c &lt;7% z hipoglikemią potwierdzoną i bez.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p>
<b>Populacja TN/TE</b>			
<p><b>SENIOR</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wieloośrodkowe,</li> <li>• randomizowane,</li> <li>• otwarte,</li> <li>• dwuramienne badanie fazy IIIb</li> <li>• hipoteza: Non-inferiority / superiority</li> <li>• Okres interwencji / obserwacji: 26 tyg. (4 tyg. skriningu, 26 tyg. okresu leczenia)</li> <li>• interwencje: Gla-300 1x/d + OAD vs Gla-100 1x/d + OAD</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku ≥65 lat z T2DM,</li> <li>• Niewystarczająca kontrola choroby pomimo leczenia przeciwcukrzycowego za pomocą schematów niezawierających insuliny lub zawierających BI jako jedyną insulinę.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Gla-300 + OAD: 508 Gla-100 + OAD: 506</p>	<p><u>I-rzędowy PK:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych;</li> </ul> <p><u>II-rzędowe PK:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek pacjentów z co najmniej jedną ciężką i/lub potwierdzoną (≤3,9 mmol/l [70 mg/d ]) i/lub hipoglikemią nocną,</li> <li>• Odsetek pacjentów z HbA1c &lt;7,5% lub HbA1c &lt;7%</li> <li>• Zmiana w 24-godz. średnim stężeniu glukozy w osoczu;</li> <li>• 8-punktowy profil SMPG,</li> </ul>

<sup>4</sup> Zgodnie z hierarchiczną metodą testowania: przewaga w odsetku pacjentów z co najmniej 1 epizodem hipoglikemii, przewaga w odsetku pacjentów z co najmniej 1 epizodem hipoglikemii nocnej, przewaga w zmianie HbA1c względem wartości wyjściowej. Testowanie było przerywane w chwili stwierdzenia braku istotności statystycznej, dla któregośkolwiek parametru zgodnie z wymienioną wcześniej hierarchią.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek uczestników z HbA1c &lt;7,5% lub &lt;7,0% w 26. tygodniu i bez ciężkiej i/lub potwierdzonej (<math>\leq 3,9</math> mmol/l [70 mg/d]) hipoglikemii podczas 26-tygodniowego okresu randomizowanego,</li> <li>• Zmiana FPG względem wartości wyjściowych,</li> <li>• Jakość życia (EQ-5D),</li> <li>• Odsetek uczestników wymagających terapii ratunkowej w ciągu 26 tygodni leczenia.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w Aneksie D1 AKL wnioskodawcy.

Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w Aneksach D2, D3, D4 i D5 AKL wnioskodawcy.

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

Ocenę wiarygodności badań RCT wnioskodawca przeprowadził zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. Risk of Bias version 2) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration (<https://training.cochrane.org/handbook/current>).

W poniższej tabeli zamieszczono podsumowanie oceny badania RCT dla Gla-300 przeprowadzonej przez wnioskodawcę.

Szczegółowa ocena przeprowadzona przez wnioskodawcę została zamieszczona w Aneksie E.1 w AKL wnioskodawcy.

Agencja zweryfikowała ocenę badań przeprowadzoną przez wnioskodawcę i nie stwierdziła rozbieżności.

**Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla Gla-300 na podstawie Cochrane Handbook (narzędzie RoB2) przeprowadzona przez wnioskodawcę**

DOMENA	Ocena ryzyka błędu						
	EDITION 1	EDITION 2	EDITION JP 2	EDITION 3	EDITION AP	SENIOR	Ling 2021
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie	niskie	pewne zastrzeżenia	niskie	niskie	pewne zastrzeżenia	pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU</b>	<b>niskie</b>	<b>niskie</b>	<b>pewne zastrzeżenia</b>	<b>niskie</b>	<b>niskie</b>	<b>pewne zastrzeżenia</b>	<b>pewne zastrzeżenia</b>

Szczegółowa ocena badań dla Gla-300 znajduje się w Aneksie E.1 w AKL wnioskodawcy.

W poniższej tabeli zamieszczono podsumowanie oceny badania RCT dla komparatorów przeprowadzonej przez wnioskodawcę.

Szczegółowa ocena badań dla komparatorów znajduje się w Aneksach E.2 – E.5 w AKL wnioskodawcy.

Agencja zweryfikowała ocenę badań przeprowadzoną przez wnioskodawcę i nie stwierdziła rozbieżności.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla komparatorów na podstawie Cochrane Handbook (narzędzie RoB2) przeprowadzona przez wnioskodawcę

Akronim	Ryzyko błędu systematycznego (ocena RoBv2)
<b>Populacja TN</b>	
<b>NPH + OAD vs Gla-100 + OAD</b>	
LANCELOT	niskie
Hermanns 2015	wysokie
Hsia 2011	pewne zastrzeżenia
LEAD	wysokie
Eliaschewitz 2006	pewne zastrzeżenia
LANMET	pewne zastrzeżenia
Riddle 2003	pewne zastrzeżenia
Fritsche 2003	wysokie
HOE 901/3002, Yki-Järvinen 2000	pewne zastrzeżenia
<b>MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD</b>	
BEYOND V	pewne zastrzeżenia
EasyMix	pewne zastrzeżenia
DURABLE	niskie
Strojek 2009	niskie
INITIATE	pewne zastrzeżenia
Janka 2005	wysokie
Kann 2006	pewne zastrzeżenia
Kazda 2006	pewne zastrzeżenia
Al-Shaikh 2006	pewne zastrzeżenia
Sun 2014	pewne zastrzeżenia
<b>TE</b>	
<b>NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD</b>	
Berard 2015	wysokie
HOE 901/3002, Massi Benedetti 2003	pewne zastrzeżenia
Rosenstock 2001	pewne zastrzeżenia
Yokoyama 2006	wysokie
<b>MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD</b>	
Ligthelm 2011	wysokie
LanScape	niskie
Tinahones 2014	niskie
Jin 2016	pewne zastrzeżenia
Rosenstock 2008	wysokie
Jia 2015	niskie
GINGER	pewne zastrzeżenia
DURABLE 2	niskie

### Ocena homogeniczności badań na potrzeby metaanalizy

- Populacja pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną (TN)

#### Badania umożliwiające porównanie GLA-300 + OAD z NPH + OAD

Analiza homogeniczności wskazuje na ogólną zbieżność pomiędzy badaniami dla Gla-300 a NPH w zakresie metodyki badań.

Niemniej badania cechowały się różną wiarygodnością metodologiczną ocenioną przy zastosowaniu narzędzia Cochrane (RoBv2).

Generalnie w badaniach uczestniczyli pacjenci o zbliżonej charakterystyce wyjściowej, jednak istniały też istotne odstępstwa. I tak na przykład w badaniach EDITION AP (badanie dla Gla-300 + OAD) i LEAD (badanie dla NPH+OAD) brali udział pacjenci wyłącznie o etniczności azjatyckiej, cechujący się m.in. niższym wskaźnikiem BMI, niż pacjenci z pozostałych badań.

Średnia wieku pacjentów w badaniu SENIOR to ok. 70 lat, podczas gdy dla pozostałych badań nie przekraczała 60 lat.

W uwzględnionych badaniach stwierdzono różnice w zakresie przyjętych definicji hipoglikemii. W szczególności różnice te dotyczyły wartości glikemii, przy której raportowano wystąpienie zdarzenia.

Nie obserwowano istotnej heterogeniczności w odniesieniu do sposobu przeprowadzenia, jak i zastosowanego schematu terapeutycznego w grupach referencyjnych analizowanych badań.

W zakresie efektów terapeutycznych uzyskiwanych we wspólnej grupie referencyjnej Gla-100 + OAD badania dla interwencji i komparatora są względem siebie homogenne w odniesieniu do zmiany HbA1c i dobowej dawki insuliny oraz nieznacznie heterogenne w zakresie zmiany masy ciała.

#### Badania umożliwiające porównanie GLA-300 + OAD z MIX ± OAD

Analiza homogeniczności wskazuje na ogólną zbieżność pomiędzy badaniami dla Gla-300 a MIX w zakresie metodyki. Niemniej badania cechowały się różną wiarygodnością metodologiczną ocenioną przy zastosowaniu narzędzia Cochrane (RoBv2).

W badaniach uczestniczyli pacjenci o zbliżonej charakterystyce wyjściowej, z wyjątkiem badania Al-Shaikh 2006, w którym chorzy mieli znacznie wyższe średnie wyjściowe wartości HbA1c w stosunku do chorych z pozostałych badań. Ponadto część badań obejmował pacjentów wyłącznie pochodzenia azjatyckiego (BEYOND V, EasyMix, Sun 2014).

Nie obserwowano istotnej heterogeniczności w odniesieniu do zastosowanego schematu terapeutycznego w grupach referencyjnych analizowanych badań. Z kolei obserwowano różnice w zakresie stosowanych schematów w grupach badanych, w szczególności dotyczące częstości podawania MIX, które stosowane były w zakresie od 1 podania do 3 podań w ciągu dnia. W zakresie efektów terapeutycznych uzyskiwanych we wspólnej grupie referencyjnej Gla-100 + OAD badania cechują się względną homogenicznością w odniesieniu do zmiany HbA1c oraz dobowej dawki insuliny. Nieznaczne różnice obserwowano natomiast w odniesieniu do zmiany masy ciała.

- Populacja pacjentów leczonych uprzednio insuliną (TE)

#### Badania umożliwiające porównanie GLA-300 ± BOLUS ± OAD z NPH ± BOLUS ± OAD

Analiza homogeniczności wskazuje na ogólną zbieżność pomiędzy badaniami dla Gla-300 ± bolus ± OAD a NPH ± bolus ± OAD w zakresie metodyki. Niemniej badania dla komparatora cechowały się niższą wiarygodnością metodologiczną ocenioną przy zastosowaniu narzędzia Cochrane (RoBv2). Oprócz badań obejmujących pacjentów z populacji ogólnej, do analizy włączono również badanie obejmujące wyłącznie pacjentów pochodzenia azjatyckiego (EDITION JP2). Również dla ramienia NPH ± BOLUS ± OAD włączono tego typu badanie (Yokoyama 2006). W badaniach uczestniczyli pacjenci leczeni uprzednio schematem insulinowym – w części badań wcześniejsza terapia obejmowała wyłącznie proste schematy insulinowe (BI + OAD), zaś w części chorzy byli leczeni intensywną insulinoterapią (BI + bolus ± OAD). We wszystkich badaniach schemat terapeutyczny obejmował BI i OAD, a dodatkowo w niektórych badaniach dopuszczano również stosowanie insuliny posiłkowej w zależności od potrzeby pacjenta, do trzech razy w ciągu dnia. W zakresie efektów terapeutycznych uzyskiwanych we wspólnej grupie referencyjnej Gla-100 ± bolus ± OAD stwierdzono względną homogeniczność.

#### Badania umożliwiające porównanie GLA-300 ± BOLUS ± OAD z MIX ± OAD

Analiza homogeniczności wskazuje na ogólną zbieżność pomiędzy badaniami dla Gla-300 ± bolus ± OAD a MIX ± OAD w zakresie metodyki. Niemniej badania cechowały się niższą wiarygodnością metodologiczną ocenioną przy zastosowaniu narzędzia Cochrane (RoBv2). W badaniach uczestniczyli pacjenci leczeni uprzednio schematem insulinowym – w części badań wcześniejsza terapia obejmowała wyłącznie proste schematy insulinowe (BI + OAD), zaś w części chorzy byli leczeni intensywną insulinoterapią (MIX BID ± OAD). Większość badań uwzględnionych dla MIX ± OAD stanowiły badania przeprowadzone w populacji ogólnej, ale włączono również 2 badania przeprowadzone wyłącznie na populacji azjatyckiej (Jia 2015 i Jin 2016).

We wszystkich badaniach schemat terapeutyczny obejmował BI i OAD, a dodatkowo w niektórych badaniach dopuszczano również stosowanie insuliny posiłkowej, do trzech razy w ciągu dnia, w zależności od potrzeby pacjenta. W zakresie efektów terapeutycznych uzyskiwanych we wspólnej grupie referencyjnej Gla-100 ± bolus ± OAD stwierdzono względną homogeniczność, a nieznaczne obserwowane rozbieżności należy traktować jako

naturalną różnorodność pacjentów z T2DM. W badaniach dla komparatora MIX podawane były z różną częstością wynoszącą 2 lub 3 iniekcje w ciągu dnia, co odzwierciedla różnice populacyjne w zapotrzebowaniu na insulinę.

#### **Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (str. 104-105 AK wnioskodawcy):**

- W badaniach uwzględnionych w analizie rodzaj stosowanej interwencji nie podlegał zaślepieniu. Niemniej w badaniach w populacji cukrzycowej zastosowanie zaślepienia byłoby trudne do zrealizowania z uwagi różnice w schematach dawkowania, przez co świadomy pacjent na podstawie regularnych pomiarów glikemii, pomimo zaślepienia, byłby w stanie zidentyfikować jaki rodzaj preparatu przyjmuje. Zgodnie z zapisami w wytycznych EMA dotyczących projektowania badań w cukrzycy brak zaślepienia jest dopuszczalny, gdy niemożliwe jest jego zastosowanie niezależnie od powodu. Ponadto w większości zakwalifikowanych prac głównym punktem końcowym była zamiana HbA1c, czyli obiektywnego parametru laboratoryjnego, który często analizowano dodatkowo w centralnym laboratorium, w związku z czym istnieje niewielkie ryzyko błędu systematycznego związanego z jego oceną;
- W niektórych obszarach stwierdzono heterogeniczność badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim, w szczególności badania charakteryzowały się różną wiarygodnością metodologiczną oraz różnym efektem terapeutycznym uzyskiwanym we wspólnej grupie referencyjnej w zakresie zmiany masy ciała. Niemniej obserwowane rozbieżności w efektach terapeutycznych należy traktować jako naturalną różnorodność pacjentów z T2DM, a populacja we włączonych badaniach dobrze odzwierciedla populację docelową przedmiotowej analizy;
- W poszczególnych badaniach stosowano różne rodzaje leków z grupy OAD jako terapia uzupełniająca w ocenianych schematach terapeutycznych, przy czym różnice te odzwierciedlają praktykę kliniczną i nie powinny mieć wpływu na ostateczny wynik porównania;
- W populacji TE w porównaniu pośrednim dla Gla-300 i NPH uwzględniano zarówno badania, w których pacjenci byli leczeni insuliną posiłkową, jak i takie, w których wspomniana insulina była stosowana wyłącznie jako forma terapii ratunkowej. Niemniej taki podejście uznano za jak najlepiej odzwierciedlającą praktykę kliniczną, uzyskując tym samym wyniki najlepiej oddające sytuację w tej grupie chorych;
- Dla niektórych par interwencji wyniki porównania pośredniego oparto o wyniki pojedynczych badań, co zmniejsza jego wiarygodność;
- Wszystkie zakwalifikowane do analizy klinicznej prace ukierunkowano na ocenę redukcji poziomu HbA1c, który należy do grona zastępczych punktów końcowych (surogatów), tym niemniej w licznych doniesieniach naukowych wykazywano jego związek z istotnymi klinicznie punktami końcowymi, dodatkowo w ramach niniejszej analizy klinicznej oprócz oceny zastępczych punktów końcowych dokonano także oceny istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak częstość występowania epizodów hipoglikemii oraz jakość życia. W ramach analizy uzupełniającej przedstawiono ponadto dowody z badań obserwacyjnych na korzystny wpływ terapii LAA (w tym Gla) na istotne klinicznie punkty końcowe.

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

- w badaniu Ling 2021 nie podano marginesu dla „non-inferiority”
- część badań włączonych do AKL wnioskodawcy obejmuje wyłącznie populację azjatycką (EDITION JP2, EDITION AP, Ling 2021). Pacjenci ci odznaczali się odmienną charakterystyką m. in. z uwagi na mniejszą masę ciała czy BMI w odróżnieniu od pacjentów rasy kaukaskiej, którzy stanowili przeważającą większość w pozostałych badaniach. Istotne są też kwestie odmiennej skuteczności insulinoterapii u pacjentów o pochodzeniu azjatyckim w porównaniu do populacji pacjentów o pochodzeniu kaukaskim (o czym donoszą m. in. publikacje do Vale Moreira 2021, Davidson 2013). Wobec powyższego twierdzenie wnioskodawcy, że „populacja we włączonych badaniach dobrze odzwierciedla populację docelową przedmiotowej analizy” należy traktować z ostrożnością.

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- Wnioskowanie o względnej skuteczności i bezpieczeństwie oparto o wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną, które cechuje się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie. Z drugiej strony w badaniach H2H wykazano przewagę Gla-300 nad Gla-100, a jednocześnie we wcześniejszych licznych pracach potwierdzono, że Gla-100 jest opcją co najmniej równie skuteczną jak NPH pod względem kontroli glikemii, przy mniejszym ryzyku hipoglikemii;



**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Brak oceny bezpieczeństwa w badaniu Ling 2021 (porównanie bezpośrednio Gla-300 + OAD vs NPH + OAD)
- W przypadku niektórych metaanaliz agregowano wyniki z badań dla populacji ogólnej i azjatyckiej. Należy podkreślić, że populacje te różniły się m. in. w zakresie masy ciała czy BMI. Istnieją doniesienia naukowe raportujące o różnicach w skuteczności insulinoterapii u pacjentów o różnym pochodzeniu etnicznym (do Vale Moreira 2021, Davidson 2013)
- W żadnym z badań dla MIX ± OAD w populacji pacjentów TN nie raportowano wyników dotyczących satysfakcji z leczenia w skali DTSQ oraz jakości życia, przez co nie było możliwe przeprowadzenie porównania z ocenianą interwencją (Gla-300 + OAD).
- Ocenę jakości życia i ocenę satysfakcji z leczenia ograniczono do zestawienia wyników uzyskanych w poszczególnych badaniach bez przeprowadzania formalnego porównania pośredniego
- W uwzględnionych badaniach stwierdzono różnice w zakresie przyjętych definicji hipoglikemii. W szczególności różnice te dotyczyły wartości glikemii, przy której raportowano wystąpienie zdarzenia.

**4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa****4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności****a. Populacja pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną (TN)****Porównanie bezpośrednie Gla-300 + OAD vs NPH + OAD (Ling 2021)****• KONTROLA GLIKEMII**

W badaniu Ling 2021 (populacja wyłącznie azjatycka), bezpośrednio porównującym Gla-300 + OAD względem NPH + OAD, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema interwencjami w odniesieniu do kontroli glikemii wyrażonej średnią zmianą HbA1c oraz FPG. Odsetki pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA1c <7% były takie same w obu analizowanych grupach. Jednocześnie wyższy odsetek chorych leczonych Gla-300 uzyskał docelowe wartości HbA1c bez doświadczania epizodów hipoglikemii w porównaniu z chorymi leczonymi NPH. Z uwagi na małą próbę badania, wynik porównania Gla-300 i NPH nie osiągnął prognozy istotności statystycznej.

**Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania bezpośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD [dane ciągłe]**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Gla-300 + OAD		NPH + OAD		Wynik porównania	p
		N	Wynik końcowy [Średnia (SD)]	N	Wynik końcowy [Średnia (SD)]	LSM [95% CI]	
Zmiana HbA1c [%]	24	23	7,44 (0,54)	23	7,43 (0,79)	-0,16 [-0,57; 0,25]	0,43
Zmiana FPG [mmol/l]			6,92 (1,96)		7,36 (2,08)	-0,30 [-1,89; 1,30]	

**Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania bezpośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD [dane dychotomiczne]**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Gla-300 + OAD	NPH + OAD	Wynik porównania		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] <sup>a</sup>	RD [95% CI] <sup>a</sup>	
HbA1c <7%	24	6/23 (26)	6/23 (26)	1,00 [0,38; 2,65]	0,00 [-0,25; 0,25]	bd
HbA1c <7% bez hipoglikemii potwierdzonej <3,9 mmol/l		5/23 (22)	1/23 (4)	5,00 [0,63;39,54]	0,17 [-0,01; 0,36]	bd
HbA1c <7% bez hipoglikemii potwierdzonej <3,0 mmol/l		5/23 (22)	1/23 (4)	5,00 [0,63;39,54]	0,17 [-0,01; 0,36]	bd

a) obliczenia własne wnioskodawcy

### • ZMIANA MASY CIAŁA

W 24-tygodniowym okresie interwencji obserwowano zwiększenie średniej masy ciała zarówno w grupie leczonej Gla-300, jak i NPH, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema interwencjami.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany masy ciała dla porównania Gla-300 + OAD vs NPH + OAD

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Gla-300 + OAD		NPH + OAD		Wynik porównania	P
		N	Zmiana vs baseline [Średnia (SD)]	N	Zmiana vs baseline [Średnia (SD)]	MD [95% CI] <sup>a</sup>	
Zmiana masy ciała [kg]	24	23	1,5 (2,7)	23	1,2 (3,1)	<b>0,30 [-1,38; 1,98]</b>	bd

a) obliczenia własne wnioskodawcy

### • HIPOGLIKEMIE

Terapia Gla-300 + OAD w porównaniu z NPH + OAD prowadziła do zmniejszenia ryzyka wystąpienia epizodów hipoglikemii, w tym hipoglikemii nocnej. Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść Gla-300 w odniesieniu do epizodów hipoglikemii potwierdzonej pomiarem glukozy  $\leq 3,9$  mmol/l, zarówno ogółem, jak i nocnej. Ponadto, w grupie leczonej Gla-300, mniejszy odsetek pacjentów doświadczał epizodów hipoglikemii 2. stopnia wg klasyfikacji ADA ( $< 3,1$  mmol/l) w porównaniu z grupą otrzymującą NPH, przy czym wynik porównania nie osiągnął progu istotności statystycznej. W żadnej grupie nie odnotowano epizodów ciężkiej hipoglikemii.

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania Gla-300 + OAD vs NPH + OAD

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Gla-300 + OAD	NPH + OAD	Wyniki porównania		P
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI] <sup>a</sup>	
<b>Hipoglikemia ciężka</b>						
Ciężka	24	0/23 (0)	0/23 (0)	<b>0 vs 0</b>	-	bd
<b>Hipoglikemia nocna</b>						
Potwierdzona $\leq 3,9$ mmol/l	24	1/23 (4)	9/23 (39)	<b>0,11 [0,02; 0,81]<sup>a</sup></b>	NNT = 3 [2; 8]	bd
Potwierdzona $< 3,0$ mmol/l		0/23 (0)	4/23 (17)	<b>0,11 [0,01; 1,95]<sup>a</sup></b>	NNT = 6 [3; 2486]	bd
<b>Hipoglikemia ogółem</b>						
Potwierdzona $\leq 3,9$ mmol/l	24	7/23 (30)	17/23 (74)	<b>0,41 [0,21; 0,80]</b>	NNT = 3 [2; 6]	0,003
Potwierdzona $< 3,0$ mmol/l		1/23 (4)	5/23 (22)	<b>0,20 [0,03; 1,58]</b>	RD = -0,17 [-0,36; 0,01]	0,187

Kolorem zielonym oznaczono wyn k istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300

a) Obliczenia własne wnioskodawcy.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania Gla-300 + OAD vs NPH + OAD – częstość zdarzeń / pacjento-lata

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Gla-300 + OAD		NPH + OAD		Wynik porównania	P
		N	Częstość [epizody/PY]	N	Częstość [epizody/PY]	Iloraz częstości [95% CI]	
<b>Hipoglikemia nocna</b>							
Potwierdzona $\leq 3,9$ mmol/l	24	23	0,1	23	1,5	bd	bd
Potwierdzona $< 3,0$ mmol/l			0,0		0,6	bd	bd
<b>Hipoglikemia ogółem</b>							
Potwierdzona $\leq 3,9$ mmol/l	24	23	0,9	23	6,2	<b>0,16 [0,06; 0,42]</b>	$< 0,001$
Potwierdzona $< 3,0$ mmol/l			0,1		0,9	0,11 [0,11; 1,12]	0,063

Kolorem zielonym oznaczono wyn k istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300

### • DAWKA INSULINY

W 24-tygodniowym okresie obserwacji końcowa dobową dawkę insuliny w przeliczeniu na kg masy ciała była istotnie statystycznie wyższa w grupie leczonej Gla-300 + OAD w porównaniu z grupą leczoną NPH + OAD.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany dawki insuliny dla porównania Gla-300 + OAD vs NPH + OAD

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Gla-300 + OAD		NPH + OAD		Wynik porównania	p
		N	Wynik końcowy [Średnia (SD)]	N	Wynik końcowy [Średnia (SD)]	LSM [95% CI] <sup>a</sup>	
Całkowita dobową dawką insuliny [U/kg]	24	23	0,25 (0,07)	23	0,21 (0,05)	0,04 [0,005; 0,08]	bd

Kolorem czerwonym oznaczono wyn k istotny statystycznie na korzyść komparatora - terapii NPH

a) Obliczenia własne wnioskodawcy.

### Porównanie pośrednie Gla-300 + OAD vs NPH + OAD

W populacji TN dostępne są wyniki porównania bezpośredniego Gla-300 + OAD względem NPH + OAD pochodzące z badania Ling 2021. Niemniej badanie to obejmuje niewielką liczebnie populację pacjentów azjatycką, stąd w analizie klinicznej przeprowadzono również porównanie pośrednie Gla-300 i NPH przez wspólną grupę referencyjną.

#### • KONTROLA GLIKEMII

Wyniki porównania pośredniego wskazują na **brak istotnych statystycznie różnic** pomiędzy terapią Gla-300 + OAD i NPH + OAD w zakresie kontroli glikemii u pacjentów nieleczonych uprzednio terapią insulinową. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w odniesieniu do zmiany HbA1c, jak i zmiany FPG względem wartości wyjściowych, zarówno w krótszym (24–26 tyg.), jak i w dłuższym (36–52 tyg.) okresie interwencji. **Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic** w odniesieniu do odsetka pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c <7%.

Tabela 20. Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do kontroli glikemii (szczegółowe wyniki metaanaliz zamieszczono w Aneksie A. AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (MD/RR [95% CI])		
			Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 + OAD vs NPH + OAD
Zmiana HbA1c [%]	24–26	O, A	MD = 0,04 [-0,09; 0,16] MA 2 badań	MD = 0,09 [0,01; 0,16] MA 6 badań	<b>WMD = -0,05 [-0,20; 0,09]</b>
	36–52	O	MD = -0,08 [-0,227; 0,069] EDITION III	MD = 0,05 [-0,07; 0,16] MA 3 badań	<b>WMD = -0,13 [-0,32; 0,06]</b>
Zmiana FPG [mmol/l]	24–26	O, A	MD = 0,31 [0,11; 0,51] MA 2 badań	MD = 0,16 [-0,02; 0,34] MA 5 badań	WMD = 0,15 [-0,12; 0,41]
	36–52	O	MD = 0,07 [-0,26; 0,40] EDITION III	MD = 0,15 [-0,01; 0,31] MA 3 badań	WMD = -0,08 [-0,45; 0,29]
HbA1c <7,0%	24–26	O, A	RR = 1,00 [0,90; 1,12] MA 2 badań	RR = 0,98 [0,87; 1,11] MA 2 badań	<b>RR = 1,02 [0,86; 1,20]</b>
HbA1c ≤6,5%	24–26	O, A	RR = 0,96 [0,81; 1,15] MA 2 badań	bd	-

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

#### • ZMIANA MASY CIAŁA

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy Gla-300 + OAD i NPH + OAD w odniesieniu do średniej zmiany masy ciała zarówno w krótszym, jak i dłuższym okresie obserwacji.

Tabela 21. Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do zmiany masy ciała (szczegółowe wyniki metaanaliz zamieszczono w Aneksie A. AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (MD/WMD [95% CI])		
			Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 + OAD vs NPH + OAD
Zmiana masy ciała [kg]	24–26	O, A	-0,06 [-0,38; 0,26] MA 2 badań	-0,61 [-1,35; 0,13] MA 4 badań	<b>0,55 [-0,25; 1,35]</b>

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (MD/WMD [95% CI])		
			Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 + OAD vs NPH + OAD
	36–52	O	-0,24 [-0,81; 0,33] EDITION III	-0,17 [-0,52; 0,19] MA 3 badań	<b>-0,07 [-0,75; 0,60]</b>

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

## • HIPOGLIKEMIE

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że terapia Gla-300 + OAD w porównaniu ze schematem NPH + OAD prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka hipoglikemii nocnej oraz hipoglikemii ogółem w 6-mies. okresie obserwacji. Epizody ciężkiej hipoglikemii występowały u niewielkiego odsetka pacjentów – nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami. Niemniej epizody hipoglikemii objawowej 2. stopnia wg klasyfikacji ADA (<3,0–3,1 mmol/l), występowały rzadziej podczas leczenia Gla-300 + OAD w porównaniu z NPH + OAD, osiągając istotność statystyczną w dłuższym okresie obserwacji (36–48 tyg.). Wyniki porównań pośrednich przeprowadzonych z wykorzystaniem dostępnych danych, przedstawiono poniżej.

**Tabela 22. Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii – odsetek pacjentów ze zdarzeniem (szczegółowe wyniki metaanaliz zamieszczono w Aneksie A. AKL wnioskodawcy)**

Hipoglikemia	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
			Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 + OAD vs NPH + OAD
Ciężka	24–26	O, A	0,73 [0,22; 2,41] MA 2 badań	1,19 [0,68; 2,08] MA 4 badań	<b>0,61 [0,16; 2,29]</b>
	36–48	O	0,67 [0,24; 1,87] EDITION III	0,45 [0,07; 3,00] MA 2 badań	<b>1,48 [0,17; 12,65]</b>
Nocna	24–26	O, A	0,81 [0,69; 0,94] MA 2 badań	1,73 [1,38; 2,17] MA 3 badań	0,47 [0,35; 0,61]
	36–52	O	0,92 [0,74; 1,13] EDITION III	1,59 [0,72; 3,53] MA 2 badań	0,58 [0,25; 1,31]
Ogółem	24–26	O, A	0,92 [0,85; 0,99] MA 3 badań	1,05 [0,95; 1,15] Fritsche 2003	<b>0,87 [0,78; 0,99]</b>
	48	O	0,93 [0,84; 1,03] EDITION III	bd	-
Potwierdzona </=3,0 mmol/l lub ciężka	24–26	O, A	0,76 [0,61; 0,95] MA 3 badań	bd	-
	48	O	0,64 [0,48; 0,86] EDITION III	bd	-
Objawowa </= 3,0/3,1 mmol/l	24–26	O, A	0,63 [0,45; 0,87] MA 3 badań	0,83 [0,52; 1,34] Hermanns 2015	<b>0,75 [0,42; 1,34]</b>
	36–48	O	0,65 [0,47; 0,90] EDITION III	0,99 [0,81; 1,20] LANCELOT	<b>0,66 [0,45; 0,96]</b>

Kolorem zielonym oznaczono wyn k istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

**Tabela 23. Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii – częstość epizodów (szczegółowe wyniki metaanaliz zamieszczono w Aneksie A. AKL wnioskodawcy)**

Hipoglikemia	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (Iloraz częstości [95% CI])		
			Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 + OAD vs NPH + OAD
Ciężka	24	O	0,98 [0,23; 4,20] EDITION III	bd	-
Nocna	26	A	0,82 [0,61; 1,10] EDITION AP	bd	-
Ogółem	24–26	O, A	0,82 [0,70; 0,97] MA 2 badań	bd	-
Potwierdzona </=3,0 mmol/l lub ciężka	24–26	O, A	0,79 [0,54; 1,15] MA 2 badań	bd	-
	48	O	0,82 [0,57; 1,18] EDITION III	bd	-
Objawowa </= 3,0/3,1 mmol/l	24–26	O, A	0,62 [0,43; 0,90] MA 2 badań	bd	-
	36–48	O	0,70 [0,48; 1,01] EDITION III	1,27 [0,91; 1,79] LANCELOT	<b>0,55 [0,33; 0,91]</b>

Kolorem zielonym oznaczono wyn k istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

#### • DAWKA INSULINY

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że podczas terapii Gla-300 + OAD pacjenci otrzymywali istotnie statystycznie wyższą średnią dobową dawkę insuliny w porównaniu z terapią NPH + OAD. Wynik porównania pośredniego był istotny statystycznie zarówno w odniesieniu do całkowitej średniej dobowej dawki zużywanej w ciągu dnia, jak i średniej dobowej dawki w przeliczeniu na kg masy ciała pacjenta.

**Tabela 24. Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do końcowej dawki insuliny (szczegółowe wyniki metaanaliz zamieszczono w Aneksie A. AKL wnioskodawcy)**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (MD [95% CI])		
			Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 + OAD vs NPH + OAD
Końcowa dawka insuliny [U/d]	24–26	O, A	7,40 [3,38; 11,42] EDITION III	-1,87 [-3,39; -0,35] MA 6 badań	WMD = 9,27 [4,97; 13,57]
Końcowa dawka insuliny [U/kg/d]	24–26	O	0,09 [0,05; 0,13] EDITION III	-0,03 [-0,07; 0,02] MA 6 badań	WMD = 0,12 [0,06; 0,18]
	36–52	O	0,11 [0,07; 0,15] EDITION III	-0,02 [-0,04; -0,00] MA 6 badań	WMD = 0,13 [0,09; 0,18]

Kolorem czerwonym oznaczono wyn k istotny statystycznie na korzyść terapii NPH

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

#### • JAKOŚĆ ŻYCIA I OCENA SATYSFAKcji Z LECZENIA

Z uwagi na ograniczone dane (wyniki pojedynczych badań) w przypadku oceny satysfakcji z leczenia ograniczono się do zestawienia wyników uzyskanych w badaniach dla Gla-300 + OAD i NPH + OAD bez przeprowadzania formalnego porównania pośredniego.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem w odniesieniu do wyniku ogólnego kwestionariusza DTSQs zarówno w badaniach dla Gla-300, jak i NPH. Podobnie wyniki dotyczące obciążenia hiperglikemią i hipoglikemią nie były istotne statystycznie w żadnym w uwzględnionych badaniach.

Terapia Gla-300, w dłuższym 12-mies. okresie obserwacji, wiązała się natomiast z istotnie statystycznie mniejszą obawą przed epizodami hipoglikemii ocenianą przy zastosowaniu kwestionariusza HFS-II. Obserwowana różnica

nie była jednak istotna klinicznie. W żadnym z badań dla komparatora nie przedstawiono wyników dla analogicznej oceny.

**Tabela 25. Wyniki porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD w odniesieniu do satysfakcji z leczenia i jakości życia – badanie EDITION 3**

Domena	OI [tyg.]	Gla-300 + OAD		Gla-100 + OAD		Porównanie MD [95%CI]
		N	Średnia (SD) / [95%CI]	N	Średnia (SD) / [95%CI]	
<b>Satysfakcja z leczenia (DTSQs)</b>						
Wynik ogólny	24	432	4,89 [4,41; 5,37]	430	5,12 [4,63; 5,61]	-0,23 [-0,92; 0,46] <sup>a</sup>
	48		32,1 (4,7)		31,7 (5,0)	0,40 [-0,25; 1,05] <sup>a</sup>
Satysfakcja z obecnego leczenia	1,1 (1,7)		1,2 (1,6)		-0,10 [-0,32; 0,12] <sup>a</sup>	
Wygoda	0,7 (1,6)		0,9 (1,5)		-0,20 [-0,41; 0,01] <sup>a</sup>	
Elastyczność	0,5 (1,7)		0,7 (1,6)		-0,20 [-0,42; 0,02] <sup>a</sup>	
Rozumienie choroby	0,5 (1,3)		0,7 (1,2)		-0,20 [-0,37; -0,03] <sup>a</sup>	
Rekomendacja terapii innym	0,8 (1,5)		1,0 (1,6)		-0,20 [-0,41; 0,01] <sup>a</sup>	
Chęć kontynuacji	1,1 (1,9)		1,1 (1,7)		0,00 [-0,24; 0,24] <sup>a</sup>	
Obciążenie hiperglikemią	-1,83 [-2,01; -1,65]		-1,58 [-1,77; -1,40]		-0,25 [-0,51; 0,01] <sup>a</sup>	
Obciążenia hipoglikemią	0,38 [0,21; 0,56]		0,44 [0,26; 0,61]		-0,06 [-0,31; 0,19] <sup>a</sup>	
<b>Strach przed hipoglikemią (HFS-II)</b>						
Wynik ogólny	24	432	-0,09 (0,02)	430	-0,07 (0,02)	-0,02 [-0,09; 0,04]
	48		0,52 (0,63)		0,61 (0,68)	-0,09 [-0,18; -0,002] <sup>a</sup>

DTSQs (Status Version) – składa się z 8 pytań, pierwsze 6 oceniane są w skali od 0 do 6, gdzie 0 oznacza bardzo niezadowolony / bardzo niewygodny, a 6 bardzo zadowolony / bardzo wygodny, wynik całkowity obejmuje 6 pierwszych pytań. Maksymalny wynik wynosi 36, im wyższy wynik tym większa satysfakcja z leczenia. Pytania 7 i 8 określają stopień obciążenia hiperglikemią / hipoglikemią, oceniany w skali od 0 (w ogóle) do 6 (cały czas). Im wyższy wynik tym większe obciążenie hiper- / hipoglikemią.

a) Obliczenia własne wnioskodawcy

**Tabela 26. Wyniki porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD w odniesieniu do satysfakcji z leczenia**

Badanie	Domena	OI [tyg.]	NPH + OAD		Gla-100 + OAD		Porównanie MD [95%CI]
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
<b>Satysfakcja z leczenia (DTSQs)</b>							
Hermanns 2015	Wynik ogółem	24	111	2,1 (7,36)	118	3,2 (8,04)	-1,10 [-3,09; 0,89] <sup>a</sup>
LANCELOT		36	349	31,0 (5,7) <sup>b</sup>	352	31,8 (4,7) <sup>b</sup>	-0,7 [-1,4; 0,1]
Hermanns 2015	Obciążenie hiperglikemią	24	111	2,2 (1,73) <sup>b</sup>	118	2,2 (1,57) <sup>b</sup>	0,00 [-0,43; 0,43] <sup>a</sup>
Hermanns 2015	Obciążenie hipoglikemią	24	111	1,0 (1,47) <sup>b</sup>	118	1,2 (1,57) <sup>b</sup>	-0,20 [-0,59; 0,19] <sup>a</sup>
<b>Satysfakcja z leczenia (DTSQc)</b>							
Eliaschewitz 2006	Wynik ogółem	24	250	16,0 (3,3) <sup>b</sup>	231	16,6 (2,6) <sup>b</sup>	-0,60 [-1,13; -0,07] <sup>a</sup>

DTSQs (Status Version) – składa się z 8 pytań, pierwsze 6 oceniane są w skali od 0 do 6, gdzie 0 oznacza bardzo niezadowolony / bardzo niewygodny, a 6 bardzo zadowolony / bardzo wygodny, wynik całkowity obejmuje 6 pierwszych pytań. Maksymalny wynik wynosi 36, im wyższy wynik tym większa satysfakcja z leczenia. Pytania 7 i 8 określają stopień obciążenia hiperglikemią / hipoglikemią, oceniany w skali od 0 (w ogóle) do 6 (cały czas). Im wyższy wynik tym większe obciążenie hiper- / hipoglikemią.

DTSQc (Change Version) – wersja kwestionariusza DTSQ opracowana w celu zniesienia efektu „sufitu” występującego w skali DTSQs. W kwestionariuszu DTSQc pacjenci odpowiadają na pytania w odniesieniu do ich poprzedniego leczenia.

a) Obliczenia własne wnioskodawcy; b) Wynik końcowy

## **Porównanie pośrednie Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD**

### • KONTROLA GLIKEMII

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią Gla-300 + OAD i MIX ± OAD w zakresie kontroli glikemii w populacji pacjentów nieleczonych uprzednio insulinami. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w odniesieniu do zmiany HbA1c, jak i zmiany FPG względem wartości wyjściowych, zarówno w krótszym (24–28 tyg.), jak i w dłuższym (32–48 tyg.) okresie interwencji. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do odsetka pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c <7% i ≤6,5%.

**Tabela 27. Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do kontroli glikemii (szczegółowe wyniki metaanaliz zamieszczono w Aneksie A. AKL wnioskodawcy)**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (MD/RR [95% CI])		
			Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD
Zmiana HbA1c [%]	24–28	O, A	MD = 0,04 [-0,09; 0,16] MA 2 badań	MD = -0,20 [-0,41; 0,003] MA 8 badań	<b>WMD = 0,24 [-0,001; 0,48]</b>
	32–48	O, A	MD = -0,08 [-0,23; 0,07] EDITION III	MD = -0,12 [-0,28; 0,04] Sun 2014	<b>WMD = 0,04 [-0,18; 0,26]</b>
Zmiana FPG [mmol/l]	24–28	O, A	MD = 0,31 [0,11; 0,51] MA 2 badań	MD = 0,62 [-0,05; 1,30] MA 6 badań	WMD = -0,32 [-1,03; 0,39]
	48	O	MD = 0,07 [-0,26; 0,40] EDITION III	bd	-
HbA1c <7,0%	24–28	O, A	RR = 1,00 [0,90; 1,12] MA 2 badań	RR = 1,06 [0,88; 1,28] MA 9 badań	<b>RR = 0,95 [0,76; 1,18]</b>
HbA1c ≤6,5%	24–28	O, A	RR = 0,96 [0,81; 1,15] MA 2 badań	RR = 1,11 [0,98; 1,25] MA 4 badań	<b>RR = 0,87 [0,71; 1,08]</b>

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

### • ZMIANA MASY CIAŁA

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że terapia Gla-300 + OAD prowadzi do istotnie statystycznie niższego przyrostu masy ciała w porównaniu z terapią MIX ± OAD w populacji pacjentów nieleczonych uprzednio insulinami.

**Tabela 28. Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do zmiany masy ciała (szczegółowe wyniki metaanaliz zamieszczono w Aneksie A. AKL wnioskodawcy)**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (MD/WMD [95% CI])		
			Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD
Zmiana masy ciała [kg]	24–28	O, A	-0,06 [-0,38; 0,26] MA 2 badań	0,67 [0,12; 1,22] MA 7 badań	<b>-0,73 [-1,37; -0,09]</b>

Kolorem zielonym oznaczono wyn k istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

### • HIPOGLIKEMIE

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że terapia Gla-300 + OAD w porównaniu ze schematem MIX ± OAD związana była z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka hipoglikemii ogółem, nocnej oraz hipoglikemii 2. stopnia wg klasyfikacji ADA (<3,0 mmol/l) w okresie obserwacji wynoszącym 24-26 tyg. Znamienne niższe ryzyko epizodów hipoglikemii 2. stopnia wg ADA w grupie leczonej Gla-300 + OAD stwierdzono również na podstawie raportowanych częstości zdarzeń na pacjento-lata. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w odniesieniu do epizodów o charakterze ciężkim.

**Tabela 29. Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii – odsetek pacjentów ze zdarzeniem (szczegółowe wyniki metaanaliz zamieszczono w Aneksie A. AKL wnioskodawcy)**

Hipoglikemia	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
			Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD
Ciężka	24–28	O, A	0,73 [0,22; 2,41] MA 2 badań	1,49 [0,83; 2,68] MA 6 badań	<b>0,49 [0,13; 1,85]</b>
	32–48	O	0,67 [0,24; 1,87] EDITION III	0 vs 0	-
Nocna	24–26	O, A	0,81 [0,69; 0,94] MA 2 badań	1,21 [0,89; 1,66] MA 3 badań	<b>0,66 [0,47; 0,94]</b>
	48	O	0,92 [0,74; 1,13] EDITION III	bd	-
Ogółem	24–26	O, A	0,92 [0,85; 0,99] MA 3 badań	1,12 [1,06; 1,19] MA 6 badań	<b>0,81 [0,74; 0,89]</b>
	32–48	O, A	0,93 [0,84; 1,03] EDITION III	1,57 [0,64; 3,88] Sun 2014	<b>0,59 [0,24; 1,47]</b>
Potwierdzona </=3,0 mmol/l lub ciężka	24–26	O, A	0,76 [0,61; 0,95] MA 3 badań	1,66 [1,11; 2,49] MA 5 badań	<b>0,46 [0,29; 0,73]</b>
	48	O	0,64 [0,48; 0,86] EDITION III	bd	-
Objawowa </=3,1 mmol/l	24–26	O, A	0,63 [0,45; 0,87] MA 2 badań	bd	-
	48	O	0,65 [0,47; 0,90] EDITION III	bd	-

Kolorem zielonym oznaczono wyn k istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300  
O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

**Tabela 30. Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii – częstość epizodów (szczegółowe wyniki metaanaliz zamieszczono w Aneksie A. AKL wnioskodawcy)**

Hipoglikemia	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (Iloraz częstości [95% CI])		
			Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD
Ciężka	24	O	0,98 [0,23; 4,20] EDITION III	bd	-
Nocna	24–26	A	0,82 [0,61; 1,10] EDITION AP	1,24 [0,84; 1,84] MA 2 badań	0,66 [0,40; 1,08]
Ogółem	24–26	O, A	0,82 [0,70; 0,97] MA 2 badań	1,50 [0,65; 3,48] MA 2 badań	<b>0,54 [0,23; 1,28]</b>
Potwierdzona </=3,0 mmol/l lub ciężka	24–26	O, A	0,79 [0,54; 1,15] MA 2 badań	3,70 [1,04; 14,29] BEYOND V	<b>0,21 [0,05; 0,83]</b>
	48	O	0,82 [0,57; 1,18] EDITION III	bd	-
Objawowa </=3,0 mmol/l	24–26	O, A	0,62 [0,43; 0,90] MA 2 badań	bd	-
	48	O	0,70 [0,48; 1,01] EDITION III	bd	-

Kolorem zielonym oznaczono wyn k istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300  
O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka



## • DAWKA INSULINY

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że średnie dobowe zużycie insuliny w grupie Gla-300 + OAD było istotnie statystycznie niższe w porównaniu z terapią MIX ± OAD. Wynik porównania przedstawiony w postaci średniej dawki w przeliczeniu na kg masy ciała pacjenta nie osiągnął progu istotności statystycznej.

**Tabela 31. Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do końcowej dawki insuliny (szczegółowe wyniki metaanaliz zamieszczono w Aneksie A. AKL wnioskodawcy)**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (MD/WMD [95% CI])		
			Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD
Kończowa dawka insuliny [U/d]	24–28	O, A	7,40 [3,38; 11,42] EDITION III	20,92 [10,48; 31,36] MA 2 badań	<b>-13,52 [-24,71; -2,33]</b>
Kończowa dawka insuliny [U/kg/d]	24–28	O, A	0,09 [0,05; 0,13] EDITION III	0,14 [0,06; 0,23] MA 5 badań	<b>-0,05 [-0,15; 0,04]</b>

Kolorem zielonym oznaczono wyn k istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

## • JAKOŚĆ ŻYCIA I OCENA SATYSFAKcji Z LECZENIA

W żadnym z badań dla MIX ± OAD w populacji pacjentów TN nie raportowano wyników dotyczących satysfakcji z leczenia w skali DTSQ oraz jakości życia, przez co nie było możliwe przeprowadzenie porównania z ocenianą interwencją (Gla-300 + OAD).

### b. Populacja pacjentów leczonych uprzednio insuliną (TE)

#### **Porównanie pośrednie Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD**

## • KONTROLA GLIKEMII

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że zastosowanie terapii Gla-300 ± bolus ± OAD w porównaniu z NPH ± bolus ± OAD w populacji TE wiąże się z istotnie statystycznie lepszą kontrolą glikemii wyrażoną w postaci zmiany FPG względem *wartości wyjściowych* w krótszym okresie interwencji (24–26 tyg.). W odniesieniu do zmiany HbA1c nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami.

**Tabela 32. Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD w odniesieniu do kontroli glikemii (szczegółowe wyniki metaanaliz zamieszczono w Aneksie A. AKL wnioskodawcy)**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (MD/WMD/RR [95% CI])		
			Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD
Zmiana HbA1c [%]	24–28	O, A	WMD = 0,04 [-0,07; 0,15] MA 3 badań	WMD = -0,11 [-0,47; 0,25] MA 3 badań	<b>WMD = 0,15 [-0,22; 0,53]</b>
	48	O, A	MD = -0,10 [-0,19; -0,02] MA 3 badań	bd	-
Zmiana FPG/FBG [mmol/l]	24–26	O, A	WMD = 0,11 [-0,17; 0,38] MA 3 badań	WMD = 1,15 [0,74; 1,56] MA 2 badań	<b>WMD = -1,04 [-1,53; -0,55]</b>
	48–52	O, A	WMD = 0,01 [-0,39; 0,41] MA 3 badań	WMD = -0,50 [-1,48; 0,48] Massi Benedetti 2003	WMD = 0,51 [-0,55; 1,57]
HbA1c <7%	24	O, A	RR = 0,99 [0,87; 1,12] MA 3 badań	bd	-
HbA1c ≤6,5%	24	O	RR = 0,98 [0,79; 1,20] MA 2 badań	bd	-

Kolorem zielonym oznaczono wyn k istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

## • ZMIANA MASY CIAŁA

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią Gla-300 ± bolus ± OAD i NPH ± bolus ± OAD w odniesieniu do średniej zmiany masy ciała.

**Tabela 33. Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD w odniesieniu do zmiany masy ciała (szczegółowe wyniki metaanaliz zamieszczono w Aneksie A. AKL wnioskodawcy)**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (MD/WMD [95% CI])		
			Gla-300 + bolus ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	NPH + bolus ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	Gla-300 + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD
Zmiana masy ciała [kg]	24–28	O, A	-0,76 [-1,10; -0,42] MA 2 badań	0,25 [-2,61; 3,11] MA 2 badań	<b>-1,01 [-3,88; 1,87]</b>
	48	O, A	-0,69 [-1,26; -0,12] MA 3 badań	bd	-

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

### • HIPOGLIKEMIE

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że terapia Gla-300 ± bolus ± OAD w porównaniu ze schematem NPH ± bolus ± OAD prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka hipoglikemii nocnej. Epizody ciężkiej hipoglikemii występowały u niewielkiego odsetka pacjentów, bez istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami. Porównanie pośrednie dla częstości zdarzeń na pacjento-lata nie było możliwe z uwagi na brak wystarczających danych w badaniach dla komparatora.

**Tabela 34. Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii – odsetek pacjentów ze zdarzeniem (szczegółowe wyniki metaanaliz zamieszczono w Aneksie A. AKL wnioskodawcy)**

Hipoglikemia	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
			Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD
Ciężka	24–28	O, A	0,87 [0,52; 1,44] MA 3 badań	4,33 [0,74; 25,40] MA 2 badań	0,20 [0,03; 1,26]
	48	O, A	0,97 [0,63; 1,51] MA 3 badań	bd	-
Nocna	24–28	O, A	0,74 [0,66; 0,82] MA 3 badań	1,28 [1,02; 1,62] Rosenstock 2001	<b>0,57 [0,44; 0,74]</b>
	48	O, A	0,84 [0,76; 0,91] MA 3 badań	bd	-
Ogółem	24	O, A	0,93 [0,89; 0,97] MA 4 badań	bd	-
	48	O, A	0,96 [0,92; 0,99] MA 3 badań	bd	-

Kolorem zielonym oznaczono wyn k istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

### • DAWKA INSULINY

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że w grupie Gla-300 ± bolus ± OAD średnia dobową dawką insuliny była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z terapią NPH ± bolus ± OAD.

**Tabela 35. Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD w odniesieniu do końcowej dawki insuliny**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (MD/WMD [95% CI])		
			Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD
Końcowa dawka insuliny [U/d]	24–26	O, A	11,14 [8,14; 14,14] EDITION II	-4,00 [-12,48; 4,48] Yokoyama 2006	<b>15,14 [6,15; 24,13]</b>
	48	A	4,50 [1,11; 7,89] EDITION JP2	bd	-
Końcowa dawka insuliny [U/kg/d]	24	O, A	0,07 [0,04; 0,09] MA 3 badań	bd	-
	48	O, A	0,09 [0,06; 0,12] MA 3 badań	bd	-

Kolorem czerwonym oznaczono wyn k istotny statystycznie na korzyść terapii NPH

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

### • JAKOŚĆ ŻYCIA I OCENA SATYSFAKCJI Z LECZENIA

Z uwagi na ograniczone dane (wyniki pojedynczych badań) w przypadku oceny satysfakcji z leczenia ograniczono się do zestawienia wyników uzyskanych w badaniach dla Gla-300 ± bolus ± OAD i NPH ± bolus ± OAD bez przeprowadzania formalnego porównania pośredniego.

W przypadku Gla-300 ± bolus ± OAD nie obserwowano istotnych statystycznie różnic względem Gla-100 ± bolus ± OAD w odniesieniu do wyniku ogólnego kwestionariusza DTSQs. Podczas gdy dla schematu NPH + OAD stwierdzono znamienne statystycznie mniejszą satysfakcję z leczenia niż dla schematu Gla-100 + OAD. W badaniach dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD względem Gla-100 ± bolus ± OAD nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do obciążenia hiperglikemią i hipoglikemią. W badaniach dla schematu NPH ± bolus ± OAD nie oceniano terapii w tym zakresie.

Tabela 36. Wyniki porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD w odniesieniu do satysfakcji z leczenia w populacji pacjentów TE

Domena	Badanie	OI [tyg.]	Gla-300 ± bolus ± OAD		Gla-100 + bolus ± OAD		Porównanie MD [95%CI] <sup>a</sup>
			N	Średnia (SD) / [95%CI]	N	Średnia (SD) / [95%CI]	
<b>DTSQs</b>							
Wynik ogólny	EDITION 1	24	404	2,32 [1,72; 2,93]	402	2,24 [1,63; 2,85]	0,08 [-0,78; 0,94]
	EDITION 2		403	3,05 [2,17; 3,93]	405	3,61 [2,75; 4,48]	-0,56 [-1,79; 0,67]
	Łącznie 24 tyg.		807	-	807	-	-0,13 [-0,83; 0,58] <sup>p</sup>
	EDITION 1	48	404	2,98 (5,77)	402	2,59 (5,44)	0,39 [-0,38; 1,16]
	EDITION 2		403	4,3 (6,6)	405	4,4 (7,5)	-0,10 [-1,07; 0,87]
	Łącznie 48 tyg.		807	-	807	-	0,20 [-0,41; 0,81] <sup>c</sup>
Satysfakcja z obecnego leczenia	EDITION 1	24	404	0,45 (1,2)	404	0,43 (1,1)	0,02 [-0,14; 0,18]
Wygoda				0,47 (1,3)		0,44 (1,3)	0,03 [-0,15; 0,21]
Elastyczność				0,46 (1,4)		0,42 (1,4)	0,04 [-0,15; 0,23]
Rozumienie choroby				0,48 (1,2)		0,33 (1,1)	0,15 [-0,01; 0,31]
Rekomendacja terapii innym				0,43 (1,3)		0,35 (1,3)	0,08 [-0,10; 0,26]
Chęć kontynuacji				0,46 (1,3)		0,43 (1,3)	0,03 [-0,15; 0,21]

Domena	Badanie	OI [tyg.]	Gla-300 ± bolus ± OAD		Gla-100 + bolus ± OAD		Porównanie MD [95%CI] <sup>a</sup>
			N	Średnia (SD) / [95%CI]	N	Średnia (SD) / [95%CI]	
Obciążenie hiperglikemią	EDITION 1	24	404	-0,77 [-1,02; -0,52]	400	-0,72 [-0,97; -0,47]	-0,05 [-0,40; 0,30]
	EDITION 2		403	-0,89 [-1,23; -0,54]	405	-1,14 [-1,48; -0,81]	0,25 [-0,23; 0,73]
	Łącznie 24 tyg.		807	-	807	-	0,06 [-0,23; 0,34]
	EDITION 2	48	403	-1,38 (2,18)	405	-1,37 (2,29)	-0,01 [-0,32; 0,30]
Obciążenia hipoglikemią	EDITION 1	24	404	0,56 [0,32; 0,80]	400	0,70 [0,46; 0,94]	-0,14 [-0,48; 0,20]
	EDITION 2		403	0,30 [-0,02; 0,62]	405	0,28 [-0,04; 0,60]	0,02 [-0,43; 0,47]
	Łącznie 24 tyg.		807		807		-0,08 [-0,35; 0,19] <sup>d</sup>
	EDITION 1	48	404	0,31 (1,83)	404	0,21 (1,82)	0,10 [-0,15; 0,35]
	EDITION 2		403	0,05 (1,86)	405	0,05 (1,86)	0,00 [-0,26; 0,26]
	Łącznie 48 tyg.		807		807		0,05 [-0,13; 0,23] <sup>e</sup>

DTSQs (Status Version) – składa się z 8 pytań, pierwsze 6 oceniane są w skali od 0 do 6, gdzie 0 oznacza bardzo niezadowolony / bardzo niewygodny, a 6 bardzo zadowolony / bardzo wygodny, wynik całkowity obejmuje 6 pierwszych pytań. Maksymalny wynik wynosi 36, im wyższy wynik tym większa satysfakcja z leczenia. Pytania 7 i 8 określają stopień obciążenia hiperglikemią / hipoglikemią, oceniany w skali od 0 (w ogóle) do 6 (cały czas). Im wyższy wynik tym większe obciążenie hiper / hipoglikemią.

a) Obliczenia własne; b) test heterogeniczności:  $p = 0,40$ ,  $I^2 = 0\%$ ; c) test heterogeniczności:  $p = 0,44$ ,  $I^2 = 0\%$ ; d) test heterogeniczności:  $p = 0,58$ ,  $I^2 = 0\%$ ; e) test heterogeniczności:  $p = 0,59$ ,  $I^2 = 0\%$

**Tabela 37. Wyniki porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD w odniesieniu do satysfakcji z leczenia i jakości życia w populacji pacjentów TE**

Domena	Badanie	OI [tyg.]	NPH + OAD		Gla-100 + OAD		Porównanie MD [95%CI] <sup>a</sup>
			N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	
<b>Satysfakcja z leczenia (DTSQs)</b>							
<b>Wynik ogółem</b>	Berard 2015	26	34	27,24 (1,60) <sup>b</sup>	32	32,25 (1,65) <sup>b</sup>	<b>-5,01 [-9,51; -0,51]</b>
<b>Satysfakcja z leczenia (DTSQc)</b>							
<b>Wynik ogółem</b>	Berard 2015	26	34	12,60 (0,90) <sup>b</sup>	32	14,14 (0,90) <sup>b</sup>	-1,54 [-4,03; 0,95]

DTSQs (Status Version) – składa się z 8 pytań, pierwsze 6 oceniane są w skali od 0 do 6, gdzie 0 oznacza bardzo niezadowolony / bardzo niewygodny, a 6 bardzo zadowolony / bardzo wygodny, wynik całkowity obejmuje 6 pierwszych pytań. Maksymalny wynik wynosi 36, im wyższy wynik tym większa satysfakcja z leczenia. Pytania 7 i 8 określają stopień obciążenia hiperglikemią / hipoglikemią, oceniany w skali od 0 (w ogóle) do 6 (cały czas). Im wyższy wynik tym większe obciążenie hiper / hipoglikemią.

DTSQc (Change Version) – wersja kwestionariusza DTSQ opracowana w celu zniesienia efektu „sufitu” występującego w skali DTSQs. W kwestionariuszu DTSQc pacjenci odpowiadają na pytania w odniesieniu do ich uprzedniego leczenia

a) Obliczenia własne; b) Wynik końcowy

### **Porównanie pośrednie Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD**

#### • KONTROLA GLIKEMII

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że zastosowanie terapii Gla-300 ± bolus ± OAD w porównaniu z MIX ± OAD, w populacji TE, wiąże się z istotnie statystycznie lepszą kontrolą glikemii wyrażoną w postaci zmiany HbA1c względem wartości wyjściowych w dłuższym horyzoncie czasowym (48–52 tyg.). Dla pozostałych punktów końcowych związanych z kontrolą glikemii nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

**Tabela 38. Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do kontroli glikemii (szczegółowe wyniki metaanaliz zamieszczono w Aneksie A. AKL wnioskodawcy)**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Populacja [O/A]	Wynik porównania (MD/RR [95% CI])		
			Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD
Zmiana HbA1c [%]	24–26	O, A	WMD = 0,04 [-0,07; 0,15] MA 3 badań	WMD = -0,06 [-0,18; 0,06] MA 8 badań	WMD = 0,10 [-0,06; 0,26]
	48–52	O, A	WMD = -0,10 [-0,19; -0,02] MA 3 badań	WMD = 0,48 [0,24; 0,71] GINGER	<b>WMD = -0,58 [-0,84; -0,33]</b>
Zmiana FPG/FBG [mmol/]	24	O, A	WMD = 0,11 [-0,17; 0,38] MA 3 badań	WMD = 0,70 [-0,33; 1,73] MA 2 badań	<b>WMD = -0,59 [-1,66; 0,47]</b>
	48–52	O, A	WMD = 0,01 [-0,39; 0,41] MA 3 badań	WMD = 0,80 [-0,01; 1,61] GINGER	<b>WMD = -0,79 [-1,69; 0,11]</b>
HbA1c </=7%	24–26	O, A	RR = 0,99 [0,87; 1,12] MA 3 badań	RR = 0,96 [0,80; 1,14] MA 8 badań	<b>RR = 1,03 [0,83; 1,29]</b>
HbA1c ≤6,5%	24	O	RR = 0,98 [0,79; 1,20] MA 2 badań	RR = 0,81 [0,65; 1,00] MA 6 badań	RR = 1,21 [0,90; 1,64]

Kolorem zielonym oznaczono wyn k istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300  
O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

### • ZMIANA MASY CIAŁA

Terapia Gla-300 ± bolus ± OAD wiązała się ze znamienne statystycznie niższym przyrostem średniej masy ciała w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących MIX ± OAD po 24–26 tyg. leczenia. Dla dłuższego okresu interwencji nie obserwowano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 39. Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do zmiany masy ciała (szczegółowe wyniki metaanaliz zamieszczono w Aneksie A. AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (MD/WMD [95% CI])		
			Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD
Zmiana masy ciała [kg]	24–26	O, A	-0,76 [-1,10; -0,42] MA 2 badań	0,24 [-0,12; 0,59] MA 8 badań	<b>-0,99 [-1,48; -0,50]</b>
	48–52	O, A	-0,69 [-1,26; -0,12] MA 3 badań	-1,34 [-2,32; -0,36] GINGER	<b>0,65 [-0,48; 1,78]</b>

Kolorem zielonym oznaczono wyn k istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300  
O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

### • HIPOGLIKEMIE

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że terapia Gla-300 ± bolus ± OAD w porównaniu ze schematem MIX ± OAD prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka hipoglikemii ogółem oraz częstości (w przeliczeniu na pacjento-lata) epizodów nocnych w 6-miesięcznym okresie leczenia. Odsetki pacjentów doświadczających nocnych epizodów hipoglikemii również były niższe w grupie Gla-300 ± bolus ± OAD niż w grupie NPH ± bolus ± OAD, aczkolwiek różnica nie przekroczyła progu istotności statystycznej (wynik na granicy istotności). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w odniesieniu do epizodów o charakterze ciężkim.

Tabela 40. Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii – odsetek pacjentów ze zdarzeniem (szczegółowe wyniki metaanaliz zamieszczono w Aneksie A. AKL wnioskodawcy)

Hipoglikemia	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
			Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 +bolus ± OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD
Ciężka	24–26	O, A	0,87 [0,52; 1,44] MA 3 badań	1,16 [0,66; 2,04] MA 7 badań	<b>0,75 [0,35; 1,60]</b>

Hipoglikemia	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
			Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD
	48–52	O, A	0,97 [0,63; 1,51] MA 3 badań	0,97 [0,45; 2,10] GINGER	<b>1,00 [0,41; 2,42]</b>
Nocna	24–26	O, A	0,74 [0,66; 0,82] MA 3 badań	0,92 [0,73; 1,15] MA 4 badań	0,80 [0,63; 1,03]
	48–52	O, A	0,84 [0,76; 0,91] MA 3 badań	1,10 [0,85; 1,44] GINGER	0,76 [0,57; 1,00]
Ogółem	24	O, A	0,93 [0,89; 0,97] MA 4 badań	1,07 [0,97; 1,18] MA 5 badań	<b>0,87 [0,78; 0,97]</b>
	48–52	O, A	0,96 [0,92; 0,99] MA 3 badań	0,97 [0,86; 1,11] GINGER	<b>0,98 [0,86; 1,12]</b>

Kolorem zielonym oznaczono wyn k istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

Tabela 41. Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii – częstość epizodów (szczegółowe wyniki metaanaliz zamieszczono w Aneksie A. AKL wnioskodawcy)

Hipoglikemia	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (Iloraz częstości [95% CI])		
			Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD
Ciężka	24	O, A	1,20 [0,51; 2,84] MA 2 badań	0,48 [0,08; 2,89] Ligthelm 2011	<b>2,51 [0,34; 18,30]</b>
	48	O, A	1,19 [0,55; 2,58] MA 3 badań	bd	-
Nocna	24	O, A	0,65 [0,53; 0,79] MA 3 badań	0,86 [0,46; 1,61] MA 2 badań	0,75 [0,39; 1,45]
	48	O	0,61 [0,41; 0,92] EDITION II	bd	-
Ogółem	24	O, A	0,85 [0,75; 0,96] MA 3 badań	1,28 [1,03; 1,60] MA 2 badań	<b>0,66 [0,51; 0,85]</b>
	48	O, A	0,88 [0,69; 1,12] MA 3 badań	bd	-

Kolorem zielonym oznaczono wyn k istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

## • DAWKA INSULINY

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że w grupie Gla-300 ± bolus ± OAD średnia dobową dawką insuliny była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z grupą MIX ± OAD. Wynik porównania przedstawiony w postaci średniej dawki w przeliczeniu na kg masy ciała pacjenta nie osiągnął progu istotności statystycznej.

Tabela 42. Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do końcowej dawki insuliny (szczegółowe wyniki metaanaliz zamieszczono w Aneksie A. AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (MD [95% CI])		
			Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD
Dawka końcowa insuliny [U/d]	24–26	O, A	11,14 [8,14; 14,14] EDITION II	0,62 [-4,51; 5,76] MA 6 badań	<b>10,52 [4,57; 16,46]</b>
	48–52	O, A	4,50 [1,11; 7,89] EDITION JP2	-14,1 [-21,6; -6,6] GINGER	<b>18,60 [10,37; 26,83]</b>

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (MD [95% CI])		
			Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD
Dawka końcowa insuliny [U/kg/d]	24–26	O, A	0,07 [0,04; 0,09] MA 3 badań	0,06 [-0,15; 0,28] MA 5 badań	<b>0,005 [-0,21; 0,22]</b>
	48	O, A	0,09 [0,06; 0,12] MA 3 badań	bd	-

Kolorem czerwonym oznaczono wyn k istotny statystycznie na korzyść terapii MIX  
O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

### • JAKOŚĆ ŻYCIA I OCENA SATYSFAKCJI Z LECZENIA

Z uwagi na ograniczone dane (wyniki pojedynczych badań dla komparatora) w przypadku oceny satysfakcji z leczenia ograniczono się do zestawienia wyników uzyskanych w badaniach dla Gla-300 ± bolus ± OAD i MIX ± OAD bez przeprowadzania formalnego porównania pośredniego.

W przypadku Gla-300 ± bolus ± OAD nie obserwowano istotnych statystycznie różnic względem Gla-100 ± bolus ± OAD zarówno w odniesieniu do wyniku ogólnego kwestionariusza DTSQs, jak i pytań odnoszących się do obciążenia hiper- i hipoglikemią. W przypadku MIX + OAD na podstawie kwestionariusza DTSQs wykazano istotnie statystycznie wyższą satysfakcję z leczenia względem Gla-100 ± bolus ± OAD, ale jednocześnie większe obciążenie hiper- i hipoglikemią.

Tabela 43. Wyniki porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD w odniesieniu do satysfakcji z leczenia w populacji pacjentów TE

Domena	Badanie	OI [tyg.]	Gla-300 ± bolus ± OAD		Gla-100 ± bolus ± OAD		Porównanie MD [95%CI] <sup>a</sup>
			N	Średnia (SD) / [95%CI]	N	Średnia (SD) / [95%CI]	
<b>DTSQs</b>							
Wynik ogólny	EDITION 1	24	404	2,32 [1,72; 2,93]	402	2,24 [1,63; 2,85]	0,08 [-0,78; 0,94]
	EDITION 2		403	3,05 [2,17; 3,93]	405	3,61 [2,75; 4,48]	-0,56 [-1,79; 0,67]
	Łącznie 24 tyg.		807	-	807	-	-0,13 [-0,83; 0,58] <sup>p</sup>
	EDITION 1	48	404	2,98 (5,77)	402	2,59 (5,44)	0,39 [-0,38; 1,16]
	EDITION 2		403	4,3 (6,6)	405	4,4 (7,5)	-0,10 [-1,07; 0,87]
	Łącznie 48 tyg.		807	-	807	-	0,20 [-0,41; 0,81] <sup>c</sup>
Satysfakcja z obecnego leczenia	EDITION 1	24	404	0,45 (1,2)	404	0,43 (1,1)	0,02 [-0,14; 0,18]
Wygoda				0,47 (1,3)		0,44 (1,3)	0,03 [-0,15; 0,21]
Elastyczność				0,46 (1,4)		0,42 (1,4)	0,04 [-0,15; 0,23]
Rozumienie choroby				0,48 (1,2)		0,33 (1,1)	0,15 [-0,01; 0,31]
Rekomendacja terapii innym				0,43 (1,3)		0,35 (1,3)	0,08 [-0,10; 0,26]
Chęć kontynuacji				0,46 (1,3)		0,43 (1,3)	0,03 [-0,15; 0,21]
Obciążenie hiperglikemią	EDITION 1	24	404	-0,77 [-1,02; -0,52]	400	-0,72 [-0,97; -0,47]	-0,05 [-0,40; 0,30]
	EDITION 2		403	-0,89 [-1,23; -0,54]	405	-1,14 [-1,48; -0,81]	0,25 [-0,23; 0,73]
	Łącznie 24 tyg.		807	-	807	-	0,06 [-0,23; 0,34]

Domena	Badanie	OI [tyg.]	Gla-300 ± bolus ± OAD		Gla-100 ± bolus ± OAD		Porównanie MD [95%CI] <sup>a</sup>
			N	Średnia (SD) / [95%CI]	N	Średnia (SD) / [95%CI]	
	EDITION 2	48	403	-1,38 (2,18)	405	-1,37 (2,29)	-0,01 [-0,32; 0,30]
Obciążenia hipoglikemią	EDITION 1	24	404	0,56 [0,32; 0,80]	400	0,70 [0,46; 0,94]	-0,14 [-0,48; 0,20]
	EDITION 2		403	0,30 [-0,02; 0,62]	405	0,28 [-0,04; 0,60]	0,02 [-0,43; 0,47]
	Łącznie 24 tyg.		807	-	807	-	-0,08 [-0,35; 0,19] <sup>d</sup>
	EDITION 1	48	404	0,31 (1,83)	404	0,21 (1,82)	0,10 [-0,15; 0,35]
	EDITION 2		403	0,05 (1,86)	405	0,05 (1,86)	0,00 [-0,26; 0,26]
	Łącznie 48 tyg.		807	-	807	-	0,05 [-0,13; 0,23] <sup>e</sup>

DTSQs (Status Version) – składa się z 8 pytań, pierwsze 6 oceniane są w skali od 0 do 6, gdzie 0 oznacza bardzo niezadowolony / bardzo niewygodny, a 6 bardzo zadowolony / bardzo wygodny, wynik całkowity obejmuje 6 pierwszych pytań. Maksymalny wynik wynosi 36, im wyższy wynik tym większa satysfakcja z leczenia. Pytania 7 i 8 określają stopień obciążenia hiperglikemią / hipoglikemią, oceniany w skali od 0 (w ogóle) do 6 (cały czas). Im wyższy wynik tym większe obciążenie hiper / hipoglikemią.

a) Obliczenia własne wnioskodawcy; b) test heterogeniczności:  $p = 0,40$ ,  $I^2 = 0\%$ ; c) test heterogeniczności:  $p = 0,44$ ,  $I^2 = 0\%$ ; d) test heterogeniczności:  $p = 0,58$ ,  $I^2 = 0\%$ ; e) test heterogeniczności:  $p = 0,59$ ,  $I^2 = 0\%$

**Tabela 44. Wyniki porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD w odniesieniu do satysfakcji z leczenia i jakości życia w populacji pacjentów TE**

Domena	Badanie	OI [tyg.]	MIX ± OAD		Gla-100 ± bolus ± OAD		Porównanie MD/WMD [95%CI]
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
<b>Satysfakcja z leczenia (DTSQs)</b>							
Wynik ogółem	Jia 2015	24	182	2,7 (8,59)	190	3,4 (6,87)	-0,70 [-2,28; 0,88] <sup>a</sup>
	Jin 2016	24	82	-1,45 (0,98)	78	-1,86 (0,94)	<b>0,41 [0,11; 0,71]<sup>a</sup></b>
	Łącznie 24 tyg.		264	268			<b>0,37 [0,08; 0,66]<sup>b</sup></b>
Obciążenie hiperglikemią	Jia 2015	24	183	-0,9 (2,35)	190	-1,4 (2,23)	<b>0,50 [0,03; 0,97]<sup>a</sup></b>
Obciążenia hipoglikemią	Jia 2015	24	183	0,1 (2,32)	190	-0,5 (2,26)	<b>0,60 [0,13; 1,07]<sup>a</sup></b>
<b>Satysfakcja z leczenia (DTSQc)</b>							
Wynik ogółem	Jia 2015	24	181	12,0 (6,58) <sup>c</sup>	190	11,6 (5,68) <sup>c</sup>	0,40 [-0,85; 1,65]
	LanScape	24	165	7,94 (0,66) <sup>d</sup>	170	11,10 (0,63) <sup>d</sup>	<b>-3,16 [-4,82; -1,51]</b>
	Łącznie 24 tyg.		346	360	-	-	-1,34 [-4,83; 2,15] <sup>e</sup>
Obciążenie hiperglikemią	Jia 2015	24	181	-0,4 (2,03)	190	-0,8 (1,88)	<b>0,40 [0,001; 0,80]</b>
	LanScape	24	165	-0,34 (0,17) <sup>d</sup>	170	-0,90 (0,16) <sup>d</sup>	<b>0,56 [0,14; 0,98]</b>
	Łącznie 24 tyg.		346	360	-	-	<b>0,48 [0,19; 0,76]<sup>f</sup></b>
Obciążenia hipoglikemią	Jia 2015	24	182	-0,6 (1,96)	190	-0,9 (1,78)	0,30 [-0,08; 0,68]
	LanScape	24	165	0,30 (0,17) <sup>d</sup>	170	0,07 (0,16) <sup>d</sup>	0,23 [-0,19; 0,64]
	Łącznie 24 tyg.		347	360	-	-	0,27 [-0,01; 0,55] <sup>g</sup>

DTSQs (Status Version) – składa się z 8 pytań, pierwsze 6 oceniane są w skali od 0 do 6, gdzie 0 oznacza bardzo niezadowolony / bardzo niewygodny, a 6 bardzo zadowolony / bardzo wygodny, wynik całkowity obejmuje 6 pierwszych pytań. Maksymalny wynik wynosi 36, im wyższy wynik tym większa satysfakcja z leczenia. Pytania 7 i 8 określają stopień obciążenia hiperglikemią / hipoglikemią, oceniany w skali od 0 (w ogóle) do 6 (cały czas). Im wyższy wynik tym większe obciążenie hiper / hipoglikemią.

DTSQc (Change Version) – wersja kwestionariusza DTSQ opracowana w celu zniesienia efektu „sufitu” występującego w skali DTSQs. W kwestionariuszu DTSQc pacjenci odpowiadają na pytania w odniesieniu do ich poprzedniego leczenia.

a) Obliczenia własne wnioskodawcy; b) test heterogeniczności:  $p = 0,18$ ,  $I^2 = 45\%$ ; c) Wynik końcowy; d) Średnia (SE); e) test heterogeniczności:  $p < 0,01$ ,  $I^2 = 91\%$ ; f) test heterogeniczności:  $p = 0,59$ ,  $I^2 = 0\%$ ; g) test heterogeniczności:  $p = 0,81$ ,  $I^2 = 0\%$



#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### a. Populacja pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną (TN)

#### Porównanie bezpośrednie Gla-300 + OAD vs NPH + OAD (Ling 2021)

W przypadku tego porównania, w badaniu Ling 2021 nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa.

#### Porównanie pośrednie Gla-300 + OAD vs NPH + OAD

- ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE**

Wyniki porównania pośredniego wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa insulin Gla-300 i NPH stosowanych w populacji pacjentów nieleczonych uprzednio insulinami. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia AE i SAE ogółem, podobnie jak AE prowadzących do przerwania terapii, zgonów czy nowotworów. Wyniki porównania nie wskazywały ponadto na zwiększone ryzyko występowania reakcji w miejscu podania u pacjentów leczonych Gla-300 względem NPH.

**Tabela 45. Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych (szczegółowe wyniki metaanaliz zamieszczono w Aneksie A. AKL wnioskodawcy)**

AE	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
			Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 + OAD vs NPH + OAD
Ogółem	24	A	1,00 [0,84; 1,18] EDITION AP	1,04 [0,93; 1,16] MA 2 badań	<b>0,96 [0,78; 1,17]</b>
	36–48	O	1,00 [0,90; 1,11] EDITION III	0,95 [0,78; 1,15] MA 2 badań	<b>1,06 [0,85; 1,31]</b>
Związane z leczeniem	24	O, A	bd	0,84 [0,60; 1,18] MA 2 badań	-
Prowadzące do przerwania leczenia	24–26	O, A	1,10 [0,41; 2,93] MA 2 badań	0,98 [0,51; 1,88] MA 4 badań	<b>1,12 [0,34; 3,63]</b>
	36–48	O	1,13 [0,44; 2,91] EDITION III	0,75 [0,24; 2,33] MA 2 badań	<b>1,51 [0,35; 6,62]</b>
Reakcje w miejscu podania leku	24	O, A	0,98 [0,54; 1,76] MA 2 badań	0,83 [0,44; 1,55] Eliaschewitz 2006	<b>1,18 [0,50; 2,80]</b>
	48	O	0,77 [0,44; 1,37] EDITION III	bd	-
SAE ogółem	24–26	O, A	0,96 [0,63; 1,47] MA 2 badań	1,03 [0,58; 1,84] MA 3 badań	<b>0,93 [0,45; 1,91]</b>
	36–48	O	0,90 [0,58; 1,40] EDITION III	1,21 [0,59; 2,49] MA 2 badań	<b>0,75 [0,32; 1,74]</b>
SAE - nowotwory	24	O, A	1,01 [0,14; 7,12] EDITION III	2,97 [0,12; 72,59] LEAD	<b>0,34 [0,01; 14,34]</b>
	36	O	bd	1,24 [0,08; 19,40] LANMET	-
Zgon	24	O, A	1,56 [0,24; 9,97] MA 2 badań	0,98 [0,13; 7,54] MA 2 badań	<b>1,60 [0,10; 25,22]</b>
	36–48	O	3,02 [0,12; 73,95] EDITION III	0,40 [0,08; 2,07] LANCELOT	<b>7,47 [0,21; 270,72]</b>

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

**Porównanie pośrednie Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD**

- ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE**

Wyniki porównania pośredniego wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa insulin Gla-300 + OAD i MIX ± OAD stosowanych w populacji pacjentów nieleczonych uprzednio insulinami. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia AE i SAE ogółem, jak również AE prowadzących do przerwania terapii, zgonów czy nowotworów.

**Tabela 46. Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych (szczegółowe wyniki metaanaliz zamieszczono w Aneksie A. AKL wnioskodawcy)**

AE	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
			Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD
Ogółem	24–26	A	1,00 [0,84; 1,18] EDITION AP	1,01 [0,86; 1,20] MA 4 badań	<b>0,98 [0,78; 1,25]</b>
	36–48	O	1,00 [0,90; 1,11] EDITION III	bd	-
Związane z leczeniem	24–26	O	bd	0,85 [0,46; 1,57] MA 3 badań	-
Prowadzące do przerwania leczenia	24–28	O, A	1,10 [0,41; 2,93] MA 2 badań	2,13 [1,21; 3,75] MA 8 badań	<b>0,52 [0,17; 1,60]</b>
	36–48	O	1,13 [0,44; 2,91] EDITION III	bd	-
Reakcje w miejscu podania leku	24	O, A	0,98 [0,54; 1,76] MA 2 badań	bd	-
	48	O	0,77 [0,44; 1,37] EDITION III	bd	-
SAE ogółem	24–26	O, A	0,96 [0,63; 1,47] MA 2 badań	1,13 [0,85; 1,50] MA 6 badań	<b>0,85 [0,51; 1,42]</b>
	48	O	0,90 [0,58; 1,40] EDITION III	bd	-
SAE – nowotwory	24	A, O	1,01 [0,14; 7,12] EDITION III	0,33 [0,01; 8,11] EasyMix	<b>3,03 [0,07; 128,46]</b>
Zgon	24–26	O, A	1,56 [0,24; 9,97] MA 2 badań	1,87 [0,51; 6,88] MA 3 badań	<b>0,83 [0,09; 8,03]</b>
	48	O	3,02 [0,12; 73,95] EDITION III	bd	-

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

### b. Populacja pacjentów leczonych uprzednio insuliną (TE)

**Porównanie pośrednie Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD**

- ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE**

Na podstawie dostępnych danych istniała możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD względem NPH ± bolus ± OAD wyłącznie w odniesieniu do ryzyka wystąpienia AE prawdopodobnie związanych ze stosowaną interwencją oraz AE prowadzących do przerwania leczenia. W żadnym przypadku nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy terapią Gla-300 ± bolus ± OAD oraz NPH ± bolus ± OAD.

**Tabela 47. Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych (szczegółowe wyniki metaanaliz zamieszczono w Aneksie A. AKL wnioskodawcy)**

AE	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
			Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD
Ogółem	24	O, A	1,13 [1,01; 1,26] MA 2 badań	bd	-
	48	O, A	1,08 [1,02; 1,15] MA 3 badań	bd	-
Związane z leczeniem	24–28	O	0,47 [0,19; 1,14] EDITION II	0,74 [0,43; 1,29] Rosenstock 2001	<b>0,63 [0,22; 1,80]</b>
	48	O, A	1,71 [0,97; 3,02] MA 2 badań	bd	-
Prowadzące do przerwania leczenia	24–28	O, A	1,25 [0,59; 2,66] MA 3 badań	0,78 [0,29; 2,06] Rosenstock 2001	<b>1,61 [0,47; 5,50]</b>
	48	O, A	1,04 [0,59; 1,84] MA 3 badań	bd	-
Reakcje w miejscu podania leku	24	O, A	0,45 [0,12; 1,75] MA 3 badań	bd	-
	48	O	0,92 [0,20; 4,25] MA 2 badań	bd	-
SAE ogółem	24	O, A	1,15 [0,76; 1,74] MA 3 badań	bd	-
	48	O, A	0,95 [0,73; 1,24] MA 3 badań	bd	-
SAE - nowotwory	24	O	2,00 [0,37; 10,90] MA 2 badań	bd	-
Zgon	24	O, A	1,00 [0,23; 4,39] MA 3 badań	bd	-
	48	O, A	1,00 [0,34; 2,96] MA 3 badań	bd	-

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

### Porównanie pośrednie Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD

- ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE**

Wyniki porównania pośredniego wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa schematu Gla-300 ± bolus ± OAD i MIX ± OAD stosowanych w populacji pacjentów leczonych uprzednio insulinami. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia AE i SAE ogółem, jak również AE prawdopodobnie związanych z leczeniem, prowadzących do przerwania terapii, zgonów czy nowotworów.

Tabela 48. Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych (szczegółowe wyniki metaanaliz zamieszczono w Aneksie A. AKL wnioskodawcy)

AE	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
			Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD
Ogółem	24	O, A	1,13 [1,01; 1,26] MA 2 badań	1,07 [0,92; 1,26] MA 5 badań	<b>1,05 [0,87; 1,27]</b>
	48–52	O, A	1,08 [1,02; 1,15] MA 3 badań	1,03 [0,86; 1,24] GINGER	<b>1,05 [0,87; 1,28]</b>
Związane z leczeniem	24	O	0,47 [0,19; 1,14] EDITION II	1,42 [0,44; 4,56] MA 3 badań	<b>0,33 [0,08; 1,43]</b>

AE	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
			Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD
	48	O, A	1,71 [0,97; 3,02] MA 2 badań	bd	-
Prowadzące do przerwania leczenia	24–26	O, A	1,25 [0,59; 2,66] MA 3 badań	0,90 [0,37; 2,21] MA 6 badań	<b>1,39 [0,43; 4,46]</b>
	48–52	O, A	1,04 [0,59; 1,84] MA 3 badań	0,42 [0,11; 1,59] GINGER	<b>2,50 [0,59; 10,64]</b>
Reakcje w miejscu podania leku	24	O, A	0,45 [0,12; 1,75] MA 3 badań	bd	-
	48	O	0,92 [0,20; 4,25] MA 2 badań	bd	-
SAE ogółem	24	O, A	1,15 [0,76; 1,74] MA 3 badań	0,75 [0,44; 1,28] MA 7 badań	<b>1,54 [0,78; 3,02]</b>
	48–52	O, A	0,95 [0,73; 1,24] MA 3 badań	0,90 [0,54; 1,50] GINGER	<b>1,06 [0,60; 1,87]</b>
SAE - nowotwory	24	O, A	2,00 [0,37; 10,90] MA 2 badań	2,05 [0,19; 22,44] Jia 2015	<b>0,97 [0,05; 18,30]</b>
Zgon	24	O, A	1,00 [0,23; 4,39] MA 3 badań	1,01 [0,18; 5,82] MA 4 badań	<b>0,99 [0,10; 9,76]</b>
	48–52	O, A	1,00 [0,34; 2,96] MA 3 badań	0,97 [0,06; 15,44] GINGER	<b>1,03 [0,05; 19,97]</b>

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

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

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli przegląd systematyczny Luo Y i in. *Effectiveness, safety, initial optimal dose, and optimal maintenance dose range of basal insulin regimens for type 2 diabetes: A systematic review with meta-analysis. Journal of Diabetes. 2023;1–17. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13381>* opublikowany po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Wnioskodawca opisał go w ramach uzupełnienia analizy klinicznej (szczegóły w rozdziale 4.3. Komentarz Agencji)

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

###### Działania niepożądane na podstawie ChPL

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia (częstotliwość: bardzo często, tj.  $\geq 1/10$ ). Ciężka hipoglikemia, zwłaszcza nawracająca, może prowadzić do ciężkich uszkodzeń neurologicznych. Długotrwała lub ciężka hipoglikemia może stanowić zagrożenie życia. U wielu pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe neuroglikopenii są poprzedzone przez objawy wyrównawcze ze strony układu adrenergicznego. Na ogół, im większe i szybsze jest zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, tym objawy te są bardziej zaznaczone.

###### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania Toujeo na podstawie ChPL

###### Hipoglikemia

Czas występowania hipoglikemii zależy od profilu działania stosowanych insulin i może ulec zmianie po zmianie schematu leczenia. Szczególnie wnikliwą obserwację oraz monitorowanie glikemii zaleca się u pacjentów, u których wystąpienie hipoglikemii może mieć szczególne znaczenie kliniczne (pacjenci z istotnym zwężeniem

tętnic wieńcowych i chorobą naczyniową mózgu – zagrożenie powikłaniami kardiologicznymi lub mózgowymi spowodowanymi hipoglikemią), jak również u pacjentów z retinopatią proliferacyjną, szczególnie jeśli nie stosowano u nich fotokoagulacji (ryzyko przejściowej utraty wzroku związanej z hipoglikemią).

Pacjenci powinni być poinformowani o sytuacjach, w których objawy zapowiadające hipoglikemię mogą być mniej wyraziste. U niektórych pacjentów objawy zapowiadające hipoglikemię mogą być zmienione, słabiej zaznaczone, bądź mogą w ogóle nie wystąpić. Należą do nich pacjenci:

- u których uzyskano istotną poprawę kontroli glikemii,
- u których hipoglikemia rozwija się stopniowo,
- w podeszłym wieku,
- u których nastąpiła zamiana z insuliny zwierzęcej na insulinę ludzką,
- u których występuje neuropatia układu autonomicznego,
- z wieloletnią cukrzycą,
- z zaburzeniami psychicznymi,
- stosujących jednocześnie inne leki wpływające na poziom glikemii.

W wymienionych sytuacjach może dojść do ciężkiej hipoglikemii (niekiedy z utratą przytomności), zanim pacjent uświadomi sobie jej wystąpienie.

Wydłużone działanie insuliny glargine może opóźnić ustąpienie hipoglikemii. Prawidłowe lub obniżone wartości stężenia hemoglobiny glikowanej mogą wskazywać na możliwość występowania (zwłaszcza w porze nocnej) nawracającej, nierozpoznanej hipoglikemii. Przestrzeganie przez pacjenta zaleceń dotyczących dawki leku oraz diety, właściwe podawanie insuliny oraz obserwacja początkowych objawów hipoglikemii mają podstawowe znaczenie dla zmniejszenia ryzyka jej wystąpienia. Czynniki zwiększające zagrożenie wystąpienia hipoglikemii wymagają prowadzenia szczególnie ścisłej kontroli metabolicznej cukrzycy i mogą powodować konieczność skorygowania stosowanej dawki insuliny. Do czynników zwiększających ryzyko hipoglikemii należą:

- zmiana miejsca wstrzykiwania produktu leczniczego,
- poprawa wrażliwości na insulinę (np. usunięcie czynników wywołujących stres),
- inny niż zwykle, intensywniejszy lub dłuższy wysiłek fizyczny,
- współistniejące inne choroby lub objawy chorobowe (np. wymioty, biegunka),
- nieprzestrzeganie zasad dotyczących przyjmowania posiłków,
- opuszczenie posiłku,
- spożycie alkoholu,
- niektóre niewyrównane zaburzenia endokrynologiczne (np. niedoczynność tarczycy, niedoczynność przedniego płata przysadki mózgowej, niewydolność kory nadnerczy),
- jednoczesne stosowanie niektórych innych produktów leczniczych wpływających na poziom glikemii.

### **Zamiana pomiędzy insuliną glargine 100 jednostek/ml oraz produktem leczniczym Toujeo**

Ponieważ insulina glargine 100 jednostek/ml oraz produkt leczniczy Toujeo nie są biorównoważne i nie można ich stosować wymiennie, zamiana może spowodować konieczność zmiany dawki i może być przeprowadzona wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza).

### **Zamiana pomiędzy innymi insulinami oraz produktem leczniczym Toujeo**

Zamiana insuliny na inny typ lub markę i na produkt leczniczy Toujeo powinna odbywać się pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (wytwórcy), typu (krótko działająca, NPH, lente, długo działająca itp.), pochodzenia (ludzka, zwierzęca, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody wytwarzania może powodować konieczność zmiany dawkowania.

### **Współistniejące choroby**

Choroby współistniejące wymagają intensywnej kontroli metabolicznej. W wielu przypadkach wskazane jest wykonanie badania moczu na obecność ciał ketonowych i często konieczne jest zwiększenie dawki insuliny, gdyż zapotrzebowanie na insulinę w takich sytuacjach zwykle wzrasta. Pacjenci z cukrzycą typu 1, jeśli są w stanie spożywać tylko niewielkie ilości pokarmów lub w ogóle nie przyjmują pokarmów (mają wymioty itp.) powinni przyjmować regularnie chociażby małe ilości węglowodanów, jako że nie wolno nigdy całkowicie zrezygnować z podawania insuliny.

### **Przeciwciała przeciwko insulinie**

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

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono komunikatów i ostrzeżeń dotyczących stosowania produktu leczniczego Toujeo.

### 4.3. Komentarz Agencji

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej wnioskodawca odnalazł 5 opracowań wtórnych, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii Gla-300 względem zdefiniowanych komparatorów w populacji pacjentów z T2DM. Dodatkowo w ramach uzupełnienia opisał wyniki przeglądu systematycznego Luo 2023.

Wyniki przeglądów systematycznych były zgodne z wynikami analizy klinicznej i wskazywały na skuteczność Gla-300 w zakresie kontroli glikemii oraz zmniejszenia ryzyka hipoglikemii. Jakość włączonych przeglądów oceniono w skali AMSTAR. Cztery z nich otrzymały ocenę „krytycznie niską”, natomiast dwa „wysoką”.

Charakterystykę i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 49. Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych

Publikacja	Metodyka*	Oceniane interwencje	N badań N pacj.	Punkty końcowe	Wyniki/Wnioski
<b>Vargas-Uricoechea 2022</b>  <u>Źródło finansowania:</u> nie dotyczy	Populacja docelowa: dorośli pacjenci z T2DM Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Analiza danych: jakościowa Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	NPH vs Det Gla-100 vs NPH Deg-100 vs Gla-100 Deg-100 vs Gla-300 Deg-200 vs Gla-300 Gla-300 vs Gla-100	bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>kontrola glikemii mierzona: HbA1c, FPG, PPG, zmiana stężenia glukozy w czasie</li> <li>epizody hipoglikemii</li> <li>zmiana masy ciała</li> </ul>	Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących Gla-300 względem NPH. Wyniki przeglądu wskazują, że insuliny LAA posiadają pewną przewagę w stosunku do insuliny NPH, w szczególności w kontekście zmniejszonego ryzyka hipoglikemii przy porównywalnym wpływie na kontrolę glikemii. Insulina Gla-300 wykazuje przewagę w kontekście zmniejszenia ryzyka hipoglikemii oraz wzrostu masy ciała w porównaniu z Gla-100 oraz ryzyka hipoglikemii w porównaniu Deg-100. Insuliny Gla-300 i Deg-200 charakteryzują się zbliżoną skutecznością i bezpieczeństwem.
<b>Vargas-Uricoechea 2021</b>  <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	Populacja docelowa: dorośli pacjenci z T2DM Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Analiza danych: jakościowa Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	Gla-100 vs NPH Det vs Gla-100 Deg-100 vs Gla-100 Deg-100 vs Gla-300 Deg-200 vs Gla-300 Gla-300 vs Gla-100 NPH vs Det Gla-100 vs NPH	bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>kontrola glikemii mierzona: HbA1c, FPG, PPG, zmiana stężenia glukozy w czasie</li> <li>epizody hipoglikemii</li> <li>zmiana masy ciała</li> </ul>	Dostępne rodzaje insuliny charakteryzują się podobną skutecznością w zakresie kontroli glikemii, z pewnymi różnicami pod względem ryzyka hipoglikemii, z przewagą długodziałających analogów insulin (Gla-100 i Det) nad NPH. Skuteczność poszczególnych insulin analogowych jest również podobna, z mniejszym ryzykiem hipoglikemii stwierdzonym dla Deg-100 względem Gla-100, Gla-300 względem Gla-100 i Gla-300 względem Deg-100. Dodatkowo Gla-300 prowadzi do mniejszego wzrostu masy ciała w porównaniu z Gla-100; jednak w przypadku Gla-300 konieczne jest zwiększenie średniej dziennej dawki insuliny w stosunku do Gla-100 w celu osiągnięcia kontroli glikemii.

Publikacja	Metodyka*	Oceniene interwencje	N badań N pacj.	Punkty końcowe	Wyniki/Wnioski
<b>Mannucci 2021</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Środki publiczne	Populacja docelowa: dorośli pacjenci z T2DM Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Analiza danych: ilościowa (NMA) Ocena w skali AMSTAR: wysoka	Metaanaliza sieciowa w oparciu o badania porównujące: Gla-100 vs NPH NPH vs Det Det vs Gla-100 Deg-100 vs Gla-100 Gla-300 vs Gla-100 Deg-100 vs aspart Deg-100 vs lispro Det vs aspart Lispro vs IGlar-100 Deg-100 vs IGlar-300	50 25 554	<ul style="list-style-type: none"> <li>kontrola glikemii mierzona: FPG, HbA1c</li> <li>epizody hipoglikemii (ogółem, ciężkie, nocne)</li> <li>zmiana BMI</li> <li>jakość życia</li> </ul>	Obecna metaanaliza przemawia za stosowaniem długodziałających analogów zamiast insuliny NPH jako insuliny bazowej w leczeniu T2DM. Dostępne dane nie pozwalają na sformułowanie wyraźnych preferencji dla jakiegokolwiek indywidualnego analogu o długim czasie działania. Niemniej Det charakteryzowała się mniejszą skutecznością w porównaniu z Gla-100 w 52. tyg. leczenia. Z kolei Gla-300 oraz Deg są związane z istotną redukcją ryzyka hipoglikemii nocnych w stosunku do insuliny Gla-100.
<b>Semlitsch 2020</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Cochrane Collaboration	Populacja docelowa: dorośli pacjenci z T2DM Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Analiza danych: ilościowa Ocena w skali AMSTAR: wysoka	Gla vs NPH <sup>a</sup> Det vs NPH	24 4 740	<ul style="list-style-type: none"> <li>powikłania związane z cukrzycą (zgon spowodowany: MI, udarem; progresja retinopatii; amputacje; ESRD)</li> <li>epizody hipoglikemii (ciężkiej, nocnej, potwierdzonej)</li> <li>jakość życia związana ze zdrowiem</li> <li>śmiertelność</li> <li>zdarzenia niepożądane</li> <li>HbA1c</li> </ul>	Przegląd ukierunkowany był na ocenę długodziałających (w tym ultradługo działających) analogów insuliny. Kryteria włączenia zakładały uwzględnienie badań bezpośrednio porównujących LAA (Gla-100, Gla-300, Deg oraz Det) z insuliną NPH. Nie odnaleziono żadnego badania dla porównania Gla-300 vs NPH. Ogólnie LAA w porównaniu z NPH cechują się zbliżonym wpływem na kontrolę glikemii, przy mniejszym ryzyku wystąpienia epizodów hipoglikemii.
<b>Freemantle 2016</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi	Populacja docelowa: dorośli pacjenci z T2DM Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Analiza danych: ilościowa Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	Metaanaliza sieciowa w oparciu o badania porównujące: Gla-300 vs Gla-100 Gla-100 vs Deg Gla-100 vs MIX Det vs MIX Det vs NPH Gla-100 vs NPH	41 15 746	<ul style="list-style-type: none"> <li>kontrola glikemii: zmiana HbA1c</li> <li>zmiana masy ciała</li> <li>epizody hipoglikemii (nocna, udokumentowana potwierdzona)</li> </ul>	Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że z terapią Gla-300 związane jest niższe ryzyko hipoglikemii nocnej w porównaniu z MIX (RR = 0,36; 95%CI: [0,14; 0,94] i insuliną NPH (RR = 0,18 95%CI: [0,05; 0,55]). W odniesieniu do kontroli glikemii Gla-300 wykazuje zbliżoną skuteczność w porównaniu z wszystkimi analizowanymi insulinami (detemir, degludec, NPH i MIX). Jednocześnie terapia Gla-300 prowadzi do istotnie statystycznie niższego przyrostu masy ciała w porównaniu z MIX (MD = -1,83 kg; 95%CI: [-2,85; -0,75]).
<b>Luo 2023</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Chinese Geriatric Endocrine Society	Populacja docelowa: dorośli pacjenci z T2DM nieleczeni uprzednio insuliną Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Analiza danych: ilościowa (NMA) Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	Metaanaliza sieciowa w oparciu o badania porównujące: Gla-300 vs Deg-100 Deg-100 vs Gla-100 Gla-300 vs Gla-100 Gla-300 vs NPH Gla-100 vs Det Gla-100 vs NPH Det vs NPH	31 bd	zmiana HbA1c epizody hipoglikemii (ogółem, ciężkiej, nocnej) czas w docelowym zakresie stężenia glukozy FPG efektywność kosztowa zmiana masy ciała jakość życia.	Na podstawie wyników przeprowadzonych meta-analiz i NMA, w populacji dorosłych pacjentów z T2DM, nieleczonych uprzednio insuliną, wnioskuje się, że z terapią Gla-300 podawaną wieczorem wiąże się niższe ryzyko hipoglikemii względem insuliny NPH bez pogarszania kontroli glikemii. Insulina Gla-300 oraz Deg-100 zostały zaklasyfikowane jako terapie najskuteczniejsze spośród wszystkich ocenianych insulin, kolejne były Gla-100 i Det, najmniej skuteczną zaś insulina NPH.

Publikacja	Metodyka*	Oceniane interwencje	N badań N pacj.	Punkty końcowe	Wyniki/Wnioski
MI – zawał mięśnia sercowego; ESRD – końcowe stadium choroby nerek a) Kryteria włączenia zakładały uwzględnienie insuliny Gla-100 oraz Gla-300. Niemniej nie odnaleziono żadnego badania dla porównania Gla-300 vs NPH * Lista przeszukanych baz w tabeli 55 w AK wnioskodawcy.					

**Interpretując wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy należy zwrócić uwagę na jej ograniczenia. Agencja przychyliła się do istotności ograniczeń wymienionych przez wnioskodawcę.**

W niektórych obszarach stwierdzono heterogeniczność badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (m. in. uwzględnienie badań obejmujących pacjentów wyłącznie o etniczności azjatyckiej. Pacjenci ci odznaczali się odmienną charakterystyką m. in. z uwagi na mniejszą masę ciała czy BMI w odróżnieniu od pacjentów rasy kaukaskiej, którzy stanowili przeważającą większość w pozostałych badaniach. Istotne są tu kwestie odmiennej skuteczności insulinoterapii u pacjentów o pochodzeniu azjatyckim w porównaniu do populacji pacjentów o pochodzeniu kaukaskim, o czym donoszą m. in. publikacje Vale Moreira 2021, Davidson 2013). Wobec powyższego twierdzenie wnioskodawcy, że „populacja we włączonych badaniach dobrze odzwierciedla populację docelową przedmiotowej analizy” należy traktować z ostrożnością. W przypadku niektórych metaanaliz agregowano wyniki z badań dla populacji ogólnej i azjatyckiej.

W poszczególnych badaniach stosowano różne rodzaje leków z grupy OAD jako terapia uzupełniająca w ocenianych schematach terapeutycznych.

W populacji TE w porównaniu pośrednim dla Gla-300 i NPH uwzględniano zarówno badania, w których pacjenci byli leczeni insuliną posiłkową, jak i takie, w których wspomniana insulina była stosowana wyłącznie jako forma terapii ratunkowej. Niemniej taki podejście uznano za jak najlepiej odzwierciedlające praktykę kliniczną, uzyskując tym samym wyniki najlepiej oddające sytuację w tej grupie chorych.

Dla niektórych par interwencji wyniki porównania pośredniego oparto o wyniki pojedynczych badań, co zmniejsza jego wiarygodność;

Wszystkie zakwalifikowane do analizy klinicznej prace ukierunkowano na ocenę redukcji poziomu HbA1c, który stanowi zastępczy punkt końcowy (surogat), jednak w licznych doniesieniach naukowych wykazywano jego związek z istotnymi klinicznie punktami końcowymi.

Wnioskowanie o względnej skuteczności i bezpieczeństwie oparto o wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną, które cechuje się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie.

Należy podkreślić, że populacje te różniły się m. in. w zakresie masy ciała czy BMI. Istnieją doniesienia naukowe raportujące o różnicach w skuteczności insulinoterapii u pacjentów o różnym pochodzeniu etnicznym (Vale Moreira 2021, Davidson 2013)

W większości przypadków ocenę jakości życia i ocenę satysfakcji z leczenia ograniczono w zasadzie do zestawienia wyników uzyskanych w poszczególnych badaniach bez przeprowadzania formalnego porównania pośredniego.

W uwzględnionych badaniach stwierdzono różnice w zakresie przyjętych definicji hipoglikemii. W szczególności różnice te dotyczyły wartości glikemii, przy której raportowano wystąpienie zdarzenia.



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Toujeo, preparatu zawierającego substancję czynną insulina glargine 300 jednostek/ml, w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu SoloStar (1,5 ml), w leczeniu pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 2. Wskazania te są rozszerzeniem aktualnego wskazania refundacyjnego dla insuliny glargine – produktu leczniczego Toujeo, tj. „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 u dorosłych o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)” (obwieszczenie MZ).

##### Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

##### Porównywane interwencje

Za komparatory dla terapii lekiem Toujeo (Gla-300) uznano następujące technologie lekowe:

- w populacji nieleczonej uprzednio insuliną (dalej wariant TN – ang. *treatment naïve*):
  - insulina ludzka o pośrednim czasie działania (NPH, ang. *neutral protamin Hagedorn*) + doustne leki przeciwcukrzycowe (OAD, ang. *oral antidiabetic drugs*);
  - mieszanki insulinowe (MIX, ang. *premixed insulin*)  $\pm$  OAD.
- w populacji leczonej uprzednio insuliną (dalej wariant TE – ang. *treatment experienced*):
  - NPH  $\pm$  bolus  $\pm$  OAD;
  - MIX  $\pm$  OAD.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ);
- NFZ oraz świadczeniobiorcy (perspektywa wspólna).

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowo oszacowania z perspektywy społecznej (uwzględniono koszty pośrednie związane z utratą produktywności chorych).

##### Horyzont czasowy

Uwzględniono dożywotni horyzont czasowy analizy.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono ocenę w horyzoncie 10-letnim.

Ograniczenia analizy związane ze wskazanym horyzontem czasu analizy przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

##### Dyskontowanie

Przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów w wysokości 5% oraz stopę dyskontowania efektów zdrowotnych w wysokości 3,5%.

##### Model elektroniczny

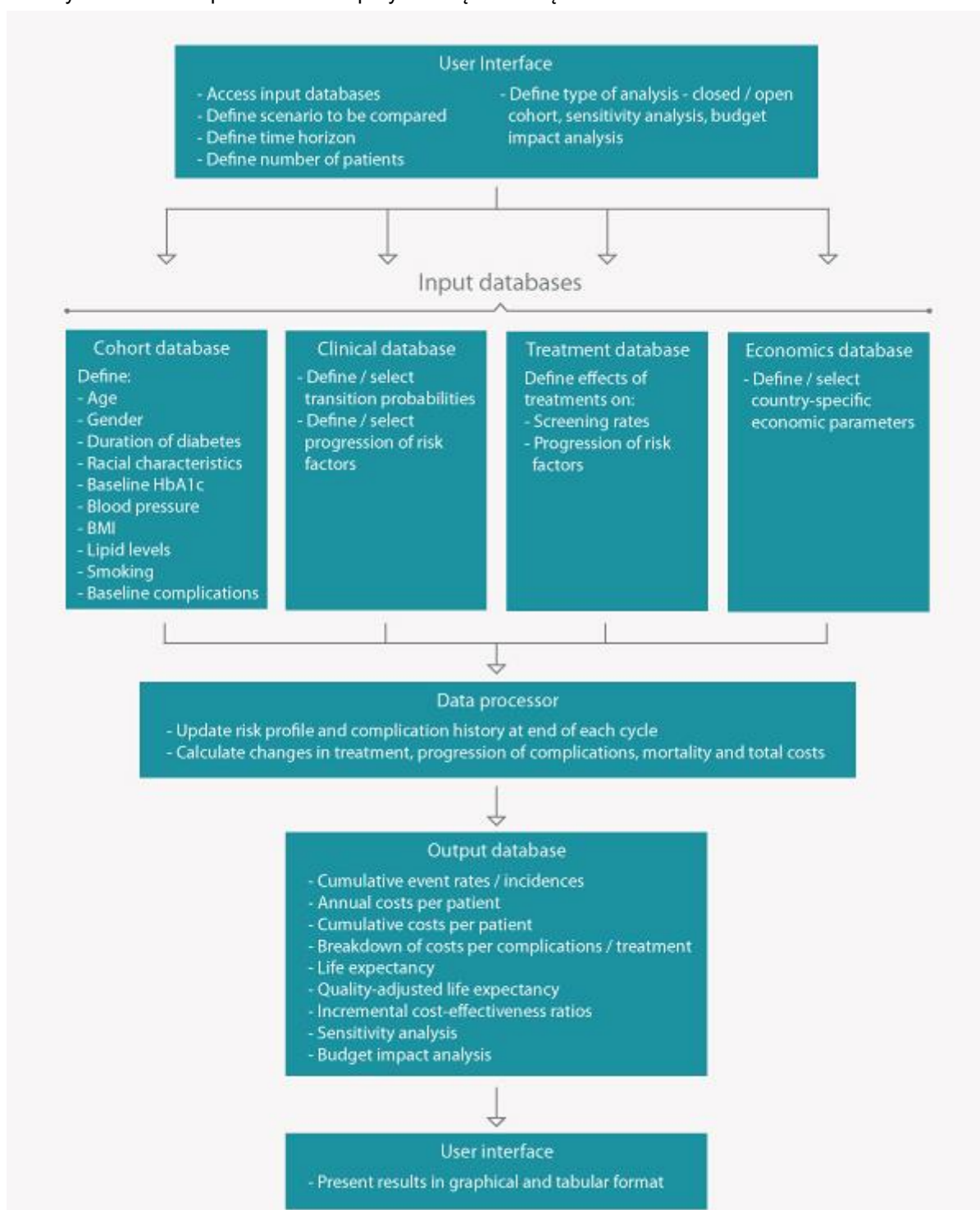
Wnioskodawca dla celów oceny ekonomicznej wykorzystał istniejący model IQVIA *CORE Diabetes Model* (dalej CORE) oznaczonej jako wersja 9.5plus.

Model zaprojektowano w celu szacowania długoterminowych wyników zdrowotnych oraz ekonomicznych rozwiązań stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz typu 2. (Palmer 2004). Pierwotnie bazowano na modelowaniu kohortowym, w nowszych wersjach możliwe jest również modelowanie na podstawie danych indywidualnych pacjentów (IPD, ang. *individual patient data*). Budowa modelu jest wielowarstwowa – jest to

aplikacja internetowa połączona z modelem matematycznym (zaprogramowanym w C++) i bazą danych (w języku SQL) osadzona na serwerze centralnym. Aplikacja dzieli się na cztery elementy:

- interfejs użytkownika (osadzony w HTML);
- baza danych wejściowych;
- procesor (model obliczeniowy);
- baza danych wyjściowych.

Na poniższym schemacie przedstawiono przybliżoną strukturę modelu CORE.



Rysunek 1. Budowa modelu CORE - struktura ogólna (za IQVIA CORE Diabetes Model<sup>5</sup>)

<sup>5</sup> <https://www.core-diabetes.com/Index.aspx?Page=About>

Struktura obliczeniowa (procesor) nie jest dostępna dla użytkownika. Możliwe jest wprowadzenie różnych danych wejściowych w określonych modułach:

- *Cohort* – charakterystyka populacji modelowanej;
- *Treatment* – charakterystyki porównywanych interwencji, ich skuteczność i bezpieczeństwo;
- *Treatment Algorithm* – moduł pozwalający na określenie strategii postępowania terapeutycznego, w tym po niepowodzeniu technologii porównywanych, możliwe jest uwzględnienie kilku linii terapii;
- *Treatment Cost* – określenie kosztu bezpośrednio (w ujęciu rocznym) związanego z terapią – dla roku pierwszego i lat kolejnych;
- *Economics* – pozostałe dane ekonomiczne, w tym:
  - stopy dyskontowe;
  - koszty leczenia powikłań (annuity);
  - koszty pośrednie (annuity);
  - użyteczności stanów zdrowia.
- *Clinical* – dane kliniczne, prawdopodobieństwa i ryzyka względne dla progresji choroby lub występowania powikłań, modelowanych na podstawie parametrów fizjologicznych, charakterystyki wejściowej i/lub stanu pacjentów;
- *Management* – moduł, w którym określa się inne parametry leczenia, w tym odsetek chorych stosujących profilaktykę pierwotną i wtórną z zastosowaniem aspiryny, statyn lub leków obniżających ciśnienie krwi, a także monitorowanie retinopatii i chorób nerek.

Model obliczeniowy zbudowany jest na zasadzie łańcuchów Markowa z zmiennymi pozwalającymi na śledzenie przepływu pacjentów pomiędzy współzależnymi podmodelami Markowa, w których symulowane są wyniki zdrowotne oraz naliczane są odpowiednie koszty dla każdego cyklu trwającego rok. Symulacje prowadzone są metodą Monte Carlo (*bootstrap* – wielokrotne losowanie ze zwracaniem z próby) bez lub z uwzględnieniem niepewności drugiego rzędu (tj. niepewności parametrów innych niż populacyjne, uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości – przyp. Agencji) na określonej liczbie pacjentów (kohorcie – domyślnie 1000 pacjentów). Wynikiem symulacji są średnie wartości wszystkich symulacji i odchylenia między wynikami dla symulowanych kohort. Zastosowanie zmiennych śledzących, zgodnie z objaśnieniem w publikacji Palmer 2004, ma na celu interakcję między podmodelami i korektę ryzyk wystąpienia poszczególnych zdarzeń wewnątrz modelu.

W przypadku podmodeli uwzględniono kilkanaście powikłań związanych lub mogących rozwinąć się w przebiegu cukrzycy (powikłania wylistowano w AE wnioskodawcy, rozdział 2.2) oraz podmodel niezwiązany z powikłaniami. Wnioskodawca nie przedstawił graficznej struktury obliczeniowej modelu. Aplikacja w wersji 9.5plus strukturą zbliżona jest do modelu oznaczonego jako wersja 9.5, który jest następcą modelu w wersji 9.0. Strukturę modelu w wersji 9.0 przedstawiono na cytowanej wcześniej stronie IQVIA CORE Diabetes Model, jednakże stwierdzone różnice między danymi uwzględnionymi w modelu 9.5plus a 9.0 nie pozwalają na wykorzystanie ww. graficznej reprezentacji, co opisano szczegółowo w rozdziale 5.3.1 niniejszej AWA.

W module *Treatment* określa się dodatkowo regułę przerwania leczenia, po którym możliwa jest zmiana leczenia, w tym możliwe są następujące rozwiązania:

- osiągnięcie czasu trwania terapii (interwencją lub komparatorem) – zastosowany w niniejszej analizie;
- osiągnięcie nieakceptowalnego progu wartości HbA1c lub eGFR;
- przerwanie leczenia z określonym rocznym prawdopodobieństwem.

W samym modelu nie ma możliwości oszacowania cen progowych – te zostały oszacowane, na podstawie danych pozyskanych z modelu, w oddzielnym arkuszu kalkulacyjnym załączonym do analiz wnioskodawcy. W oddzielnym arkuszu wytworzono również wykresy krzywych akceptowalności kosztów (CEAC) oraz płaszczyzn opłacalności (do PSA).

Ograniczenia dotyczące budowy modelu przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Charakterystyka pacjentów

W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę początkową pacjentów uwzględnioną w analizie podstawowej, w podziale na historię leczenia insulinami (TN i TE). Dodatkowe dane uwzględnione w ramach analizy wrażliwości (wariant E09 AW - publikacja Ling 2021) przedstawiono w tabeli 32 AE wnioskodawcy (str. 42).

Tabela 50. Charakterystyka wyjściowa populacji uwzględnionych w analizie (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Populacja nieleczona insulinami (TN)		Populacja leczona insulinami (TE)	
	Wartość (SD)	Źródło	Wartość	Źródło
Wiek	57,9 (10,0) lat	EDITION 3 EDITION AP	59,3 (9,3) lata	EDITION 1 EDITION 2 EDITION JP2
Płeć (odsetek mężczyzn)	57,2%		50,9%	
Rasa	100% biała*		100% biała*	
BMI	29,83 (6,77) kg/m <sup>2</sup>		34,34 (7,12) kg/m <sup>2</sup>	
Masa ciała	84,39 (23,28) kg		97,7 (23,9) kg	
Średni czas trwania T2DM	10 (6,3) lat		14 (7,6) lat	
HbA1c	8,55 (1,01) %		8,18 (0,81) %	
<b>Parametry wspólne dla wszystkich porównań</b>				
	Wartość (SD)		Źródło	
Ciśnienie skurczowe	139,8 (18,7) mm Hg		PDRA	
Ciśnienie rozkurczowe	81,7 (10,4) mm Hg			
Cholesterol całkowity	195,7 (44,9) mg/dl			
HDL	50,3 (19,7) mg/dl			
LDL	112,1 (38,3) mg/dl			
Trójglicerydy	172,7 (142,6) mg/dl			
Tętno	76 (9) uderzenia / min			
Współczynnik WHR	0,93 (0,1)		Wartości domyślne z modelu CORE	
eGFR	77,5 ml/min/1,73m <sup>2</sup>			
Hemoglobina	14,5 g/dl			
Liczba krwinek białych	6,8*10 <sup>6</sup>			
uACR	3,1 mg/mmol			
Kreatynina	1,1 mg/dl			
Albumina	3,9 g/dl			
Liczba papierosów dziennie	4		DEPAC	
Spożycie alkoholu	3,45 oz/tydzień			
Odsetek palaczy	18,8%			

\*Jest to założenie wnioskodawcy – badania uwzględniały nie tylko populację białą/kaukaską, lecz również azjatycką (w tym badania EDITION AP oraz EDITION JP2 w 100%). Szerzej problem opisano w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Skróty: BMI – wskaźnik BMI, T2DM – cukrzyca typu 2, HbA1c – hemoglobina glikowana, HDL – lipoproteiny wysokiej gęstości, LDL – lipoproteiny niskiej gęstości, WHR – współczynnik obwodu na wysokości pasa do obwodu bioder (ang. *waist-to-hips ratio*), eGFR – wartość przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*), uACR – wskaźnik poziomu albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *urine albumin-creatinine ratio*), oz – uncja, mmHg – milimetry słupa rtęci, PDRA – ang. *Polish Diabetes Registry for Adults*, DEPAC – ang. *Diabetes Experts Panel from Accessing Countries*

Poniżej przedstawiono dodatkowo zestawienie częstości powikłań występujących w analizowanej populacji, które uwzględniono w modelu. Pełne zestawienie odnalezionych wartości przedstawiono w rozdziale A.2.4. AE wnioskodawcy.

Tabela 51. Zestawienie częstości powikłań współistniejących w przebiegu cukrzycy (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Wartość	Źródło
<b>Zdarzenia sercowo-naczyniowe</b>		
Zawał mięśnia sercowego	18,27%	Wartości domyślne z modelu CORE
Dławica piersiowa	41,83%	
Choroba naczyń obwodowych	19,21%	
Udar mózgu	8,85%	
Niewydolność serca	4,30%	
Migotanie przedsionków	5,10%	
Przerost lewej komory serca	4,20%	
<b>Schorzenia nerek</b>		
M kroalbuminuria	31,30%	Wartości domyślne z modelu CORE
Białkomocz	7,70%	
Schyłkowa niewydolność nerek	0,47%	DEPAC
<b>Retinopatie</b>		
Retinopatia nieproliferacyjna	33,10%	Wartości domyślne z modelu CORE
Proliferacyjna retinopatia cukrzycowa	7,10%	
Ciężka utrata wzroku	0,34%	DEPAC
Obrzęk płamki	9,00%	Wartość domyśla z modelu CORE
Zaćma	9,20%	Raport NFZ o zdrowiu. Cukrzyca

Wyszczególnienie	Wartość	Źródło
<b>Inne</b>		
Owrodzenie stopy (zespół stopy cukrzycowej)	5,45%	
Amputacja	1,70%	DEPAC
Neuropatia	19,50%	
Skróty: [redacted], DEPAC – ang. <i>Diabetes Experts Panel from Accessing Countries</i>		

Ograniczenia dotyczące charakterystyki populacji przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

### Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej w zakresie wybranych punktów końcowych:

- średnich zmian:
  - poziomu HbA1c;
  - masy ciała (określonej poprzez BMI);
- częstości występowania hipoglikemii:
  - ciężkich;
  - łagodnych (stanowiących różnicę między częstością hipoglikemii ogółem i ciężkich);
  - nocnych (jako odsetek hipoglikemii nocnych wśród wszystkich zdarzeń).

Skuteczność kliniczną dla ramienia interwencji przyjęto na podstawie wyników badań dla Gla-300. Skuteczność dla komparatorów w zakresie HbA1c oraz BMI określono na podstawie współczynników średniej różnicy (MD, ang. *mean difference*) pomiędzy ocenianymi technologiami, które zostały wyznaczone w ramach porównania pośredniego. Przedziały ufności dla ww. współczynnika posłużyły do stworzenia zakresów zmienności uwzględnionych w analizie wrażliwości. Częstość występowania hipoglikemii w ramieniu komparatora określono z uwzględnieniem ilorazu częstości (ang. *rate ratio*). W przypadku braku tego parametru w obliczeniach uwzględniono ryzyko względne (ang. *relative risk*).

W oszacowaniach dot. częstości hipoglikemii w przeliczeniu na 100 pacjentolat [format implementacji danych do modelu – przyp. Agencji] uwzględniono dane o hipoglikemiach objawowych, przyjmując przebieg hipoglikemii bezobjawowych jako nie mający wpływ na oszacowania. W przypadku braku informacji o hipoglikemiach nocnych przyjęto brak takich zdarzeń (założenie wnioskodawcy).

W analizie uwzględniono dane z maksymalnego dostępnego horyzontu obserwacji – w przypadku braku danych z okresu dłuższego (tj. przekraczającego 36 tyg.) stosowano dane z okresu krótszego (24-26 tygodni).

Na potrzeby modelowania wnioskodawca wyznaczył błąd standardowy (SE, ang. *standard error*) dla komparatorów na podstawie dostępnych wyników dla Gla-300 oraz błędu standardowego oszacowanego dla parametru średniej różnicy (MD).

W poniższych tabelach przedstawiono w syntetyczny sposób współczynniki zaimplementowane w modelu w analizie podstawowej (moduł *Treatment*). Pełne informacje dotyczące przeprowadzonych obliczeń oraz parametry uwzględnione w ramach analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 3 AE wnioskodawcy.

**Tabela 52. Zestawienie wartości dla punktów końcowych uwzględnionych w analizie podstawowej (AE wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie	Interwencja oceniana	Komparator
<b>Populacja chorych wcześniej nieleczonych insuliną (TN)</b>		
<b>Porównanie Gla-300 vs NPH (+ OAD)</b>		
Zmiana poziomu HbA1c [%], średnia (SE)	-1,29 (0,05)	-1,16 (0,04)
Zmiana BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SE)	0,33 (0,07)	0,36 (0,07)
Hipoglikemie łagodne [epizodów/100 PY]	283,49	517,72
Hipoglikemie ciężkie [epizodów/100 PY]	2,00	1,35
Odsetek hipoglikemii nocnych wśród łagodnych [%]	31,02%	29,28%
Odsetek hipoglikemii nocnych wśród ciężkich [%]	0,00%	0,00%
<b>Porównanie Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD</b>		
Zmiana poziomu HbA1c [%], średnia (SE)	-1,29 (0,05)	-1,33 (0,05)
Zmiana BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SE)	0,33 (0,07)	0,58 (0,11)
Hipoglikemie łagodne [epizodów/100 PY]	283,49	524,60
Hipoglikemie ciężkie [epizodów/100 PY]	2,00	4,08
Odsetek hipoglikemii nocnych wśród łagodnych [%]	31,02%	25,40%
Odsetek hipoglikemii nocnych wśród ciężkich [%]	0,00%	0,00%

Populacja chorych wcześniej leczonych insulinami (TE)		
<b>Porównanie Gla-300 vs NPH (<math>\pm</math> bolus <math>\pm</math> OAD)</b>		
Zmiana poziomu HbA1c [%], średnia (SE)	-0,28 (0,05)	-0,43 (0,06)
Zmiana BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SE)	0,21 (0,04)	0,56 (0,17)
Hipogl kemie łagodne [epizodów/100 PY]	808,30	768,41
Hipogl kemie ciężkie [epizodów/100 PY]	9,97	49,87
Odsetek hipoglikemii nocnych wśród łagodnych [%]	17,69%	32,65%
Odsetek hipoglikemii nocnych wśród ciężkich [%]	18,78%	6,59%
<b>Porównanie Gla-300 <math>\pm</math> bolus <math>\pm</math> OAD vs MIX <math>\pm</math> OAD</b>		
Zmiana poziomu HbA1c [%], średnia (SE)	-0,28 (0,05)	0,30 (0,29)
Zmiana BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SE)	0,21 (0,04)	-0,01 (0,11)
Hipogl kemie łagodne [epizodów/100 PY]	808,30	1 235,84
Hipogl kemie ciężkie [epizodów/100 PY]	9,97	3,97
Odsetek hipoglikemii nocnych wśród łagodnych [%]	17,69%	15,43%
Odsetek hipoglikemii nocnych wśród ciężkich [%]	18,78%	62,84%

Czas trwania leczenia w ramieniu interwencji oraz komparatora (moduł *Treatment*) w analizie podstawowej określono na podstawie przeglądu literatury z rzeczywistej praktyki klinicznej oraz innych analiz ekonomicznych w ocenianym problemie zdrowotnym. W ramach analizy podstawowej zastosowano 3-letni okres obserwacji, w analizie wrażliwości testowano horyzont roczny i 5-letni. Następnie modelowane są kolejne linie leczenia. Model pozwala na uwzględnienie wielu linii leczenia (moduł *Treatment Algorithm*), w analizie wnioskodawcy ograniczono się do określenia jednej dodatkowej linii – intensyfikacji insulinoterapii. Koszty ponoszone w kolejnej linii przedstawiono w dalszej części AWA.

Ograniczenia dotyczące przyjętych danych o skuteczności przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

### Śmiertelność

W modelu uwzględniono różne współczynniki śmiertelności pacjentów w zależności od wieku oraz występujących powikłań cukrzycy.

W przypadku oceny rocznego prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn naturalnych uwzględniono dane polskie (Baza Demografia GUS oraz Bank Danych Lokalnych GUS) aktualne na dzień 31.12.2021 r., które skorygowano o śmiertelność z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych – ryzyko zgonu związane z tymi zdarzeniami jest modelowane osobno. Pozostałe współczynniki związane ze śmiertelnością zachowano zgodnie z wartościami bazowymi modelu. Uwzględnione w analizie współczynniki przedstawiono w tabelach 96, 274-278 w AE wnioskodawcy.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi dot. śmiertelności przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

### Uwzględnione koszty

W ramach analizy, ze względu na zastosowaną technikę analityczną (CUA), uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszty leków oraz igieł do insuliny;
- koszty monitorowania stężenia glukozy;
- koszty stanów zdrowia związanych z powikłaniami cukrzycy;
- koszty prewencji powikłań – technologie lekowe oraz badania przesiewowe;
- koszt leczenia w kolejnej linii;
- koszty pośrednie (analiza wrażliwości);
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszty w analizie naliczane są w perspektywie rocznej (jako annuita) lub, w przypadku wystąpienia zdarzenia, koszt ten różnicowany jest na okres pierwszego roku oraz w kolejnych latach po wystąpieniu zdarzenia. W strukturze modelu koszty uwzględnione są w różnych modułach (*Economics* oraz *Treatment Cost*), stąd konieczne było pogrupowanie odpowiednich kategorii kosztowych. W poniższych podpunktach przedstawiono syntetycznie zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie, pełne oszacowania w AE wnioskodawcy.

#### Koszt leków oraz igieł do insuliny

Roczny koszt terapii w modelu został oszacowany z uwzględnieniem zapotrzebowania na insulinę oraz doustne leki przeciwcukrzycowe.

Dawkowanie insulin w analizie ekonomicznej przyjęto na podstawie wyników analizy klinicznej (z badań randomizowanych) dla Gla-300 w przypadku interwencji ocenianej, natomiast w przypadku komparatorów –

na podstawie średniej różnicy pomiędzy ocenianymi technologiami a Gla-300, określone na koniec dostępnego okresu obserwacji. Przyjęte dane o dawkowaniu uwzględniają historię leczenia insulinami (TE i TN).

Dawkowanie OAD przyjęto na podstawie zdefiniowanych dawek dobowych (DDD) wg WHO. Wartości przedstawione w analizie stanowią koszt dziennego zapotrzebowania na OAD skorygowane o udział poszczególnych technologii i skojarzeń w rynku oraz o procent pacjentów, którzy stosują OAD w schematach terapeutycznych (rozdział 3.8.1.3.2 AE wnioskodawcy).

Zużycie oraz koszt igieł do insulinoterapii nie zostały uwzględnione w modelu.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie dawkowania i kosztu porównywanych technologii lekowych.

Tabela 53. Dane kosztowe technologii wnioskowanej (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	CZN	UCZ	CHB	CD	WLF	WDS	Koszt NFZ/100U*	Koszt wspólny/100U*
Toujeo (Gla-300)								
* oszacowanie Agencji, [redacted]								
CZN – cena zbytu netto, UCZ - urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLD – wysokość limitu finansowania, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy								

Tabela 54. Zestawienie kosztów pozostałych porównywanych w analizie technologii lekowych (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie			Koszt za 100 U	
			Z perspektywy NFZ	Z perspektywy wspólnej
Insuliny bazalne	NPH	Insulina ludzka	6,23 zł	6,61 zł
		Insulina izofanowa	6,15 zł	6,35 zł
MIX	MIXh	Insulina neutralna + insulina izofanowa	6,20 zł	6,37 zł
		Insulina ludzka	6,29 zł	6,60 zł
	MIXa	Insulina aspart	7,24 zł	8,89 zł
		Insulina lispro + zawiesina protaminowa tego analogu	7,26 zł	8,92 zł
Insuliny bolusowe	neutralna		6,15 zł	6,35 zł
	aspart		6,55 zł	8,48 zł
	glulizynowa		6,47 zł	8,41 zł
	ludzka		6,25 zł	6,66 zł
	lispro		6,27 zł	7,05 zł
OAD	metformina		0,02 zł	0,04 zł
	SGLT-2	kanagliflozyna	4,17 zł	6,04 zł
		dapagliflozyna	41,66 zł	59,38 zł
		empagliflozyna	41,65 zł	60,85 zł
	DPP-4	Sitagliptyna	3,90 zł	5,63 zł
		wildagliptyna	3,79 zł	5,18 zł
	akarboza		0,43 zł	0,65 zł
	glikalzyd		0,55 zł	0,99 zł
	gliimepiryd		10,45 zł	15,30 zł
	glipzyd		3,81 zł	7,64 zł

W ramach przeprowadzonych oszacowań uwzględniono wielkość oraz wartość sprzedaży poszczególnych technologii oraz obecność produktów na liście leków refundowanych w programie Leki 75+. W przypadku części technologii uwzględniono również ceny z Obwieszczenia MZ. Poniżej przedstawiono zestawienie uśrednionych kosztów, odsetek pacjentów stosujących bolus oraz pacjentów stosujących OAD uwzględnione w analizie podstawowej. Szczegółowe oszacowania przedstawiono w AE wnioskodawcy.

Tabela 55. Zestawienie wartości przyjętych w analizie podstawowej - koszty i udział kointerwencji (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
<b>Koszt insuliny – za 100 jednostek:</b>		
• NPH	6,20 zł	6,52 zł
• MIX	6,47 zł	7,49 zł
• bolus	6,36 zł	7,46 zł
<b>Koszt OAD – za 1 DDD</b>	0,55 zł	0,87 zł
<b>Odsetek pacjentów stosujących bolus</b>		
[redacted]		

Odsetek pacjentów stosujących OAD			
Gla-300 + OAD	MIX ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD	NPH ± bolus ± OAD
100%			

### Koszt monitorowania stężenia glukozy

Dla celów oceny kosztów monitorowania stężenia glukozy wzięto pod uwagę wyłącznie koszt pasków do oznaczania glukozy (tj. nie uwzględniono kosztu lancetów – przyp. Agencji). Koszt pasków, z uwzględnieniem perspektywy NFZ oraz wspólnej, określono na podstawie Obwieszczenia MZ oraz danych sprzedażowych z serwisu IKARpro. Ze względu na różnice w monitorowaniu w zależności od stosowanego schematu insulinoterapii określono różne kwoty roczne.

Poniżej przedstawiono uwzględnione w analizie koszty monitorowania, w tym wartości roczne, w podziale na uwzględnione perspektywy analizy. Pełną analizę zużycia pasków do glukometrów oraz kosztu monitorowania glikemii przeprowadzono w AE wnioskodawcy.

**Tabela 56. Zestawienie kosztów monitorowania stężenia glukozy we krwi (AE wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie	Schemat leczenia	Koszt za 1 test		Koszt roczny	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
TN	Gla-300 +OAD	0,52 zł	0,75 zł	191,55 zł	275,58 zł
	NPH + OAD			191,55 zł	275,58 zł
	MIX ± OAD			383,10 zł	551,16 zł
TE	Gla-300 ± bolus ± OAD	0,67 zł	0,75 zł	363,09 zł	522,37 zł
	MIX ± OAD			383,10 zł	551,16 zł
	NPH ± bolus ± OAD			900,06 zł	1 015,94 zł

W tabeli poniżej przedstawiono finalne zestawienie wartości uwzględnionych w module *Treatment Cost* w modelu ekonomicznym wnioskodawcy.

**Tabela 57. Zestawienie dawkowania insuliny oraz rocznego kosztu technologii porównywanych w analizie podstawowej (opracowanie Agencji na podstawie analizy ekonomicznej oraz modelu wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie	Masa ciała [kg]	Dawkowanie (IU/dzień)		Roczny koszt terapii z uwzględnieniem OAD [zł]													
		Gla-300	Komparator	Z perspektywy NFZ		Z perspektywy wspólnej											
				Gla-300 ( )	Komparator	Gla-300 ( )	Komparator										
<b>Populacja TN</b>																	
vs NPH	84,39	56,54	45,57														
vs MIX			60,76														
<b>Populacja TE</b>																	
vs NPH, w tym:	97,69	113,02	97,88														
dawka bazalna								89,60	27,41								
bolus*								23,42	70,47								
vs MIX:								113,02	94,42								
dawka bazalna														89,60	nd		
bolus*														23,42	nd		
* różnica między dawką całkowitą a bazalną nd – nie dotyczy																	

### Koszt stanów zdrowia związanych z powikłaniami cukrzycy

Koszty stanów zdrowia powiązane z cukrzycą pozyskano z analizy ekonomicznej dla leku Suliqua (AE\_Suliqua 2022) [które pochodzą z publikacji Hałdyś 2015, zbliżone wartości do wskazanej publikacji przedstawiono w ramach AE\_Lantus 2014 – przyp. Agencji]. Zaprezentowane w dokumencie koszty zaktualizowano z zastosowaniem wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii Zdrowie za rok 2022 (wzrost o 9,3%). Zestawienie kosztów stanów zdrowia przyjętych w analizie podstawowej przedstawiono w tab. 126 str. 99 AE wnioskodawcy, natomiast wartości uwzględnione w analizie wrażliwości – w tab. 127 str. 100 AE wnioskodawcy.



**Koszt prewencji powikłań**

Do tej kategorii kosztów włączono substancje stosowane w profilaktyce chorób naczyniowych, w szczególności koszty leków obniżających ciśnienie krwi oraz statyn. W obliczeniach pominięto koszt kwasu acetylosalicylowego ze względu na brak refundacji [kosztu nie uwzględniono również z perspektywy wspólnej – przyp. Agencji].

Do kosztów leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego włączono następujące technologie:

- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I);
- agonistów receptora angiotensyny II (ARB),

w przypadku występowania działań niepożądanych dodatkowo uwzględniono:

- diuretyki;
- $\beta$ -adrenolityki wazodylatoryjne

Oszacowania średniego kosztu leków z grupy ACE-I i ARB przedstawiono w tabeli 129 AE wnioskodawcy. Średni roczny koszt terapii przeciwzakrzepowej określono na podstawie wartości refundacji oraz wielkości sprzedaży poszczególnych substancji czynnych. Zużycie określono na podstawie DDD a średni koszt terapii – jako ważona udziałów leków objętych refundacją. Użycie leków z grupy ACE-I i ARB określono na podstawie badania ARETAEUS1. Podsumowanie oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 58. Roczny koszt terapii przeciwzakrzepowych w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej chorób układu krążenia (AE wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Kwas acetylosalicylowy	nieuwzględniono	
Statyny	91,61 zł	131,66 zł
ACE-I / ARB	71,34 zł	174,00 zł
Diuretyki i $\beta$ -adrenolityki wazodylatoryjne	247,91 zł	380,53 zł

Koszt badań przesiewowych w kierunku prewencji powikłań cukrzycowych określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ 171/2022/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielenie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Wycenę punktu za zrealizowane świadczenie określono na podstawie danych z informatora o umowach z aplikacji NFZ<sup>6</sup>. Wartości uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Odsetki pacjentów stosujących leki przeciwzakrzepowe ustalono na podstawie wyników badania ARETAEUS1, Minshall 2008 [wartość domyślna z modelu CORE – przyp. Agencji] oraz Kaplon-Cieślicka 2014, Odsetki pacjentów poddawanych badaniom przesiewowym pozyskano z analizy dla leku Ozempic (AE\_Ozempic 2020), które stanowiły wartości domyślne w modelu CORE ver. 9.0. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie współczynników, które uwzględniono w module *Management*

**Tabela 59. Zestawienie współczynników uwzględnionych w module *Management* modelu CORE (AE wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie	Wartość	Źródło
Statyny	Profilaktyka pierwotna	53,90%
	Profilaktyka wtórna	79,90%
ACE-I / ARB	Profilaktyka pierwotna	50,00%
	Profilaktyka wtórna	84,00%
Odsetek pacjentów poddanych diagnostyce chorób oczu		100%
Odsetek pacjentów poddanych diagnostyce nefropatii		100%
Odsetek pacjentów stosujących intensywną insulinoterapię po zawale mięśnia sercowego		87,7 %
Czułość testu na obecność	retinopatii	92%
	mikroalbuminurii	83%
	proteinurii	
Swoistość testu na obecność	retinopatii	96%
	mikroalbuminurii	

**Koszt leczenia kolejnej linii**

W scenariuszu podstawowym analizy po okresie 3 lat terapii schematem zawierającym Gla-300 lub komparator uwzględniono intensyfikację insulinoterapii z zastosowaniem mieszanek insuliny (MIX) – niezależnie od populacji (TN/TE). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo alternatywne założenia:

- w populacji TN pacjenci otrzymują bolus 1x dziennie (BI + bolus 1x/d);
- w populacji TE pacjenci otrzymują bolus 3x dziennie (BI + bolus 3x/d).

<sup>6</sup> <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search>

We wszystkich wariantach analizy założono, iż pacjenci w II linii leczenia stosują doustne leki przeciwcukrzycowe. Dawkowanie insulin w analizie podstawowej przyjęto zgodnie z określonym dla populacji TE w schemacie MIX ± OAD (94,42 IU/dzień). Dawkowanie schematów przyjętych w analizie wrażliwości określono na podstawie DDD (BI – 40 IU/dzień, bolus 1x40 IU/dzień lub 3x40 IU/dzień). Dawkowanie OAD tożsame jak w pierwszej linii.

Monitorowanie poziomu glukozy we krwi określono zgodnie z metodyką dla pierwszej linii terapii w populacji TE:

- MIX + OAD – 2 pomiary;
- BI + bolus 1x/dzień + OAD – 2 pomiary;
- BI + bolus 3x/dzień + OAD – 4 pomiary.

Oszacowanie rocznego kosztu drugiej linii leczenia przeprowadzono w sposób zbliżony do pierwszej linii. W poniższej tabeli przedstawiono dane uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

**Tabela 60. Zestawienie rocznego kosztu terapii w drugiej linii leczenia (AE wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
<b>Analiza podstawowa</b>		
MIX + OAD		
MIX + OAD – scenariusz KL01*		
<b>Analiza wrażliwości</b>		
BI + bolus 1x/d + OAD		
BI + bolus 3x/d + OAD		
* scenariusz odnosi się do alternatywnego oszacowania kosztów leków, w którym uwzględniono wyższy koszt komparatorów		

#### Koszty pośrednie

Koszty pośrednie cukrzycy uwzględniono wyłącznie w ramach analizy wrażliwości, w związku z czym w AWA nie przedstawiono szerszego opisu tej podkategorii. Dane uwzględnione w modelu (moduł *Economics*) przedstawiono w tabelach 136-137 AE wnioskodawcy. Stwierdzone ograniczenia przedstawiono w rozdziale 5.3.2. oraz 5.4. AWA.

#### Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Wnioskodawca wskazał:

*W analizie ze względu na brak możliwości zaimplementowania do modelu danych zamieszczonych w analizie klinicznej nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.*

W opinii analityków Agencji część tych kosztów została jednak uwzględniona, w szczególności w zakresie kosztów zdarzeń hipoglikemicznych wymagających pomocy medycznej.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi kosztowymi przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

#### **Użyteczności stanów zdrowia**

W ramach analizy podstawowej uwzględniono domyślne wartości uwzględnione w modelu CORE ver. 9,5plus, które pochodzą z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia Beudet 2014, w którym uwzględniono użyteczności dla większości analizowanych stanów zdrowia związanych z cukrzycą typu 2 i jej leczeniem, a także z publikacji Foos 2018, w której przedstawiono użyteczności dla stanów hipoglikemii. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane pochodzące z modelu CORE ver. 9.0 (wykorzystane w analizie dla leku Ozempic – AE\_Ozempic 2020) oraz dane z metaanalizy Redenz 2022. Dla części danych w analizie wrażliwości przyjęto dodatkowe założenia, szczegółowo omówione w rozdziale 3.7.2 AE wnioskodawcy.

W poniższej tabeli przedstawiono użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej i wrażliwości. W kolumnach „Źródło” przedstawiono badania pierwotne, z których pochodzą wartości przedstawione w analizie.

**Tabela 61. Zestawienie współczynników użyteczności stanów zdrowia. (AE wnioskodawcy oraz dokumentacja modeli CORE)**

Symbolem Δ oznaczono zmianę wartości parametru

Wyszczególnienie	Analiza podstawowa		Analizy wrażliwości U01		Analizy wrażliwości U02	
	Wartość parametru	Źródło (za CORE 9.5)	Wartość parametru	Źródło (za CORE ver.9.0)	Wartość parametru	Liczba badań w metaanalizie / źródło
Użyteczność podstawowa T2DM	0,785	Clarke 2002	0,814	Clarke 2002	0,772	19 badań
Zawał mięśnia sercowego – rok zdarzenia	Δ -0,055	Clarke 2002	Δ -0,129 <sup>b</sup>	Clarke 2002	Δ -0,260*	3 badania
Zawał mięśnia sercowego – kolejne lata	0,73	Clarke 2002	0,736	Clarke 2002	0,512* <sup>%</sup>	
Dławica piersiowa	0,695	Clarke 2002	0,682	Clarke 2002	0,739	2 badania
Zastoinowa niewydolność serca	0,677	Clarke 2002	0,633	Clarke 2002	0,719 <sup>%</sup>	2 badania

Udar mózgu – rok zdarzenia	$\Delta$ -0,164	Clarke 2002	$\Delta$ -0,181	Clarke 2002	$\Delta$ -0,094	5 badań	
Udar mózgu – kolejne lata	0,621	Clarke 2002	0,545	Clarke 2002	0,678%	5 badań	
Choroba naczyń obwodowych	0,724	Bagust 2005	0,570	Tengs 2000	0,762	2 badania	
Mikroalbuminuria	0,785	BR	0,814	BR	0,785 <sup>#</sup>	BR	
Bia komociz	0,737	Bagust 2005	0,814	BR	0,737 <sup>#</sup>	Bagust 2005	
Hemodializa	0,621	Wasserfallen 2004	0,604	Wasserfallen 2004	0,621 <sup>#</sup>	Wasserfallen 2004	
Dializa otrzewnowa	0,581	Wasserfallen 2004	0,612	Wasserfallen 2004	0,581 <sup>#</sup>	Wasserfallen 2004	
Transplantacja nerki	0,762	Kiberd 1995	0,750	Tengs 2000	0,762 <sup>#</sup>	Kiberd 1995	
Retinopatia cukrzycowa	0,745	Fenwick 2012	0,790	Sharma 2003	0,758%	2 badania	
Retinopatia cukrzycowa źle leczona	0,745	Fenwick 2012	0,790	Sharma 2003	0,758%	2 badania	
Retinopatia cukrzycowa proliferacyjna leczona laserowo	0,715	Fenwick 2012	0,790	Sharma 2003	0,758%	2 badania	
Retinopatia cukrzycowa proliferacyjna nieleczona laserowo	0,715	Fenwick 2012	0,790	Sharma 2003	0,758%	2 badania	
Obrzęk plamki	0,745	Fenwick 2012	0,790	Sharma 2003	0,742%	2 badania	
Ciężka utrata wzroku	0,711	Clarke 2002	0,670	Lloyd 2008	0,742%	2 badania	
Zaćma	0,769	Lee 2012	0,620	Hopkins 2008	0,742%	2 badania	
Neuropatia	0,701	Bagust 2005	0,630	Lloyd 2008	0,761	2 badania	
Owrzodzenie	$\Delta$ -0,17	Bagust 2005	$\Delta$ -0,064%	Redekop 2004	$\Delta$ -0,17 <sup>#</sup>	Bagust 2005	
Amputacja – rok zdarzenia	$\Delta$ -0,28	Clarke 2002	$\Delta$ -0,538	Clarke 2002	$\Delta$ -0,28 <sup>#</sup>	Clarke 2002	
Amputacja – kolejne lata	0,505	Clarke 2002	0,402	Clarke 2002	0,505 <sup>#</sup>	Clarke 2002	
Łagodna hipoglikemia	Dzienna	$\Delta$ -0,00335	Foos 2018	$\Delta$ -0,005	Evans 2013	$\Delta$ -0,02%	3 badania
	Nocna	$\Delta$ -0,00335	Foos 2018	$\Delta$ -0,007	Evans 2013	$\Delta$ -0,02%	3 badania
Ciężka hipoglikemia niewymagająca pomocy medycznej	Dzienna	$\Delta$ -0,0137	Foos 2018	$\Delta$ -0,0183 <sup>&amp;</sup>	Marrett 2011	$\Delta$ -0,02%	3 badania
	Nocna	$\Delta$ -0,0137	Foos 2018	$\Delta$ -0,0183 <sup>&amp;</sup>	Marrett 2011	$\Delta$ -0,02%	3 badania
Ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej	Dzienna	$\Delta$ -0,0578	Foos 2018	$\Delta$ -0,055	Evans 2013	$\Delta$ -0,02%	3 badania
	Nocna	$\Delta$ -0,0578	Foos 2018	$\Delta$ -0,057	Evans 2013	$\Delta$ -0,02%	3 badania
Wzrost BMI o 1 pkt powyżej 25 kg/m <sup>2</sup>	$\Delta$ -0,0061	Bagust 2005	$\Delta$ -0,0061 <sup>#</sup>	Bagust 2005	$\Delta$ -0,0061 <sup>#</sup>	Bagust 2005	

<sup>#</sup> wartość uwzględniona w analizie podstawowej

<sup>%</sup> wartość oszacowana poprzez korektę wartości podstawowej o spadek użyteczności raportowany w badaniu

<sup>&</sup> wartości reestymowane do modelu CORE

<sup>\*</sup> stwierdzono błąd względem wartości podanych w metaanalizie – poprawną wartość zaraportowano w tab. 102 AE (0,026)

BR – brak referencji

Ograniczenia związane z przyjętymi wartościami przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### Wyniki zdrowotne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki zdrowotne uzyskane w drodze przeprowadzonego modelowania.

Tabela 62. Zestawienie wyników zdrowotnych uzyskanych w ramach analizy podstawowej [w QALY] (AE wnioskodawcy)

Populacja	Wyszczególnienie	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
TN	Gla-300 vs NPH (+ OAD)			
	Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD			
TE	Gla-300 vs NPH (± bolus ± OAD)			
	Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD			

## Wyniki ekonomiczne

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki ekonomiczne oraz współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) uzyskane w wyniku przeprowadzonego modelowania [redacted]. Pozostałe wyniki przedstawiono w rozdziale 4.2 AE wnioskodawcy.

**Tabela 63. Wyniki ekonomiczne porównania Gla-300 z komparatorami – perspektywa NFZ [w zł] (AE wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
<b>Populacja TN - Gla-300 vs NPH (+ OAD)</b>			
Koszt zakupu substancji czynnych:	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• W tym Gla-300	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Populacja TN - Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD</b>			
Koszt zakupu substancji czynnych:	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• W tym Gla-300	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Populacja TE - Gla-300 vs NPH (± bolus ± OAD)</b>			
Koszt zakupu substancji czynnych:	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• W tym Gla-300	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Populacja TE - Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD</b>			
Koszt zakupu substancji czynnych:	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• W tym Gla-300	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**Tabela 64. Zestawienie współczynników inkrementalnego kosztu-użyteczności Gla-300 w poszczególnych subpopulacjach – perspektywa NFZ (AE wnioskodawcy)**

Populacja	Wyszczególnienie	Inkrementalny koszt [zł]	Inkrementalny efekt zdrowotny [QALY]	Współczynnik ICUR [zł/QALY]
TN	Gla-300 vs NPH (+ OAD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TE	Gla-300 vs NPH (± bolus ± OAD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted] przeprowadzonych oszacowaniach ICUR znajduje się [redacted] progu opłacalności określonego jako trzykrotność produktu krajowego brutto (PKB) *per capita* w Polsce<sup>7</sup>. [redacted]

Poniżej przedstawiono wyniki analiz przeprowadzonych z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

**Tabela 65. Wyniki ekonomiczne porównania Gla-300 z komparatorami – perspektywa wspólna [w zł] (AE wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
<b>Populacja TN - Gla-300 vs NPH (+ OAD)</b>			
Koszt zakupu substancji czynnych:	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• W tym Gla-300	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]

<sup>7</sup> 175 926 zł/QALY

Populacja TN - Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD				
Koszt zakupu substancji czynnych:				
• W tym Gla-300				
Pozostałe koszty				
Koszty całkowite				
Populacja TE - Gla-300 vs NPH (± bolus ± OAD)				
Koszt zakupu substancji czynnych:				
• W tym Gla-300				
Pozostałe koszty				
Koszty całkowite				
Populacja TE - Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD				
Koszt zakupu substancji czynnych:				
• W tym Gla-300				
Pozostałe koszty				
Koszty całkowite				

Tabela 66. Zestawienie współczynników inkrementalnego kosztu-użyteczności Gla-300 w poszczególnych subpopulacjach – perspektywa wspólna (AE wnioskodawcy)

Populacja	Wyszczególnienie	Inkrementalny koszt [zł]	Inkrementalny efekt zdrowotny [QALY]	Współczynnik ICUR [zł/QALY]
TN	Gla-300 vs NPH (+ OAD)			
	Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD			
TE	Gla-300 vs NPH (± bolus ± OAD)			
	Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD			

przeprowadzonych oszacowaniach ICUR znajduje się prógu opłacalności określonego jako trzykrotność produktu krajowego brutto (PKB) *per capita* w Polsce.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W przypadku analizy dla populacji TN, związku z przedstawieniem badania RCT wskazującym na przewagę Gla-300 w porównaniu z refundowanym komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Dla populacji TE nie odnaleziono bezpośrednich badań wykazujących przewagę względem technologii refundowanych. W związku z powyższym w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji dla tej populacji**.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowane przez wnioskodawcę ceny progowe leku Toujeo, przy których koszt stosowania jest równy wysokości progu, o którym mowa w ustawie o refundacji. Ze względu na brak oszacowania cen progowych z perspektywy NFZ, ceny te zostały wyznaczone przez analityków Agencji.

Tabela 67. Zestawienie cen progowych leku Toujeo dla poszczególnych subpopulacji (AE wnioskodawcy)

Populacja	Wyszczególnienie	Progowa cena zbytu netto [w zł/opak]	
		Perspektywa NFZ*	Perspektywa wspólna
TN	Gla-300 vs NPH (+ OAD)		
	Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD		
TE	Gla-300 vs NPH (± bolus ± OAD)		
	Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD		

\* - obliczenia Agencji

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami ceny progowe kształtują się zaproponowanej ceny zbytu netto w przypadku populacji TN. Wyniki dla populacji TE należy traktować jako poglądowe ze względu na zachodzenie okoliczności art. 13 ust. 3.

W przypadku populacji TE analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania konieczne do wyznaczenia współczynnika kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*) oraz ustalenia urzędowych cen progowych zrównujących kosztocłonność terapii wnioskowanej z technologią o najkorzystniejszym współczynniku CUR. Wyniki przedstawiono w rozdziale 5.3.4. niniejszego opracowania.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Założenia

W ramach deterministycznej, jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano łącznie 25 scenariuszy alternatywnych, które przedstawiono w tabeli 190 AE wnioskodawcy. W szczególności ocenie wpływu na wyniki modelu poddawano założenia dotyczące:

- stóp dyskontowych;
- horyzontu czasowego analizy;
- czasu trwania terapii;
- zmian HbA1c i BMI;
- częstości hipoglikemii;
- dawkowania;
- zużycia pasków diagnostycznych do oznaczania glukozy;
- użyteczności stanów zdrowia;
- kosztów.

Wartości parametrów alternatywnych opisano w rozdziałach 2 i 3 AE wnioskodawcy.

W analizie probabilistycznej przeprowadzono wielokrotne symulacje (w modelu zostały określone jako próbkowanie drugiego rzędu), w których uwzględniono niepewność dla parametrów dychotomicznych i ciągłych:

- charakterystyki pacjentów w zakresie wieku, czasu trwania T2DM, parametrów fizjologicznych, płeć, palenie papierosów,
- efektów leczenia – zmiana HbA1c, BMI;
- użyteczności stanów zdrowia i ich zmiany;
- wysokości kosztów bezpośrednich i pośrednich;
- współczynników związanych z podmodelami kardiologicznymi (i naczyniowymi – przyp. Agencji) - zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, dławicy piersiowej, niewydolność serca.

Dodatkowy komentarz dotyczący analiz wrażliwości przedstawiono w rozdziale 5.4. niniejszej AWA.

#### Deterministyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami wnioskodawcy największą zmienność względem wyniku podstawowego dla perspektywy wspólnej obserwowano w przypadku:

- populacji TN:
  - Gla-300 vs NPH:  
[redacted]
  - Gla-300 vs MIX:  
[redacted]
- populacji TE:
  - Gla-300+bolus vs NPH+bolus:  
[redacted]

- o Gla-300+bolus vs MIX:

łącznie dla tego porównania stwierdzono zmianę wnioskowania dla 6 scenariuszy. W rozdziale 5.3.4. niniejszej AWA przedstawiono dodatkowe opracowanie rozrzutu wyników wraz z wykresami tornado w oparciu o współczynnik korzyści monetarnej netto (NMB, ang. *net monetary benefit*).

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

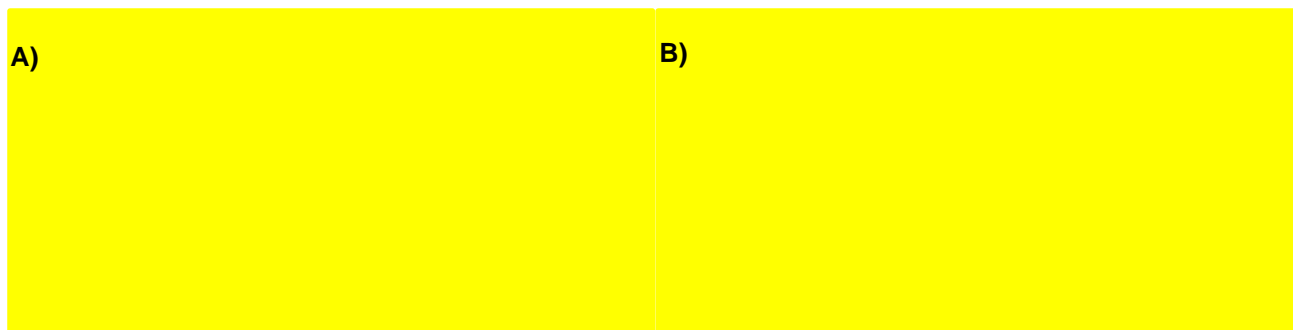
Pełne wyniki przedstawiono w AE wnioskodawcy (rozdział 4.2.3 AE)

W poniższej tabeli przedstawiono prawdopodobieństwo efektywności kosztowej Gla-300 w ocenianych subpopulacjach i dla określonych porównań.

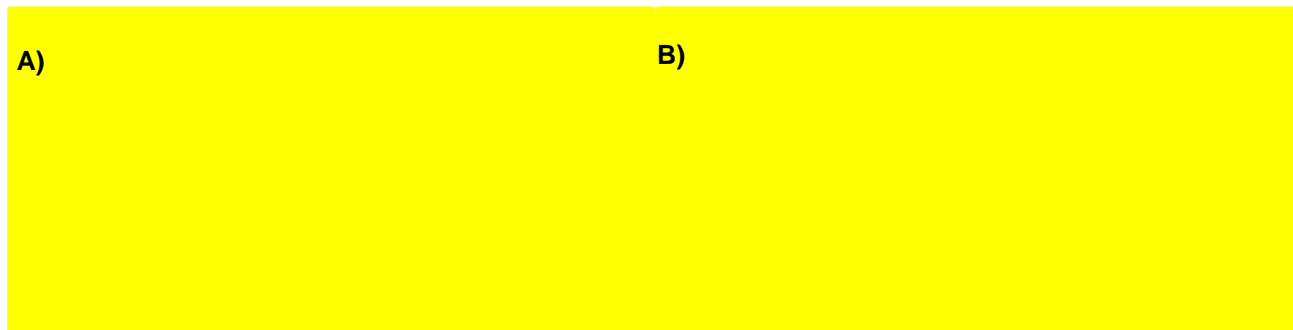
**Tabela 68. Zestawienie prawdopodobieństw efektywności kosztowej Gla-300 w analizowanym problemie decyzyjnym. (AE wnioskodawcy)**

Populacja	Porównanie	Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
TN	Gla-300 vs NPH (+ OAD)	■	■
	Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD	■	■
TE	Gla-300 vs NPH (± bolus ± OAD)	■	■
	Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD	■	■

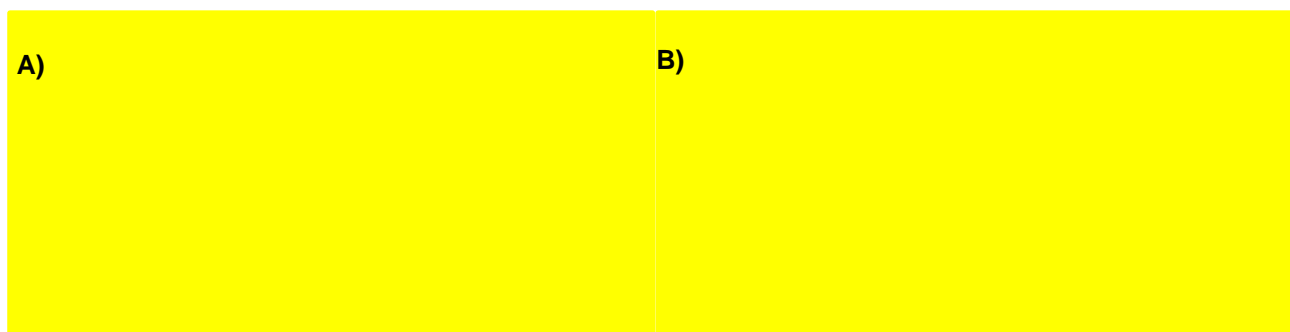
Na poniższych wykresach przedstawiono graficzne wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ. W przypadku perspektywy wspólnej nie stwierdzono istotnych różnic względem oszacowań z perspektywy NFZ.



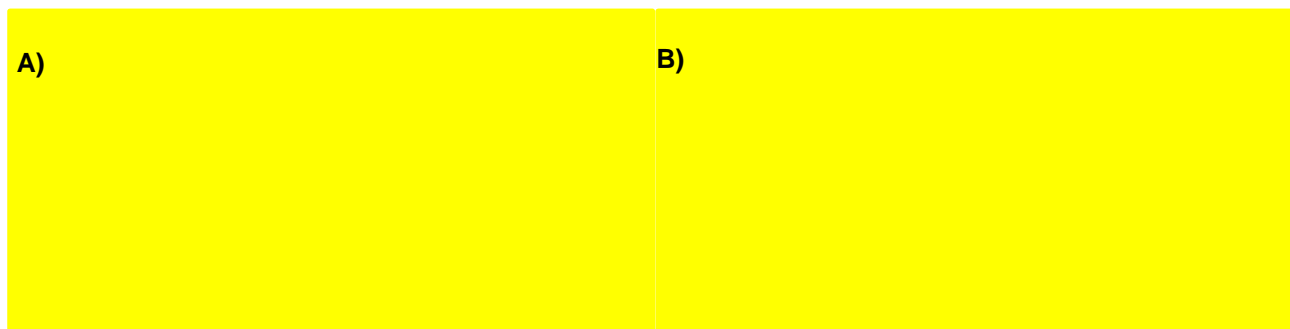
**Rysunek 2. Wykresy: A) rozrzutu wyników oraz B) akceptowalności kosztów dla porównania Gla-300 vs NPH w populacji TN. (AE wnioskodawcy)**



**Rysunek 3. Wykresy: A) rozrzutu wyników oraz B) akceptowalności kosztów dla porównania Gla-300 vs MIX w populacji TN. (AE wnioskodawcy)**



Rysunek 4. Wykresy: A) rozrzutu wyników oraz B) akceptowalności kosztów dla porównania Gla-300+bolus vs NPH+bolus w populacji TE. (AE wnioskodawcy)



Rysunek 5. Wykresy: A) rozrzutu wyników oraz B) akceptowalności kosztów dla porównania Gla-300+bolus vs MIX w populacji TE. (AE wnioskodawcy)

W opinii analityków Agencji przedstawione prawdopodobieństwo efektywności kosztowej w przypadku porównania Gla-300±bolus±OAD vs MIX±OAD dla populacji TE może być przeszacowane – wynik ICUR w analizie deterministycznej był [redacted] względem progu opłacalności. Jednym ze zdiagnozowanych powodów tych rozbieżności może być [redacted].

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 69. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Wnioskuje się o refundację w pełnym zakresie wskazań zarejestrowanych, w których dotychczas nie obowiązywała refundacja technologii.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Interwencję porównano z aktualną praktyką medyczną
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	?	Wnioskodawca w analizie uwzględnił wartości podstawowe z modelu CORE, które w znacznej mierze pochodzą z przeglądu systematycznego opublikowanego w 2014 roku (Beaudet 2014). Szczegółowy przedstawiono w rozdziale 5.3.2. AWA.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizy: deterministyczną oraz probabilistyczną

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 8. AE wnioskodawcy):

- *Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników analizy klinicznej, w związku z czym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.*
- *W analizie wykorzystano model CORE. Wszystkie ograniczenia tego modelu są również ograniczeniami niniejszego opracowania. Dotyczy to w szczególności założenia, że efekt terapeutyczny oceniony w ograniczonym horyzoncie czasowym jest stały w czasie i będzie utrzymywał się przez cały czas trwania terapii (różnice poziomu HbA1c, częstość hipoglikemii).*
- *Nie odnaleziono danych, na podstawie których możliwe było określenie czasu trwania leczenia interwencji uwzględnionych w niniejszej analizie. W analizie założono, że leczenie z zastosowaniem ocenianej interwencji oraz uwzględnionych komparatorów trwa 3 lata. Po tym czasie pacjenci przechodzą na kolejną linię leczenia.*
- *Ze względu na brak możliwości zaimplementowania do modelu danych dotyczących leczenia zdarzeń niepożądanych, nie zostały one uwzględnione w oszacowaniach analizy.*

#### Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez Agencję

- W przypadku populacji wcześniej leczonej insulinami (populacja TE) przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, dla której nie odnaleziono badań RCT dowodzących przewagi wnioskowanej technologii nad komparatorami w wymienionej subpopulacji.
- Model wykorzystany do przeprowadzenia obliczeń charakteryzuje się ograniczoną transparentnością. W szczególności:
  - Nie przedstawiono struktury aktualnej wersji modelu (oznaczonej jako 9.5plus):
    - Weryfikacja dokumentacji technicznej pozwala stwierdzić, iż w przypadku T2DM jest to wersja tożsama z wersją 9.5, który uwzględniono między innymi w analizie dla leku Suliqua (AE\_Suliqua 2022) czy też w innych publikacjach korzystających z modelu IQVIA (Zhao 2021, NICE 2022a).
    - Struktura obliczeniowa modelu przedstawiona na stronie IQVIA<sup>8</sup> nie przedstawia realnej struktury modelu w wersji 9.5 (odnosi się do modelu w wersji 9.0); zgodnie z opisem na stronie IQVIA<sup>9</sup> w modelu tym zastąpiono podmodel *Depression* przez tzw. *placeholder sub-model*, czyli modelem komplikacji, która może być dodatkowo uwzględniona [choć nie musi – przyp. Agencji]; zrezygnowano z modelowania ryzyka wystąpienia obrzęków (*Edema*) oraz kwasicy mleczanowej (*Lactic acidosis*) jako zdarzeń niepożądanych, uproszczono modelowanie hipoglikemii jako zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*) [których koszt finalnie nie został zaimplementowany do modelu wnioskodawcy – przyp. Agencji]. Należy zaznaczyć, iż sama częstość występowania hipoglikemii wraz z odpowiednią korektą o użyteczność stanów zdrowia jest w modelu naliczana poprzez moduł *Treatment*.
  - W AE wnioskodawcy wskazano:
 

*Długość horyzontu czasowego może wahać się od roku do pięćdziesięciu lat (str. 20)*

natomiast w cytowanej publikacji NICE 2022a w analizie na podstawie tego samego modelu zastosowano horyzont trwający 80 lat (str. 6)

<sup>8</sup> <https://www.core-diabetes.com/Index.aspx?Page=About> [dostęp: 25.05.2023 r.]

<sup>9</sup> <https://www.core-diabetes.com/Index.aspx?Page=News#n1> [dostęp: 25.05.2023 r.]

- Interfejs użytkownika nie pozwala na modyfikację dowolnego powiązania między wartościami w modelu zgodnie z brzmieniem Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych (§ 5 ust. 2 pkt. 7). Zapewniony AOTMiT dostęp do weryfikacji zawartości modelu oraz możliwość przeprowadzania własnych obliczeń, w ocenie analityków Agencji, pozwala na implementację danych w tym samym zakresie, jaki przeprowadził wnioskodawca.
- Nie przedstawiono założeń dot. typu rozkładu prawdopodobieństwa dla zmiennych uwzględnionych w modelu, w szczególności w zakresie parametrów ryzyka wystąpienia i progresji chorób współistniejących. Poniżej przedstawiono informacje odnalezione w publikacjach oraz dokumentacji technicznej związanej z modelem:
  - W przypadku równań ryzyka (ang. *risk equations*) uwzględnionych w modelowaniu dot. ryzyka wystąpienia progresji zmian lub chorób współistniejących (UKPDS 68 [i pokrewne publikacje dotyczące badania UKPDS]) zastosowano rozkład Weibulla;
  - W przypadku równań ryzyka dotyczących zgonu z tyt. powikłań (UKPDS 82) zastosowano:
    - dla śmiertelności powiązanej z powikłaniami – logistyczny;
    - dla śmiertelności niezwiązanej z powikłaniami – Gompertza.
  - W przypadku zmian parametrów lipidowych (Framingham Study – Anderson 1991) – Weibulla, z uwzględnieniem transformacji logarytmicznej dla wartości trójglicerydów (D'Agostino 2000).
  - W przypadku kategorii kosztów określono wyłącznie wartość środkową, bez miary jej dyspersji. Dla celów probabilistycznej analizy wrażliwości w modelu uwzględniono zmienność (nie określono typu miary) do 10% wartości środkowej.
- W ramach analizy przyjęto tożsamą skuteczność wszystkich insulin stanowiących komparatory, niezależnie od typu (bazalna/bolus) i czasu trwania (krótko-, długodziałające oraz premixy), co może mieć wpływ na wnioskowanie związane ze skutecznością oraz efektywnością kosztową terapii (Fichna 2012, Fichna 2013).
- Czas trwania leczenia z zastosowaniem Gla-300 został przyjęty arbitralnie na podstawie przeprowadzonego przeglądu literatury. W szczególności należy przedstawić charakterystykę publikacji:
  - W opracowaniu Pettus 2019 (badanie *LIGHTING*) uwzględniono dużą kohortę pacjentów z USA. Gla-300 porównywano z Gla-100, insuliną degludec i insuliną detemir. Analizowano dane z okresu od 01.04.2015 r. do 31.03.2017 r. natomiast Gla-300 otrzymało dopuszczenie do obrotu w roku 2015<sup>10</sup>, podobnie insulina degludec<sup>11</sup>, insulina detemir – roku 2005<sup>12</sup> a insulina glargine – w roku 2000<sup>13</sup>. W publikacji podano średni czas leczenia konkretnymi insulinami, a nie czas do zmiany leczenia. Ze względu na narastającą penetrację rynku od momentu dopuszczenia do obrotu należy mieć na uwadze, iż przedstawione wartości mogą istotnie odbiegać od obserwowanych w wieloletniej praktyce klinicznej.
  - W publikacji Roussel 2020 uwzględniono dane rejestrowe z Francji. Analizowano dane o zużyciu Gla-300, Gla-100 oraz insuliny detemir z okresu 2016-2017, z tym że, jak wskazano w publikacji, Gla-300 pojawiła się na rynku w czerwcu 2016 r. (co dodatkowo jest widoczne na uwzględnionych w publikacji wykresach Kaplana-Meiera). W publikacji obserwowano istotnie statystycznie różnice w zakresie stosowanego typu insuliny w zależności od wieku pacjentów i liczby chorób współistniejących, co wskazuje, jak wskazano wyżej, na ograniczoną penetrację rynku oraz zachowawcze przepisywanie leków „pewniejszych”, w rozumieniu subiektywnym, pacjentom o potencjalnie mniej stabilnym stanie zdrowia, co dodatkowo potwierdza informacja, iż w przypadku rozpoczęcia terapii u lekarza pierwszego kontaktu (GP, ang. *general practitioner*) terapię Gla-100 rozpoczęło 72% chorych, natomiast Gla-300 – 62,4% chorych.
  - W publikacji Galstyan 2022 (badanie *ATOS*) przedstawiono wyniki międzynarodowego, prospektywnego badania obserwacyjnego u pacjentów T2DM, którzy rozpoczęli terapię Gla-300 w układzie *treat-to-target* (określony indywidualnie, średnia wartość HbA1c <7% po 6 miesiącach), w szczególności w Azji, na Bliskim Wschodzie, w Afryce Północnej, Ameryce Łacińskiej oraz Europie Wschodniej (Ukraina i Rosja). Obserwacja trwała 12 miesięcy w okresie od marca 2018 do lutego 2020 r., średnie początkowe HbA1c wynosiło 9,28%.

Wszystkie wymienione badania były finansowane przez podmiot odpowiedzialny dla leku Toujeo.

<sup>10</sup> Toujeo Prescribing information [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/206538s006lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206538s006lbl.pdf) [dostęp: 30.05.2023 r.]

<sup>11</sup> Tres ba Prescribing information [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/203314s008lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/203314s008lbl.pdf) [dostęp: 30.05.2023 r.]

<sup>12</sup> Levemir Prescribing information [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/021536s037lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021536s037lbl.pdf) [dostęp: 30.05.2023 r.]

<sup>13</sup> Lantus Prescribing information [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/021081s071lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021081s071lbl.pdf) [dostęp: 30.05.2023 r.]

- Domyślnie przyjęto, iż dodatkowa masa ciała (wyrażona poprzez zmianę wskaźnika BMI) nie generuje dodatkowych kosztów bezpośrednich i/lub pośrednich związanych z leczeniem cukrzycy typu 2 w horyzoncie dożywotnym. Obserwacje z badań kontrolowanych wskazują, iż wzrost masy ciała wiąże się z koniecznością zwiększania dawki insuliny - proporcjonalnie do masy ciała (UI/kg) – w celu utrzymania efektu terapeutycznego (m.in. Yki-Järvinen 1997), natomiast z badań porównawczych lub epidemiologicznych – iż koszty bezpośrednie i pośrednie rosną wraz z zaawansowaniem otyłości (Hecker 2022, Tremmel 2017, Alowayesh 2022).
- Analiza deterministyczna, ze względu na losowanie charakterystyk pacjentów (w analizie dla każdej populacji losowano 1000 charakterystyk z zadanych parametrów wejściowych pacjentów), ma dodatkowy charakter stochastyczny (ograniczony względem PSA w zakresie losowania parametrów).
- Stwierdzono prawdopodobne omyłki pisarskie:
  - Na stronie 20. w opisie struktury modelu pominięto powikłanie „neuropatia”.
  - W tabelach 106 i 107 (str. 84-86 AE wnioskodawcy) w nagłówkach wskazano na odchylenie standardowe (SD, ang. *standard deviation*), jednakże podane wartości (które w modelu zaimplementowano poprawnie) odnoszą się do błędu standardowego (SE, ang. *standard error*).

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia danych zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 8. AE wnioskodawcy):

- *Dawkowanie insuliny określone zostało na podstawie danych z badań randomizowanych uwzględnionych w przeprowadzonej analizie klinicznej. W rzeczywistej praktyce klinicznej zużycie leków może się różnić. Podejście takie zostało przyjęte w wyniku konieczności zestawienia efektów zdrowotnych z odpowiadającym im zużyciem leków. W szczególności różnice w efektywności klinicznej (lub ich brak) zależą od stosunku dawek porównywanych insuliny. Zmiananie proporcji dawek przy jednoczesnym pozostawieniu różnic w skuteczności mogłoby prowadzić do uzyskania niewiarygodnych wyników analizy. Parametr ten został przetestowany w ramach analizy wrażliwości*
- *W analizie uwzględniono fakt, iż część pacjentów (pacjenci w wieku powyżej 75. roku życia) będzie stosować insuliny bezpłatnie. Dane NFZ dotyczące wielkości sprzedaży leków nie są jednak raportowane w podziale na pacjentów powyżej i poniżej 75. roku życia w rozważanej populacji docelowej. Rzeczywiste udziały sprzedaży w poszczególnych grupach pacjentów mogą nieznacznie odbiegać od przeprowadzonych oszacowań.*

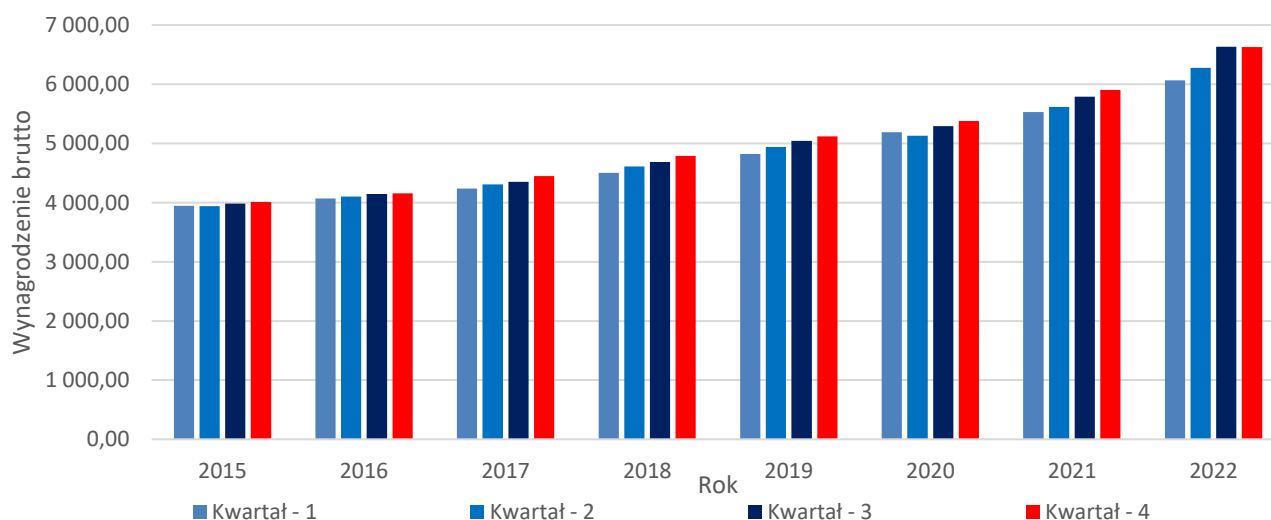
#### Ograniczenia danych zidentyfikowane przez Agencję

- Uwzględnione w modelu dane dotyczące skuteczności terapii w ramach porównań – zarówno bezpośredniego jak i pośrednich – dotyczą populacji o rasie/etniczności innej niż biała/kaukaska (w charakterystyce populacji wskazano – 100% rasa biała, badanie Ling 2019 dotyczyło mieszkańców Chin, badania EDITION również uwzględniały pacjentów pochodzenia azjatyckiego. Pomijając kontrowersje związane z podziałem ludzi na grupy antropologiczne, w literaturze wskazuje się na możliwe różnice w zakresie odpowiedzi na leczenie i skuteczności insulinoterapii w populacjach o różnym pochodzeniu geograficznym (do Vale Moreira 2021, Davidson 2010, Davidson 2013).
- Wśród czynników ryzyka uwzględniono spożycie alkoholu, które nie odnosi się do realnych wartości w Polsce na rok 2021<sup>14</sup> – parametr ten został przetestowany w celu oceny wrażliwości wyników. Analiza danych wskazuje, że zmiana parametru w ograniczonym stopniu może wpływać na zmianę prezentowanych wyników (na przykład zmianę „dominacji” technologii na pozytywny ICUR). Stąd analizując wyniki należy ponownie wskazać na ograniczenie związane z doбором danych o populacji docelowej.
- Śmiertelność ogólna uwzględniona w modelu została skorygowana o wartości predefiniowane w modelu CORE ver.9.5plus dla wybranych stanów chorobowych. Dodatkowo zmiana prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn naturalnych zmienia się co 5 lat do 85 roku życia, natomiast w kolejnych latach śmiertelność jest stała. Wpływ tej korekty na wyniki analizy, w szczególności oszacowania wyników zdrowotnych, jest trudny do określenia, co zwiększa niepewność oszacowań.
- Dane dotyczące kosztu terapii lekowych dla poszczególnych porównań zostały określone w sposób niezmienny w kolejnych latach, pomimo zmienności dawkowania uzależnionego od masy ciała pacjenta, która zmienia się w horyzoncie analizy (ChPL Toujeo, Dzida 2021) co ma pośredni wpływ na koszt interwencji.

<sup>14</sup> Spożycie wynoszące 9,7 l czystego alkoholu, w porównaniu z wartością 5,1 l uwzględnioną w modelu - <https://www.parpa.pl/index.php/badania-i-informacje-statystyczne/statystyki> [dostęp: 31.05.2023 r.]

- Przyjęte dane dotyczące wartości użyteczności stanów zdrowia nie są wartościami, które można przyjąć jako odpowiadające chorym z Polski, nie są to również dane odpowiadające aktualnemu standardowi leczenia cukrzycy typu 2 (co również jest komentowane w publikacji Beaudet 2014, str. 468), w szczególności:
    - Dane dot. wartości podstawowej pacjentów chorych na cukrzycę typu 2, chorób układu krążenia oraz powikłań stopy cukrzycowej pochodzą z publikacji Clarke 2002/UKPDS 62, w której przedstawiono dane z roku 1996 z Wielkiej Brytanii (badanie UKPDS prowadzone w latach 1977-1997, mediana czasu w badaniu przed wypełnieniem ankiety wynosiła 10,3 lat). W publikacji przedstawiono wartości estymacji punktowej z modelu oszacowanego metodą najmniejszych kwadratów (OLS, ang. *ordinary least squares*), gdzie wskazano na bardzo słabe dopasowanie danych do modelu ( $Pseudo-R^2 = 0,07$ ).
    - Dane choroby naczyń obwodowych, choroby naczyń obwodowych, białkomoczu, neuropatii, owrzodzeń oraz zmiany masy ciała pochodzą z publikacji Bagust 2005, w której uwzględniono 4 798 pacjentów z 5 krajów Europy Zachodniej (w tym: Belgia – 5,8%, Włochy – 27%, Niemcy – 29,3%, Hiszpania – 20,6%, Szwecja – 17,3%), 86,7% pacjentów stosowało leczenie farmakologiczne (tabletki lub insulinoterapia), średnia (SD) HbA1c wynosiła 7,4% (1,7%). Dane zgromadzono w 1998 roku w ramach badania CODE-2 (ang. *The Cost of Diabetes in Europe – Type 2*) metodą handlowania czasem (TTO), które dodatkowo przekształcano. Przedstawiona wartość stanowi estymację punktową z modelu oszacowanego metodą OLS na liczbie 4 183 obserwacji ( $R^2$  dla modelu = 0,214), w którym uwzględniono 18 zmiennych mających istotny (na poziomie  $p < 0.1$ ) wpływ na oszacowanie (plus stała = 1,027). Około połowa pacjentów cierpiała na poważne choroby współistniejące (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, krańcowa niewydolność nerek, stopa cukrzycowa/amputacja z powodu cukrzycy, częściowa utrata wzroku).
    - Dane w zakresie dializ (hemodializa i dializa otrzewnowa) pochodzą z publikacji Wasserfallen 2004, w której badano pacjentów w warunkach szwajcarskiej opieki zdrowotnej. W badaniu uwzględniono 558 pacjentów poddawanych hemodializie oraz 64 poddawanych dializie otrzewnowej. Odpowiedź (ang. *response rate*) uzyskano od ok. 82% pacjentów hemodializowanych oraz 78% pacjentów dializowanych otrzewnowo. Średni wiek dla obu schorzeń wynosił powyżej 60 lat, dializoterapia trwała średnio powyżej 3 lat. Nie podano informacji w zakresie etiologii, stąd brak możliwości odniesienia do pacjentów z cukrzycą typu 2. Wyniki EQ-5D przedstawiono zgodnie z taryfą brytyjską (Dolan 1996).
    - Dane dotyczące przeszczepu nerki zaczerpnięto z publikacji Kiberd 1995. Publikacja jest analizą ekonomiczną, w której oceniano dwie strategie monitorowania pacjentów z pogarszającym się funkcjonowaniem nerek u pacjentów z cukrzycą typu 2. Użyteczności stanów zdrowia oszacowano metodą TTO wśród personelu medycznego (17 osób, w tym 4 nefrologów, 6 pielęgniarek, 6 asystentów domowych oraz pracownik społeczny), tj. dane o ocenie użyteczności stanów zdrowia nie zostały pozyskane od pacjentów.
    - Dane o retinopatii cukrzycowej i obrzęku plamki pozyskano z publikacji Fenwick 2012, w której zbierano dane od osób dorosłych w Melbourne między 2009 a 2010 rokiem leczonych w Royal Victorian Eye and Ear Hospital. Większość (65,7%) spośród 577 pacjentów włączonych do badania stanowili mężczyźni, u pacjentów z wymienionymi zmianami mediana wieku wyniosła 63 lata, mediana czasu trwania cukrzycy wynosiła 18 lat, nie stratyfikowano wyników ze względu na typ cukrzycy (wskazano na zbliżone pomiary), gdzie 83,5% chorych miało T2DM. Wyniki EQ-5D przedstawiono zgodnie z taryfą brytyjską.
    - Dane o zaćmie pochodzą z publikacji Lee 2012, w której przedstawiono wyniki badania przeprowadzonego w latach 2007-2008 w trzech szpitalach uniwersyteckich w Korei Południowej. Spośród 1 072 pacjentów z cukrzycą typu 2 odpowiedzi dwukrotnie udzieliło 858 osób (80%). Średni wiek wyniósł 57,7 lat, średnie BMI 25 kg/m<sup>2</sup>, 80% chorych korzystało z OAD, ok. 27% z preparatów insuliny, zaćmę raportowano u 184 (21,5%) pacjentów, którzy odpowiedzieli dwukrotnie. Wyniki EQ-5D przedstawiono zgodnie z taryfą koreańską (wartość bazowa ok. 0,92 [średnia dla mężczyzn i kobiet] jest istotnie różna względem przyjętej w modelu).
    - Dane dotyczące hipoglikemii pochodzą z abstraktu konferencyjnego Foos 2018, w którym przeliczono dekrementy użyteczności z wartości określonej dla zdarzenia hipoglikemii na wartości roczne. W publikacji odwołano się do badania przeprowadzonego w USA, jednak nie przedstawiono żadnego źródła analizowanych danych. Nie przedstawiono charakterystyki pacjentów oraz okresu, w którym pozyskano dane.
    - Nie odnaleziono danych dla stanu mikroalbuminurii, przyjęto wartość podstawową z modelu CORE.
- Przedstawione dane, powinny uwzględniać odmienną taryfę użyteczności związaną z warunkami polskimi – różnice dot. zastosowanych zestawów współczynników omówiono w literaturze (przykładowo w publikacji Golicki 2010, Zrubka 2019, Kiadaliri 2015). Przyjmując ewentualne mapowanie użyteczności należy dodatkowo wskazać na ograniczenia związane z dalszym przekształcaniem danych.

- Przyjęte dla celów analizy koszty powikłań cukrzycy oraz struktura tych kosztów, ze względu na odległy okres pozyskania danych (aktualność na rok 2015), uwzględniając korektę o współczynnik inflacji, może nie odwzorowywać rzeczywiście ponoszonych kosztów z powodu poszczególnych zdarzeń. W szczególności należy mieć na uwadze metodykę oszacowania tych kosztów oraz zmiany w taryfikacji świadczeń i ich wycenie, które miały miejsce od roku 2014.
- W przypadku kosztów prewencji powikłań uwzględniono ograniczony zakres substancji stosowanych w praktyce klinicznej. Nie uwzględniono szeregu substancji czynnych stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz dyslipidemii. Nie uwzględniono również kosztów prewencji zdarzeń zakrzepowych (w przypadku modelu jest to kwas acetylosalicylowy, w praktyce stosuje się także inne substancje oraz kombinacje z lekami obniżającymi ciśnienie i stężenie lipidów), mimo iż z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta) koszt ten można oszacować i uwzględnić w analizie. Ze względu na niski (w ujęciu rocznym) koszt prewencji oraz występowanie terapii zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora różnice w zakresie kosztu inkrementalnego powinny być nieistotne (nie wpływają na oszacowanie QALY, co ogranicza niepewność w zakresie kształtowania kierunku zmian).
- Nie uwzględniono kosztu igieł do insulinoterapii. Ze względu na różnice w zakresie schematów dawkowania substancji ocenianych w analizie koszty te będą różne między porównywanymi technologiami. Ze względu na niski koszt i czas stosowania terapii (przyjęty w analizie jako 3 lata) różnice w koszcie inkrementalnym powinny być niewielkie, tj. nie powinny wpłynąć na wnioskowanie z analizy.
- Przyjęte dane dla oszacowań kosztów pośrednich w ocenie analityków Agencji są mało wiarygodne. Należy wskazać na:
  - Przyjęcie założenia o podjęciu pierwszej pracy w wieku 18 lat, Zgodnie z raportem *Being young in Europe today* (EC 2015) w Polsce średni wiek przejścia z systemu edukacji na rynek pracy wynosi 22 lata, jednakże należy mieć na uwadze, iż dane te zostały pozyskane w 2009 roku, nie odnaleziono nowszych, wiarygodnych danych dot. przechodzenia ze szkolnictwa do zatrudnienia (ang. *school-to-work transition*).
  - „Średnia roczna pensja” (str. 106) została określona na podstawie przeciętnego wynagrodzenia w IV kwartale 2022 r. (które zgodnie z cytowanym komunikatem wynosiło 6 733,49 zł). Wartość roczna określona na podstawie wskazanego komunikatu może być zawyżona ze względu na wypłatę nagród i dodatków do wynagrodzenia w okresie okołonorocznym, przynależącym do IV kwartału. Zgodnie z komunikatem Prezesa GUS z dnia 9 lutego 2023 r. w sprawie przeciętnego wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2022 roku wyniosło 6 346,15 zł. Poniżej przedstawiono wykres przeciętnego wynagrodzenia brutto w gospodarce narodowej od roku 2015 w ujęciu kwartalnym<sup>15</sup>, na którym zaznaczono kwartały odpowiadające cytowanemu w analizie komunikatowi.



**Rysunek 6. Wysokość przeciętnego miesięcznego wynagrodzenia brutto w gospodarce narodowej od 2015 roku – dane kwartalne [w zł] (opracowanie własne na podstawie GUS)**

Kolorem czerwonym zaznaczono IV kwartał w poszczególnych latach.

- Podobnie jak w przypadku kosztów powikłań dane dotyczące utraty produktywności w zakresie liczby dni absencji chorobowej pochodzą z badania Hałdaś 2015, stąd struktura oraz liczba dni utraconych może być w rzeczywistości inna niż wartości uwzględnione w analizie.

<sup>15</sup> <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-zatrudnieni-wynagrodzenia-koszty-pracy/wyrownania-sezonowe-przecietne-zatrudnienie-i-przecietne-miesieczne-wynagrodzenie,20,7.html>

Ze względu na charakter perspektywy społecznej (uzupełnienie analizy podstawowej) ograniczenia wymienione w tym podpunkcie mają charakter porządkowy i nie mają wpływu na ogólne wnioskowanie.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w ramach analizy przeprowadził walidację wewnętrzną, konwergencji oraz zewnętrzną.

#### Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował (AE, str. 174, źródła cytowane zgodnie z bibliografią w AE):

*Analiza została przeprowadzona w oparciu o powszechnie stosowany i walidowany model cukrzycowy CORE Diabetes Model. Szczegółowy opis modelu można znaleźć w publikacjach Palmer 2004\_a i Palmer 2004\_b oraz analizach ekonomicznych przeprowadzonych z jego wykorzystaniem.*

*Model CORE został poddany dokładnej walidacji wewnętrznej przez jego autorów. Każdy z wewnętrznych podmodeli został przetestowany w celu uniknięcia ewentualnych błędów programowania. Wszystkie zidentyfikowane błędy zostały usunięte.*

Ze względu na ograniczenia dotyczące możliwości modyfikacji współzależności między podmodelami weryfikacja deklaracji nie jest możliwa.

Nie przedstawiono raportu z walidacji arkusza kalkulacyjnego wykorzystanego do oszacowania progowych cen. Nie stwierdzono nieprawidłowości w funkcjonowaniu skoroszytu.

#### Walidacja konwergencji

W ramach oceny konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, w których oceniano produkt leczniczy Toujeo.

Spośród 9 odnalezionych publikacji w dwóch przedstawiono oszacowanie wyników zdrowotnych w horyzoncie rocznym, w żadnej nie przeprowadzono analizy porównawczej z komparatorami uwzględnionymi w niniejszym problemie decyzyjnym. Oszacowane wyniki zdrowotne (z publikacji Evans 2020 oraz Abotaleb 2022 [w obu publikacjach przedstawiono identyczne wyniki zdrowotne, gdzie Abotaleb 2022 jest abstraktem konferencyjnym, w którym nie podano źródeł informacji – przyp. Agencji]) są wyższe niż przedstawione w analizie wnioskodawcy, gdzie wskazano (str. 174 AE):

*Wyniki niniejszej analizy w zakresie QALY dla Gla-300 są niższe niż w obu powyższych publikacjach. Jest to najprawdopodobniej związane z inną efektywnością leczenia uwzględnioną w obliczeniach – w odnalezionych analizach efektywność Gla-300 określono w oparciu o dane z randomizowanego badania CONCLUDE, w którym porównywano Gla-300 z insuliną degludec w populacji pacjentów wcześniej leczonych insuliną bazową (w połączeniu lub bez OAD).*

W ocenie Agencji nie jest to wyłącznie wynik uwzględnionych danych klinicznych – istotny wpływ ma modelowanie szerszego wachlarza zdarzeń niepożądanych oraz powikłań cukrzycy wpływających na czas i jakość życia. Na wielkość różnicy ma również przyjęta wartość podstawowa użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z T2DM – w przypadku niniejszej analizy wartość ta wynosi 0,785, natomiast w publikacji Evans 2020 wartość ta wynosiła 0,902.

#### Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca uwzględnił publikacje, w których model CORE był walidowany z zastosowaniem różnych zestawów danych pochodzących z badań epidemiologicznych, klinicznych oraz ilościowych (zestawy użyteczności). W części publikacji, związanych z „zawodami” Mount Hood, wyniki analizowano w porównaniu z innymi modelami symulującymi przebieg cukrzycy.

Wyniki dziewiątej edycji Mount Hood (za publikacją Tew 2022), w której analizowano wpływ zmiany wybranych parametrów na oszacowania QALY przy zastosowaniu zbliżonych zestawów użyteczności oraz charakterystyki wejściowej populacji, wskazują, że model CORE ma najniższą wrażliwość, w zakresie inkrementu QALY, na łączną zmianę testowanych parametrów.

Wyniki walidacji zewnętrznej przedstawiono w rozdziale 6.3. AE wnioskodawcy.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

#### Oszacowanie urzędowej ceny zbytu

Ze względu na brak bezpośrednich badań wykazujących przewagę względem technologii refundowanych w populacji TE w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji dla tej populacji.**

W związku z powyższym konieczne jest skalkulowanie urzędowej ceny zbytu, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku

wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) do kosztów ich uzyskania. Zamiennie, jest to współczynnik o najniższym koszcie uzyskania do osiąganego wyniku zdrowotnego, czyli współczynnik kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*).

Poniżej przedstawiono oszacowanie współczynników CUR na podstawie danych z modelu wnioskodawcy.

Tabela 70. Zestawienie współczynników CUR – populacja TE (obliczenia Agencji)

Wyszczególnienie	Gla-300	NPH	MIX
<b>Perspektywa NFZ</b>			
Całkowity koszt leczenia [zł]			
Efekt [QALY]			
CUR [zł/QALY]			
Progowa CZN/UCZ (vs. MIX) [zł]			
<b>Perspektywa wspólna</b>			
Całkowity koszt leczenia [zł]			
Efekt [QALY]			
CUR			
Progowa CZN/UCZ (vs. MIX)			
Komentarz: Ze względu na zastosowane zaokrąglenia przedstawione wyniki mogą nieznacznie odbiegać od wartości docelowych.			

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami progowa, urzędowa cena zbytu dla leku Toujeo w populacji TE powinna wynosić:

- z perspektywy NFZ - [redacted] zł/opak.;
- z perspektywy wspólnej - [redacted] zł/opak.

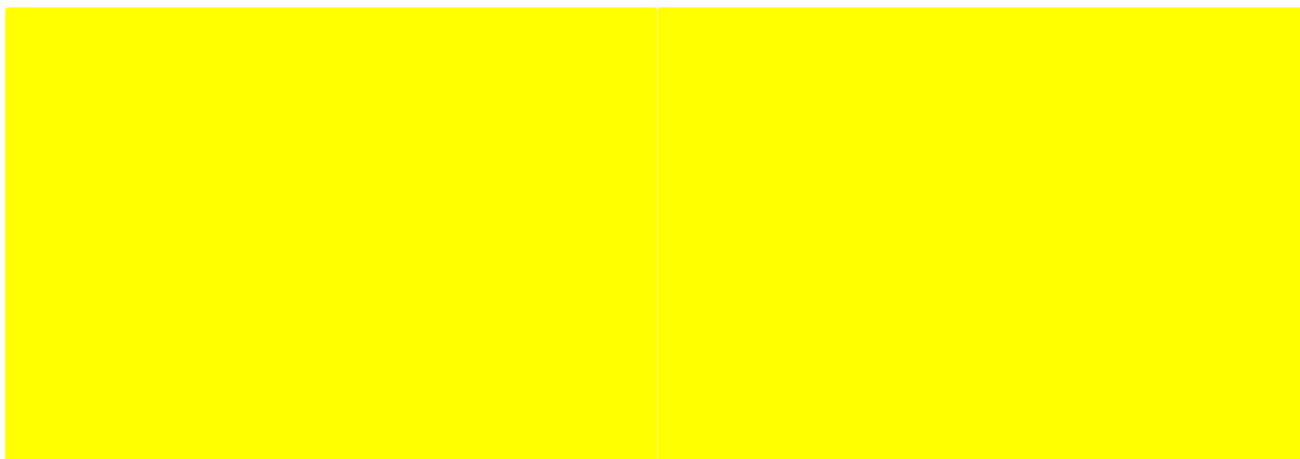
Należy zauważyć, iż oszacowana cena z perspektywy NFZ jest [redacted]

#### Deterministyczna analiza wrażliwości

Na poniższych wykresach przedstawiono rozrzut wyników deterministycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę z zastosowaniem, oszacowanej przez analityków Agencji, miary korzyści monetarnej netto (NMB, ang. *net monetary benefit*). Miara ta, ze względu na możliwość jednolitej prezentacji wyników niezależnie od możliwej dominacji lub zdominowania technologii ocenianej, pozwala dodatkowo na określenie możliwej korzyści, w ujęciu monetarnym, względem określonego progu opłacalności (175 926 zł/QALY). Miara ta jest szczególnie wartościowa w przypadku niewielkich różnic w zakresie inkrementalnego QALY (Klarenbach 2011). Miara wykorzystywana jest do budowy krzywych CEAC.

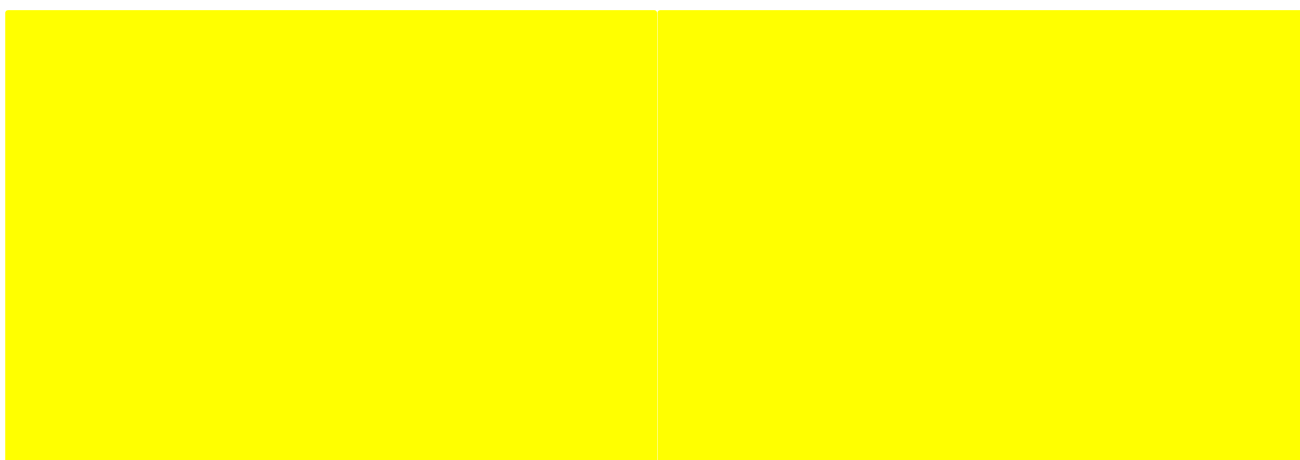
W przypadku przedstawionych wykresów na szczególną uwagę zwraca analiza przeprowadzona w populacji TE dla porównania Gla-300+bolus vs NPH+bolus (oba ±OAD). Rozbieżność wyników dla wariantu U01 (uwzględnienia użyteczności za CORE ver.9.0) w istotny sposób odbiega od danych raportowanych dla pozostałych porównań, również w tej samej subpopulacji. Efekt ten spowodowany jest istotnie wyższą różnicą między QALY raportowanym w populacji stosującej interwencję ([redacted]) w porównaniu z komparatorem ([redacted]) w danych przedstawionych w AE wnioskodawcy.

Analiza danych źródłowych wskazuje, iż dane dla tego wariantu analizy przedstawiono błędnie – wartość zdyskontowanego QALY w ramieniu interwencji powinna wynosić [redacted] (zgodnie z wynikami w modelu).



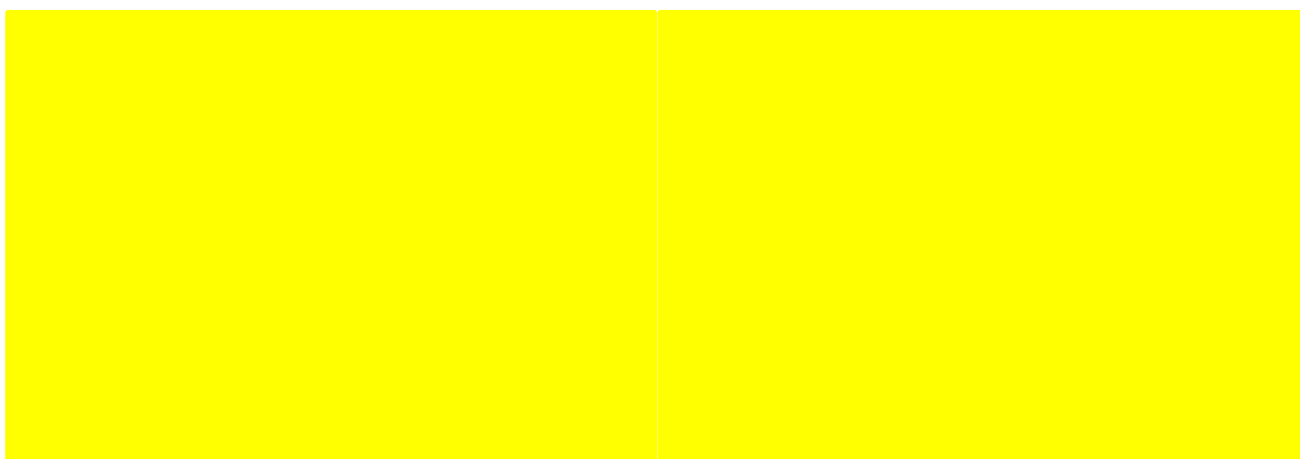
**Rysunek 7. Rozrzut wyników deterministycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy z uwzględnieniem miary NMB z perspektywy: A) NFZ, B) wspólnej – populacja TN, porównanie z NPH (opracowanie Agencji)**

Na osi poziomej przedstawiono wartość NMB, na pionowej – warianty analizy wrażliwości (zgodnie z oznaczeniami wnioskodawcy)



**Rysunek 8. Rozrzut wyników deterministycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy z uwzględnieniem miary NMB z perspektywy: A) NFZ, B) wspólnej – populacja TN, porównanie z MIX (opracowanie Agencji)**

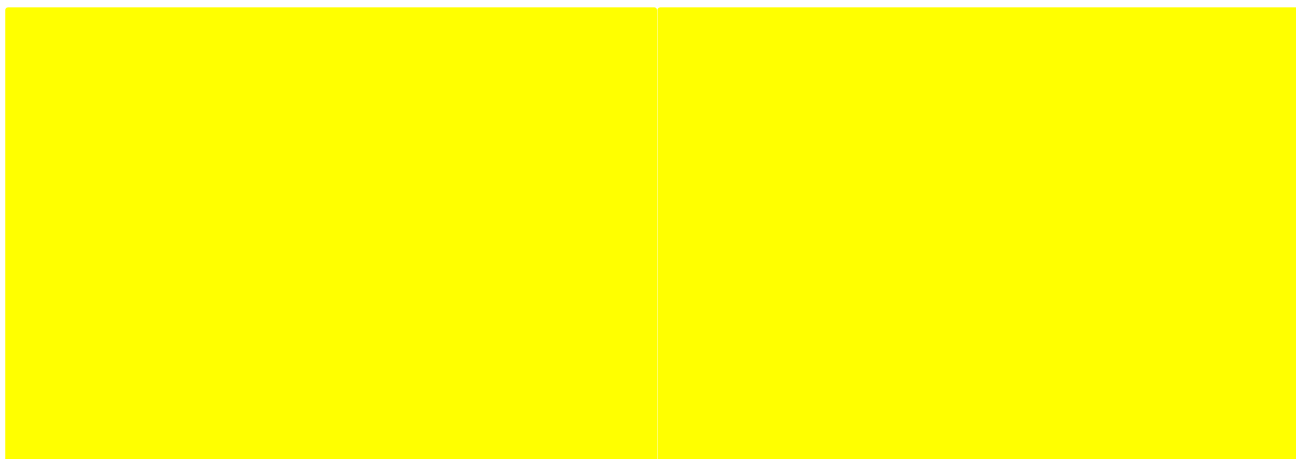
Na osi poziomej przedstawiono wartość NMB, na pionowej – warianty analizy wrażliwości (zgodnie z oznaczeniami wnioskodawcy)



**Rysunek 9. Rozrzut wyników deterministycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy z uwzględnieniem miary NMB z perspektywy: A) NFZ, B) wspólnej – populacja TE, porównanie z NPH (opracowanie Agencji)**

Na osi poziomej przedstawiono wartość NMB, na pionowej – warianty analizy wrażliwości (zgodnie z oznaczeniami wnioskodawcy)





Rysunek 10. Rozrzut wyników deterministycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy z uwzględnieniem miary NMB z perspektywy: A) NFZ, B) wspólnej – populacja TE, porównanie z MIX (opracowanie Agencji)  
Na osi poziomej przedstawiono wartość NMB, na pionowej – warianty analizy wrażliwości (zgodnie z oznaczeniami wnioskodawcy)

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Toujeo (insulina glargine 300 U/ml) w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu SoloStar (1,5 ml), w leczeniu pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 2.

Wskazania te są rozszerzeniem aktualnego wskazania refundacyjnego dla insuliny glargine – produktu leczniczego Toujeo, tj. „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 u dorosłych o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)” (obwieszczenie MZ).

W związku z wynikami AKL w opinii analityków Agencji mają miejsce następujące okoliczności prawne:

- w przypadku porównania dla populacji nieleczzonej uprzednio insulinami (TN, ang. *treatment naïve*) **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3. Ustawy o refundacji (przedstawiono randomizowane badanie, którego wyniki wskazują na lepszą skuteczność technologii wnioskowanej);
- w przypadku populacji wcześniej leczonej (TE, ang. *treatment experienced*) **zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji.

Dla celów analizy przyjęto technikę analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólną (NFZ+pacjent).

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wynosi dla poszczególnych porównań:

- populacja TN:
  - Gla-300 vs NPH (+ OAD) – [ ] zł/QALY;
  - Gla-300 + OAD vs MIX  $\pm$  OAD – [ ] ;
- populacja TE:
  - Gla-300 vs NPH ( $\pm$  bolus  $\pm$  OAD) – [ ] ;
  - Gla-300  $\pm$  bolus  $\pm$  OAD vs MIX  $\pm$  OAD – [ ] zł/QALY.

Przedstawione wartości znajdują się [ ] aktualnego proggu opłacalności (175 296 zł).

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ istnieje grupa limitowa (14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny), w ramach której wnioskowana technologia jest aktualnie refundowana.

Wnioskodawca przedstawił oszacowanie progowych cen zbytu netto wyłącznie z perspektywy wspólnej, które wynoszą dla poszczególnych porównań:

- populacja TN:
  - Gla-300 vs NPH (+ OAD) – [ ] zł/opak.;

- Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD – ██████ zł/opak.;
- populacja TE:
  - Gla-300 vs NPH (± bolus ± OAD) – ██████ zł/opak.;
  - Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD – ██████ zł/opak.

Ze względu na zachodzenie okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji w populacji TE analitycy Agencji oszacowali progowe urzędowe ceny zbytu dla wnioskowanej technologii. Z perspektywy NFZ cena za opakowanie wynosi ██████ zł natomiast z perspektywy wspólnej – ██████ zł.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- ograniczoną transparentnością modelu;
- uwzględnieniem charakterystyki początkowej populacji nieodpowiadającej warunkom polskim (a także niezgodnej z publikacjami – struktura etniczna populacji w badaniach);
- zastosowaniem danych kosztowych pozyskanych w odmiennych warunkach prawnych (koszty powikłań – wycena świadczeń) lub pominięciem części kosztów (igły do insulinoterapii);
- uwzględnienie stanów użyteczności zdrowia, mających determinujący wpływ na wyniki oszacowań, spoza lokalnych warunków społeczno-ekonomicznych (polskich lub środkowoeuropejskich) lub o niedostępnej charakterystyce (patrz Foos 2018);
- niezmiennosc kosztów terapii w kolejnych latach;
- ekstrapolacja wyników badań krótkoterminowych (do 52 tyg.) na okresy wieloletnie – do 42 lat;
- skuteczność terapii w ramach analizy podstawowej określona w ramach porównań pośrednich;
- schematy z Gla-300 warunkują stosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych, jednakże część pacjentów może mieć optymalnie kontrolowaną cukrzycę bez równoległego stosowania OAD. Przyjęto dodatkowo stały udział poszczególnych technologii w rynku, co ze względu na szerokość oraz głębokość portfolio technologii przeciwcukrzycowych oraz penetrację rynku przez poszczególne grupy leków może nie być założeniem wiarygodnym (założono stabilność na rynku dostępnych technologii).

Wskazane wyżej ograniczenia mają istotny wpływ na wnioskowanie dotyczące efektywności kosztowej terapii, często o niejasnym kierunku zmian.

Brak możliwości ingerencji w strukturę obliczeniową (procesor) jest istotnym ograniczeniem modelu, jednakże okoliczność taka ma pozytywny aspekt – pozwala na strukturalną porównywalność wyników oszacowań przeprowadzonych w różnych analizach oraz na podstawie różnych źródeł danych, tj. przykładowo w ramach walidacji zewnętrznej, o ile wykorzystywany jest model tej samej wersji (lub strukturalnie zbliżonej).

Analiza przeprowadzona z perspektywy społecznej w ograniczonym stopniu przedstawia problem cukrzycy w Polsce, odnosząc się wyłącznie do kosztów utraconej produktywności (mierzonej metodą kosztów frykcyjnych lub kapitału ludzkiego), pomijając koszty związane z finansowaniem świadczeń społecznych ze środków publicznych (Drapała 2014) oraz obciążenie budżetów gospodarstw domowych. W badaniu przeprowadzonym w Polsce przez Novo Nordisk wskazuje się, iż koszty pośrednie cukrzycy w 2013 roku, mierzone z wykorzystaniem wysokości i dynamiki PKB, wyniosły ponad 7 mld zł, w tym koszty samej cukrzycy ok. 4,8 mld zł a koszty pośrednie powikłań – ok. 2,6 mld zł (NN 2014). Ze względu na istotny wzrost średniego wynagrodzenia, wysokości świadczeń społecznych oraz zmianę wycen świadczeń medycznych, a także zmianę paradygmatów makroekonomicznych spowodowanych choćby pandemią COVID-19<sup>16</sup>, które nastąpiły od czasu powstania cytowanego raportu należy podejrzewać, iż przedstawione szacunki mogą być aktualnie znacząco wyższe, co dodatkowo powinno osadzać problem finansowania terapii przeciwcukrzycowych oraz polityk z zakresu prewencji pierwotnej i wtórnej cukrzycy, szczególnie insulinoniezależnej, w kontekście ich efektywności kosztowej z perspektywy społecznej.

<sup>16</sup> [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1) [dostęp: 31.03.2023 r.]

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia oraz MZ, Ministerstwo Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Toujeo zawierającego insulinę glargine 300 U/ml (Gla-300) w leczeniu dorosłych z cukrzycą typu 2 (T2DM) bez dodatkowych ograniczeń tj. usunięcia aktualnie obowiązujących restrykcji, zgodnie z którymi Toujeo może być stosowane po nieskuteczności insuliny NPH. Aktualnie Toujeo wśród pacjentów z T2DM refundowany jest u dorosłych leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$  oraz u dorosłych leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego oraz
- wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2024 roku.

##### Komparatory

W ramach niniejszej analizy uwzględniono następujące komparatory:

- w populacji nieleczonej uprzednio insuliną (populacja TN):
  - NPH + OAD,
  - MIX  $\pm$  OAD,
- w populacji leczonej uprzednio insuliną (populacja TE):
  - NPH  $\pm$  insulina posiłkowa  $\pm$  OAD,
  - MIX  $\pm$  OAD

##### Kluczowe założenia

W scenariuszu istniejącym założono, że produkt leczniczy Toujeo nie będzie finansowany ze środków publicznych w docelowej populacji chorych.

W scenariuszu nowym założono, że produkt leczniczy Toujeo będzie finansowany ze środków publicznych w docelowej populacji chorych.

##### Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Założono, że w przypadku poszerzenia wskazań refundacyjnych dla Toujeo lek ten będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny.

##### Analiza wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością.

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, którzy nie spełniają aktualnych kryteriów refundacyjnych do stosowania długodziałających analogów insuliny i jednocześnie spełniają kryteria rejestracyjne do ich stosowania. Produkt Toujeo jest aktualnie refundowany u dorosłych pacjentów z T2DM leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$  oraz u dorosłych leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o dane z raportu NFZ oraz [redacted] oraz danych z AWA Ryzodeg. [redacted]

Tabela 71. Liczebność populacji docelowej – analiza podstawowa

Parametr	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości <sup>^</sup>	
	2024	2025	2024	2025
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.5; <sup>^</sup>na podstawie AWA Suliqia; \* w analizie przyjęto, że liczba pacjentów, u których może być stosowany produkt Toujeo, odpowiada liczbie pacjentów stosujących aktualnie insulinoterapię (pacjenci nie stosujący insuliny znajdują się na innym etapie ścieżki postępowania terapeutycznego)

### Populacja spełniająca aktualne kryteria refundacyjne dla produktu Toujeo

Na podstawie danych NFZ odnośnie do liczby dorosłych pacjentów przyjmujących insulinę w latach 2013–2019 dokonano prognozy liniowej w latach 2020–2025. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 72. Liczba dorosłych pacjentów przyjmujących insulinę

Rok	Liczba dorosłych pacjentów leczonych insuliną	źródło
2013	624 282	dane z Raportu NFZ z lat 2013 – 2018 (raport interaktywny)
2014	636 143	
2015	645 919	
2016	649 740	
2017	654 098	
2018	661 751	
2019	664 083	
2020	673 545	Prognoza liniowa - oszacowania Wnioskodawcy
2021	679 931	
2022	686 316	
2023	692 702	
2024	699 087	
2025	705 473	

źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.5 (tabela 11 i 12)

Oszacowania liczby pacjentów T2DM leczonych insulinami w analizie podstawowej przedstawiono poniżej.



W scenariuszu nowym rozpowszechnienie produktu Toujeo oszacowano wykorzystując dane na temat sprzedaży i rozpowszechnienia tego leku w Czechach

W wariacie podstawowym założenie, że Toujeo przejmuje udziały proporcjonalnie z każdego ze schematów uwzględnionego w analizie.

Szczegółowe informacje na temat rozpowszechnienia w scenariuszu nowym przedstawiono w BIA Wnioskodawcy w rozdz. 2.6.2.

**Tabela 75. Rozpowszechnienie w scenariuszu istniejącym – analiza podstawowa i wrażliwości**



Źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.6;

skróty: MIXa - mieszanki insulin analogowych; MIXh - mieszanki insulin ludzkich; NPH - insulina ludzka o pośrednim czasie działania (ang. Neutral Protamin Hagedorn); \*w modelu jest MIXh a w analizach wnioskodawcy MIXa.

## Koszty

W analizie podstawowej uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty pasków diagnostycznych do oznaczania poziomu glukozy we krwi.

Koszty insulin i OAD, zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. Koszty leków uwzględnionych w analizie przedstawiono w niniejszym opracowaniu w rozdz. 6.3.2.

Koszty oraz zużycie pasków diagnostycznych do oznaczania poziomu glukozy we krwi zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. Koszt 1 paska diagnostycznego z perspektywy NFZ wynosi 0,52 zł, a z perspektywy wspólne 0,75 zł. Zużycie pasków diagnostycznych do oznaczania poziomu glukozy we krwi przedstawiono w niniejszym opracowaniu w rozdz. 6.3.2.

W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z przebiegiem cukrzycy ujętych w analizie ekonomicznej (koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych, prewencji sercowo-naczyniowej etc.).

Szczegółowe informacje na temat kosztów znajdują się także w BIA Wnioskodawcy w rozdz. 2.7.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 76. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 3.1

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 77. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
• [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





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

Tabela 79. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o dane z raportu NFZ, [redacted] otrzymanego od Zamawiającego (dane z roku 2020) oraz danych z AWA Ryzodeg. W zakresie liczebności populacji docelowej przeprowadzono analizę wrażliwości i w wariantie minimalnym (wariant A2) wykorzystano dane z AWA Suliqa, natomiast w wariantie maksymalnym (wariant A1) założono, że różnica między wariantem maksymalnym a podstawowym będzie taka sama, jak różnica między wariantem podstawowym a minimalnym.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Horyzont analizy zgodny z wymaganiami ustawowymi oraz Rozporządzeniem MZ
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	[redacted] W analizie wrażliwości testowano ten parametr.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy na podstawie danych NFZ prognozowana liczba pacjentów leczonych insuliną: w 2020 r. wynosi 673 545 osób, w 2021 679 931 osób, w 2022 r. 686 316 osób, w 2023 r. 692 702, w 2023 r. 692 702 osób, w 2024 r. 699 087 osób, w 2025 r. 705 473 osób. Zgodnie z oszacowaniami AWA Suliqa liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: E11 (wraz z kodami rozszerzającymi), u których zrefundowano insulinę dostępną w grupach limitowych 14.1 oraz 14.3 w latach 2019-2021 wynosi ogółem 724 261 osób (719 900 dorosłych, 5 320 dzieci). Dane dotyczące praktyki klinicznej zostały przedstawione w rozdziale 3.3.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym roczna wielkość dostaw, wyrażona w liczbie opakowań leku Toujeo 300 j/ml (wstrzykiwacz zawiera 3 ml roztworu do wstrzykiwań, co odpowiada 900 jednostkom) wynosi [redacted] [redacted] [redacted] W analizach wnioskodawca nie przedstawił oszacowania wielkości przyszłej sprzedaży w odniesieniu do liczby opakowań.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Komentarz w rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz w Rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2

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

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca określił na podstawie danych z raportu NFZ, [REDAKTOWANE] i AWA Ryzodeg. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania liczebności populacji w wariancie minimalnym na podstawie danych z AWA Suliqua (BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.5).

[REDAKTOWANE]

W analizie wrażliwości testowano parametry populacyjne (liczebność populacji docelowej - wariant A, podział pacjentów na rozpoczynających insulinoterapię i zmieniających insulinoterapię - wariant B); parametry dotyczące udziałów leków (rozpowszechnienie w scenariuszu istniejącym - wariant C, rozpowszechnienie Toujeo w scenariuszu nowym - wariant D, rozpowszechnienie komparatorów w scenariuszu nowym - wariant E); parametry kosztowe (koszty leków - insulin i OAD - wariant F); pozostałe parametry (zużycie pasków diagnostycznych do oznaczania glukozy we krwi - wariant H, dawkowanie insulin - wariant G).

#### Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę (BIA Wnioskodawcy rozdz. 6)

- Oszacowanie wielkości populacji docelowej analizy opracowano na podstawie danych zaczerpniętych z raportu „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” (dane dotyczące lat 2013–2019), danych [REDAKTOWANE] otrzymanego od Zamawiającego (dane z roku 2020) oraz danych z AWA Ryzodeg. Kompilacja danych pochodzących z różnych źródeł oraz konieczność przeprowadzenia prognoz na podstawie dostępnych danych historycznych prowadzą do wzrostu niepewności uzyskanych wyników. Przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie liczebności populacji docelowej.
- W analizie dawkowanie leków przyjęto na podstawie DDD zgodnie z danymi WHO. Rzeczywiste zużycie może odbiegać od uwzględnionego w niniejszej analizie. Przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie dawkowania, wykorzystując dane z analizy ekonomicznej dotyczące dawkowania w badaniach klinicznych.
- Udziały komparatorów określono w oparciu o dane dotyczące inicjacji oraz zmian insulinoterapii wśród pacjentów z T2DM raportowanych [REDAKTOWANE]. W obliczeniach przyjęto, że udziały komparatorów w I i II roku analizy w scenariuszu istniejącym będą na takim samym poziomie. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- Rozpowszechnienie preparatu Toujeo w scenariuszu nowym analizy przyjęto na podstawie rozpowszechnienie Toujeo w Czechach w pierwszych latach refundacji. Przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie tego parametru.
- Przyjęto, że preparat Toujeo będzie zastępował pozostałe opcje terapeutyczne obecnie stosowane w populacji docelowej niniejszej analizy w sposób proporcjonalny do ich aktualnych udziałów. Rzeczywiste zastępowanie opcji terapeutycznych może się różnić od założonego. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- Dane kosztowe, dane dotyczące zużycia pasków diagnostycznych do oznaczania poziomu glukozy we krwi oraz dane dotyczące zużycia poszczególnych wstrzykiwaczy leku Toujeo zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej, zatem wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej są także ograniczeniami niniejszej analizy.

### Ograniczenia danych zidentyfikowane przez Agencję

- Liczebność populacji docelowej i udziały komparatorów określono na podstawie [redacted] otrzymanego od wnioskodawcy jedynie w formie prezentacji wyników w Power Point.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, zakładając zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne:
  - liczebność populacji docelowej (wariant A);
  - podział pacjentów na rozpoczynających insulinoterapię i zmieniających insulinoterapię (wariant B);
- parametry dotyczące udziałów leków:
  - rozpowszechnienie w scenariuszu istniejącym (wariant C); rozpowszechnienie Toujeo w scenariuszu nowym (wariant D);
  - rozpowszechnienie komparatorów w scenariuszu nowym (wariant E);
- parametry kosztowe:
  - koszty leków - insulin i OAD (wariant F);
- pozostałe parametry:
  - zużycie pasków diagnostycznych do oznaczania glukozy we krwi (wariant H);
  - dawkowanie insulin (wariant G).

Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości zostały przedstawione w BIA Wnioskodawcy w rozdz. A.1 i w poniższej tabeli.

Tabela 80. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wartość parametru w kolejnych latach			
Liczebność populacji docelowej	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dane z AWA Suliqua wykorzystano w wariantcie minimalnym analizy. Wariant maksymalny oszacowano przy założeniu, że różnica między wariantem maksymalnym a podstawowym będzie taka sama, jak różnica między wariantem podstawowym a minimalnym				
Podział populacji na rozpoczynających insulinoterapię i zmieniających insulinoterapię	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
*odsetek pacjentów rozpoczynających insulinoterapię z populacji docelowej wyznaczony na podstawie założenia z [redacted] odnośnie inicjacji insulinoterapii [redacted] wśród pacjentów z T2DM leczonych insulinami				
Rozpowszechnienie w scenariuszu istniejącym	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]





### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia oraz MZ, Ministerstwo Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Toujeo zawierającego insulinę glargine 300 U/ml (Gla-300) w leczeniu dorosłych z cukrzycą typu 2 (T2DM) bez dodatkowych ograniczeń tj. usunięcia aktualnie obowiązujących restrykcji, zgodnie z którymi Toujeo może być stosowane po nieskuteczności insuliny NPH. Aktualnie Toujeo wśród pacjentów z T2DM refundowany jest u dorosłych leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$  oraz u dorosłych leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Toujeo w analizowanym wskazaniu w

Wnioskodawca wskazał, że główne ograniczenia analizy związane są z oszacowaniem wielkości populacji docelowej analizy, zużyciem leków, udziałów rynku, rozpowszechnienia preparatu Toujeo w scenariuszu nowym, zatem parametry te były testowane w ramach analizy wrażliwości. Ograniczenia analizy ekonomicznej stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet.

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

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę nie wykazały wzrostu kosztów refundacji w wariantach z RSS (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych), w związku z czym, wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

Według oszacowań wnioskodawcy w przypadku braku uwzględnienia RSS łączne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wzrosną w wariantach prawdopodobnym. Wnioskodawca w piśmie dotyczącym uzupełnienia wymagań minimalnych, podtrzymał stanowisko, że analiza racjonalizacyjna nie jest wymagana. Tymczasem na podstawie art. 25 ust. 14 Ustawy o refundacji leków, analizę racjonalizacyjną, powinna być przedkładana w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji. Analiza racjonalizacyjna powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Toujeo we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.04.2023 przy zastosowaniu słowa kluczowego *Toujeo*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (HAS 2015/2018, NCPE 2015, PBAC 2015, SMC 2015) i 1 dokument bez wskazania rekomendacji (NICE 2015). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na podobną skuteczność do insuliny glargine 100 j./ml. – Lantus (HAS 2015/2018, PBAC 2015, SMC 2015) i że stanowi alternatywę dla insuliny NPH (NICE 2015, HAS 2015/2018). W dokumencie SMC 2015 wskazano rekomendowane zawężone warunki objęcia refundacją do pacjentów z nawracającym epizodami hipoglikemii oraz pacjentów wymagających profesjonalnej pomocy medycznej przy wykonywaniu iniekcji, ale również w innych dokumentach wskazywano szczególną użyteczność w tych przypadkach (NICE 2015) lub w przypadku ryzyka ciężkiej nocnej hipoglikemii (HAS 2015/2018). W dokumencie NICE 2015 nie wskazano rekomendacji, umieszczono w nim odesłanie do wytycznych NICE 2015 (aktualizowanych w 2022), gdzie wskazano, że u pacjentów z T2DM, którzy wymagają rozpoczęcia insulinoterapii, można rozważyć terapię insuliną detemir lub glargine jako alternatywa względem terapii insuliną NPH, w konkretnych przypadkach. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 82. Rekomendacje refundacyjne dla Toujeo (insulina glargine)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2015, HAS 2018 (odnowienie)	Leczenie cukrzycy u dorosłych	HAS 2015: Pozytywna rekomendacja dot. wpisania na listę leków refundowanych we wskazaniu „leczenie cukrzycy u dorosłych”. Miejsce w strategii terapeutycznej: Jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu cukrzycy typu 1. W cukrzycy typu 2 ten produkt leczniczy jest lekiem drugiego rzutu; stanowi alternatywę dla insuliny o pośrednim czasie działania (NPH), jeśli istnieje ryzyko ciężkiej nocnej hipoglikemii. Komitet uważa, że faktyczne korzyści ze stosowania produktu Toujeo we wskazaniu zgodnym z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu są znaczne. Biorąc pod uwagę dostępne badania równoważności w porównaniu z preparatem Lantus oraz jego profil bezpieczeństwa, produkt Toujeo 300 j.m./ml nie zapewnia żadnej poprawy rzeczywistych korzyści (ASMR V) w porównaniu z preparatem Lantus.  HAS 2018: Komitet zalecił utrzymanie leków Lantus i Toujeo na liście leków refundowanych
NCPE 2015	Leczenie cukrzycy u dorosłych	Wydano pozytywną decyzję refundacyjną dla insuliny Toujeo (insulina glargine 300 j/ml) po poufnych negocjacjach cenowych.  Brak dostępu do treści uzasadnienia.
NICE 2015/NICE 2022	Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2	Dokument NICE 2015 nie zawiera rekomendacji finansowej, stanowi podsumowanie dowodów dot. oceny Toujeo w leczeniu dorosłych z T2DM. W dokumencie znajduje się odesłanie do wytycznych NICE 2015 (aktualizowanych w 2022), gdzie wskazano, że: u pacjentów z T2DM, którzy wymagają rozpoczęcia insulinoterapii, można rozważyć terapię insuliną detemir lub Gla (jako alternatywa względem terapii insuliną NPH), w przypadkach: • potrzebują pomocy opiekuna lub profesjonalnej pomocy medycznej przy wykonaniu iniekcji insuliny, a stosowanie Gla (lub insuliny detemir) pozwoliłoby na ograniczenie liczby iniekcji z dwóch do jednej dziennie,



Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• doświadczają częstych hipoglikemii wpływających znacząco na styl życia,</li> <li>• wymagają dwóch iniekcji insuliny NPH na dobę w skojarzeniu z OAD.</li> </ul>
<b>PBAC 2015</b>	w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą	<p>Gla-300 jest rekomendowana.</p> <p>PBAC rekomenduje insulinę glargine U300 jako dającą nieograniczoną korzyść na podstawie minimalizacji kosztów do U100 zarówno w T1DM, jak i T2DM. PBAC odrzucił deklarowaną korzyść w przypadkach hipoglikemii i modelowaną efektywność kosztową w T2DM. PBAC odnotował wspierające komentarze konsumentów, ale uznał, że zapotrzebowanie kliniczne na tę dodatkową postać insuliny glargine jest niewielkie.</p>
<b>SMC 2015</b>	<p>w leczeniu dorosłych pacjentów z T2DM, w ograniczonym zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gdy występują nawracające epizody hipoglikemii,</li> <li>• u pacjentów, którzy wymagają profesjonalnej pomocy medycznej przy wykonaniu iniekcji insuliny.</li> </ul>	<p>Wydano pozytywną decyzję dla insuliny glargine (Toujeo) w ograniczonym wskazaniu.</p> <p>W cukrzycy typu 2 powinna być stosowana u pacjentów, którzy cierpią z powodu powracających epizodów hipoglikemii lub którzy mają problemy z samodzielnymi iniekcjami insuliny.</p> <p>Insulina glargine 300 j/ml (Toujeo) wykazuje podobną skuteczność do insuliny glargine 100 j/ml (Lantus), ale nie jest insuliną biopodobną. Z tego względu zamiana ww. leków nie jest możliwa bez dostosowania dawki. Dla dawek, które zapewniają podobną kontrolę glikemii w stosunku do insuliny glargine 100 j/ml (Lantus), insulina Toujeo dostępna jest w podobnej cenie.</p>



## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 03.04.2023, znak PLR.4500.423.2023.2.EBI (data wpływu do AOTMiT 03.04.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Toujeo (insulina glargine), roztwór do wstrzykiwań, 300 j/ml, 10 wstrzykiwaczy 1,5 ml SoloStar, GTIN: 05909991231538.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 27.04.2023 r., znak OT.423.0.8.2023.2.TG Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.05.2023 r. pismem znak PLR.4500.423.2023.5.KLI (SOLR).

### Problem zdrowotny

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

Cukrzyca typu 2 mieści się w rozpoznaniu E11 wg klasyfikacji ICD-10 (cukrzyca insulinoniezależna), które obejmuje następujące jednostki chorobowe

- cukrzyca (bez otyłości) / (z otyłością):
  - osób dorosłych;
  - typu dorosłych u osób młodych (MODY);
  - bez skłonności do ketozy;
  - stabilna;
  - typu 2.
- cukrzyca insulinoniezależna u osób młodych.

Najistotniejszy wpływ na rokowanie w cukrzycy typu II mają powikłania sercowo-naczyniowe. Chociaż cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, to w razie wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Dlatego większej wagi nabiera rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne, mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2. Nie oceniono dotychczas wpływu wieloletniej ścisłej kontroli glikemii rozpoczynanej u chorych bez makroangiopatii na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, ale wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet jeśli w przebiegu bardziej zaawansowanej cukrzycy wyrównanie glikemii nie różniło się od osiąganego w grupie kontrolnej. Tak więc dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u tych chorych.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 13), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są (we wskazaniu cukrzyca lub cukrzyca typu 2): metformina, acarbosum, glukagon, gliclazidum, glimepiridum, glipizidum, canagliflozinum, dapagliflozinum, empagliflozinum, insulinum aspartatum, insulinum glulisinum, insulinum humanum, insulinum lisprum, insulinum degludecum + insulinum aspartum, insulinum detemirum, insulinum glarginum, dulaglutidum, semaglutidum, insulinum glarginum + lixisenatidum, sitagliptinum, sitagliptinum + metformini hydrochloridum i vildagliptinum.

Z danych uzyskanych od NFZ opracowanych na potrzeby AWA Tresiba wynika, iż w 2021 roku największy udział w refundacji (rozumianej ilościowo na podstawie liczby pacjentów) miała metformina – 82%. Drugą technologią pod względem rozpowszechnienia jest grupa insulin, których udział oszacowano na 22% (insuliny traktowano zbiorczo, do wspólnej grupy włączono insuliny długodziałające, krótkodziałające i inne). Pochodne sulfonylomocznika – gliklazydy i glimepiryd łącznie osiągnęły 26% udziałów, a akarboza niespełna 2%. Nowe

technologie (gliflozyny: kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna, agoniści GLP-1: semaglutyd, dulaglutyd) łącznie uzyskały 4% populacji.

Jako komparatory wnioskodawca wskazał, w populacji nieleczzonej uprzednio insuliną (TN): NPH + OAD oraz MIX (BIAsp, BILis, BIH) ± OAD, natomiast w populacji leczonej uprzednio insuliną (TE): NPH ± bolus ± OAD oraz MIX (BIAsp, BILis, BIH) ± OAD.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

#### Populacja TN (nieleczeni uprzednio insuliną)

##### Porównanie bezpośrednie Gla-300 + OAD vs NPH + OAD

W wyniku porównania bezpośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD (badanie Ling 2021, 24-tygodniowy okres obserwacji, populacja wyłącznie azjatycka), w grupie stosującej Gla-300 + OAD w porównaniu do NPH + OAD stwierdzono:

- istotne statystycznie mniejsze ryzyko i/lub częstość występowania:
  - hipoglikemii nocnej  $\leq 3,9$  mmol/l (RR = 0,11 [0,02; 0,81]; NNT = 3 [2; 8]);
  - hipoglikemii ogółem  $\leq 3,9$  mmol/l (RR = 0,41 [0,21; 0,80]; NNT = 3 [2; 6]; Iloraz częstości = 0,16 [0,06; 0,42]).
- istotne statystycznie zwiększone zapotrzebowanie na insulinę (WMD = 0,04 U/d [0,005; 0,08]).
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie:
  - zmiany poziomu HbA1c (WMD = -0,16% [-0,57; 0,25]);
  - odsetka pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c <7% (RR = 0,00 [-0,25; 0,25]);
  - zmiany stężenia FPG (WMD = -0,30 mmol/l [-1,89; 1,30]);
  - przyrostu masy ciała (WMD = 0,30 kg [-1,38; 1,98]);

##### Porównanie pośrednie Gla-300 + OAD vs NPH + OAD

W wyniku porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD, w grupie stosującej Gla-300 + OAD stwierdzono:

- istotne statystycznie mniejsze ryzyko i/lub częstość występowania:
  - hipoglikemii nocnej (RR = 0,47 [0,35; 0,61] dla 24–26 tyg.);
  - hipoglikemii ogółem (RR = 0,87 [0,78; 0,99] dla 24–26 tyg.);
  - hipoglikemii objawowej < 3,0–3,1 mmol/l (RR = 0,66 [0,45; 0,96] i iloraz częstości = 0,55 [0,33; 0,91] dla 36–48 tyg.);
- istotne statystycznie zwiększone zapotrzebowanie na insulinę (WMD = 9,27 U/d [4,97; 13,57] dla 24–26 tyg.);
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie:
  - zmiany poziomu HbA1c (WMD = -0,05% [-0,20; 0,09] po 24–26 tyg. oraz WMD = -0,13% [-0,32; 0,06] po 36–52 tyg.);
  - odsetka pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c <7% (RR = 1,02 [0,86; 1,20] dla 24–26 tyg.);
  - zmiany stężenia FPG (WMD = 0,15 mmol/l [-0,12; 0,41] dla 24–26 tyg. oraz WMD = -0,08 mmol/l [-0,45; 0,29] dla 36–52 tyg.);
  - ryzyka hipoglikemii ciężkiej (RR = 0,61 [0,16; 2,29] dla 24–26 tyg. oraz RR = 1,48 [0,17; 12,65] dla 36–48 tyg.);
  - przyrostu masy ciała (WMD = 0,55 kg [-0,25; 1,35] dla 24–26 tyg. oraz WMD = -0,07 kg [-0,75; 0,60] dla 36–52 tyg.);
- porównywalne ryzyko wystąpienia AE ogółem, w tym SAE, AE prowadzących do przerwania terapii, reakcji w miejscu podania, zgonów czy nowotworów.

##### Porównanie pośrednie Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD

W wyniku porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD, w grupie stosującej Gla-300 + OAD stwierdzono:

- istotne statystycznie mniejsze ryzyko i/lub częstość występowania:
  - hipoglikemii nocnej (RR = 0,66 [0,47; 0,94] dla 24–26 tyg.);
  - hipoglikemii ogółem (RR = 0,81 [0,74; 0,89] dla 24–26 tyg.);
  - hipoglikemii potwierdzonej < 3,0–3,1 mmol/l (RR = 0,46 [0,29; 0,73] i iloraz częstości = 0,21 [0,05; 0,83] dla 24–26 tyg.);
- istotne statystycznie mniejszy przyrost masy ciała (WMD = -0,73 kg [-1,37; -0,09] dla 24–28 tyg.);

- istotnie statystycznie zmniejszone zapotrzebowanie na insulinę (WMD = -13,52 U/d [-24,71; -2,33] dla 24–28 tyg.);
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie:
  - redukcją poziomu HbA1c (WMD = 0,24% [-0,001; 0,48] dla 24–28 tyg. oraz WMD = 0,04% [-0,18; 0,26] dla 32–48 tyg.);
  - odsetkiem pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c <7% (RR = 0,95 [0,76; 1,18] dla 24–28 tyg.);
  - zmiany stężenia FPG (WMD = -0,32 mmol/l [-1,03; 0,39] dla 24–28 tyg.);
  - ryzyka hipoglikemii ciężkiej (RR = 0,49 [0,13; 1,85] dla 24–28 tyg.);

#### Populacja TE (leczeni uprzednio insuliną)

##### *Porównanie pośrednie Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD*

W wyniku porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD, w grupie stosującej Gla-300 ± bolus ± OAD stwierdzono:

- Istotnie statystycznie większą redukcją średniego stężenia FPG, w krótszym 24–26 tyg. okresie obserwacji (WMD = -1,04 mmol/l [-1,53; -0,55]),
- Istotnie statystycznie Mniejszym ryzykiem występowania hipoglikemii nocnej (RR = 0,57 [0,44; 0,74] dla 24–28 tyg.);
- Istotnie statystycznie zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę (WMD = 15,14 kg [6,15; 24,13] dla 24–26 tyg.);
- Brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie wpływu na poziom HbA1c (WMD = 0,15% [-0,22; 0,53] dla 24–28 tyg.); ryzyka hipoglikemii ciężkiej (RR = 0,20 [0,03; 1,26] dla 24–28 tyg.) i przyrostu masy ciała (WMD = -1,01 kg [-3,88; 1,87] dla 24–28 tyg.);

##### *Porównanie pośrednie Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD*

W wyniku porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD, w grupie stosującej Gla-300 ± bolus ± OAD stwierdzono:

- istotnie statystycznie większą redukcją poziomu HbA1c w dłuższym, 48–52 tyg., okresie przyjmowania interwencji (WMD = -0,58% [-0,84; -0,33]),
- istotnie statystycznie zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę (WMD = 10,52 U/d [4,57; 16,46] dla 24–26 tyg. oraz 18,60 U/d [10,37; 26,83] dla 48–52 tyg.);
- istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem i/lub częstością występowania hipoglikemii ogółem (RR = 0,87 [0,78; 0,97] / iloraz częstości = 0,66 [0,51; 0,85] dla 24 tyg.);
- istotnie statystycznie mniejszym przyrostem masy ciała (WMD = -0,99 kg [-1,48; -0,50] dla 24–26 tyg.);
- brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie:
  - wpływu na redukcję FPG (WMD = -0,59 mmol/l [-1,66; 0,47] dla 24 tyg. i WMD = -0,79 mmol/l [-1,69; 0,11] dla 48–52 tyg.)
  - odsetka pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c <7% (RR = 1,03 [0,83; 1,29] dla 24–26 tyg.);
  - ryzyka i/lub częstości występowania hipoglikemii nocnej – wynik na granicy istotności statystycznej – (RR = 0,80 [0,63; 1,03] dla 24–26 tyg. oraz RR = 0,76 [0,57; 1,00] dla 48–52 tyg.);
  - ryzyka hipoglikemii ciężkiej (RR = 0,75 [0,35; 1,60] dla 24–26 tyg. oraz RR = 1,00 [0,41; 2,42] dla 48–52 tyg.);

## **Analiza bezpieczeństwa**

#### Populacja TN (nieleczeni uprzednio insuliną)

##### *Porównanie pośrednie Gla-300 + OAD vs NPH + OAD*

W wyniku porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD stwierdzono porównywalne ryzyko wystąpienia AE ogółem, w tym SAE, AE prowadzących do przerwania terapii, reakcji w miejscu podania, zgonów czy nowotworów.

##### *Porównanie bezpośrednie Gla-300 + OAD vs NPH + OAD*

W badaniu Ling 2021 nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa.

**Porównanie pośrednie Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD**

W wyniku porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD, w grupie stosującej Gla-300 + OAD stwierdzono porównywalne ryzyko wystąpienia AE ogółem, w tym SAE, AE prowadzących do przerwania terapii, zgonów czy nowotworów.

**Populacja TE (leczeni uprzednio insuliną)****Porównanie pośrednie Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD**

W wyniku porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD, w grupie stosującej Gla-300 ± bolus ± OAD stwierdzono porównywalne ryzyko wystąpienia AE prowadzących do przerwania terapii oraz związanych z leczeniem;

**Porównanie pośrednie Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD**

W wyniku porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD, w grupie stosującej Gla-300 ± bolus ± OAD stwierdzono porównywalne ryzyko wystąpienia AE ogółem, w tym SAE, AE prowadzących do przerwania terapii, związanych z leczeniem, zgonów czy nowotworów.

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

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej uzasadniono wynikami analizy klinicznej.

W związku z wynikami AKL, ze względu na odnalezienie randomizowanego badania klinicznego, w którym wykazano istotną statystycznie wyższość leku nad refundowanym komparatorem (vs NPH) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, jednakże wyłącznie dla populacji chorych wcześniej nieleczonych (TN). W przypadku populacji leczonej insulinami (TE), dla której takiego badania nieodnaleziono, w ocenie analityków Agencji **zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami, stosowanie Gla-300 w porównaniu z analizowanymi komparatorami jest [redacted], w zależności od analizowanej populacji. Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 84. Zestawienie współczynników inkrementalnego kosztu-użyteczności Gla-300 w poszczególnych subpopulacjach.**

Populacja	Wyszczególnienie	ICUR (zł/QALY)	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
TN	Gla-300 vs NPH (+ OAD)	[redacted]	[redacted]
	Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD	[redacted]	[redacted]
TE	Gla-300 vs NPH (± bolus ± OAD)	[redacted]	[redacted]
	Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD	[redacted]	[redacted]

Oszacowane progowe ceny zbytu również zależą od populacji, do której odnosi się analiza. W poniżej tabeli zestawiono wyniki cen progowych przedstawione przez wnioskodawcę (CZN) oraz oszacowane przez Agencję (UCZ).

**Tabela 85. Zestawienie cen progowych leku Toujeo dla poszczególnych subpopulacji.**

Populacja	Wyszczególnienie	Perspektywa NFZ*		Perspektywa wspólna	
		CZN	UCZ	CZN	UCZ*
TN	Gla-300 vs NPH (+ OAD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TE	Gla-300 vs NPH (± bolus ± OAD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\* obliczenia własne Agencji

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami, progowa cena zbytu netto / urzędowa cena zbytu jest [redacted] niż zaproponowana cena zbytu netto (lub UCZ dla populacji TE) za opakowanie leku Toujeo z perspektywy NFZ.

Analiza ekonomiczna ograniczona jest ze względu na transparentność modelu, przyjęte założenia dot. skuteczności oraz wrażliwość na przyjęte dane wejściowe.

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

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Toujeo w analizowanym wskazaniu w

Wnioskodawca wskazał, że główne ograniczenia analizy związane są z oszacowaniem wielkości populacji docelowej analizy, zużyciem leków, udziałów rynku, rozpowszechnienia preparatu Toujeo w scenariuszu nowym, zatem parametry te były testowane w ramach analizy wrażliwości. Ograniczenia analizy ekonomicznej stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet.

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



Odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (HAS 2015/2018, NCPE 2015, PBAC 2015, SMC 2015) i 1 dokument bez wskazania rekomendacji (NICE 2015). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na podobną skuteczność do insuliny glargine 100 j./ml. – Lantus i że stanowi alternatywę dla insuliny. W dokumencie SMC 2015 wskazano rekomendowane zawężone warunki objęcia refundacją do pacjentów z nawracającym epizodami hipoglikemii oraz pacjentów wymagających profesjonalnej pomocy medycznej przy wykonywaniu iniekcji. W dokumencie NICE 2015 nie wskazano rekomendacji, umieszczono w nim odesłanie do wytycznych NICE 2015 (aktualizowanych w 2022), gdzie wskazano, że u pacjentów z T2DM, którzy wymagają rozpoczęcia insulinoterapii, można rozważyć terapię insuliną detemir lub glargine jako alternatywa względem terapii insuliną NPH w konkretnych przypadkach.

## 11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 86. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza nie zawiera dokumentu elektronicznego umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, a także przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzonych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Przedstawiony model nie pozwala na ingerencję w strukturę oraz nie pozwala na modyfikację zawartości, w szczególności zmianę ceny produktu. Dokument elektroniczny załączony do wniosku (kalkulator) nie zawiera danych pozwalających na weryfikację przedstawionych w AE wykresów oraz obliczeń pochodzących spoza modelu IQVIA CORE-Diabetes, w tym:</p> <p>a) wykresy PSA (w aplikacji dostępne wyłącznie surowe dane);</p> <p>b) rozkład wyników w ćwiartkach płaszczyzny opłacalności;</p> <p>c) krzywe CEAC (dodatkowo w aplikacji przyjęto próg opłacalności w wysokości 100 000) przedstawione na wykresach 1-32 oraz w tabelach 182-188 (str. 123-142 AE wnioskodawcy).</p>	?	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p> <p>Dokument elektroniczny dołączony do wniosku (kalkulator) uzupełniono o wylistowane wyniki.</p> <p>Dostęp do edytowalnej wersji Modelu CORE, w tym do przeprowadzonych symulacji został zapewniony osobom wskazanym przez AOTMiT. Model obliczeniowy (CORE Diabetes Model) pozwala na zmianę wartości parametrów wejściowych w stopniu pozwalającym na przeprowadzenie szerokich analiz wrażliwości ujmując w wystarczający sposób niepewność zmiennych wpływających na przebieg choroby u pacjentów z cukrzycą.</p> <p><u>Komentarz Agencji:</u></p> <p>Model nie pozwala na edycję dowolnego powiązania / wprowadzenie dowolnej wartości.</p> <p>Kalkulator został uzupełniony.</p>
<p>Analiza racjonalizacyjna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte i art. 26 pkt 2 lit. j nie zawiera: 1) przedstawienia rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy, wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań; 2) zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1; 3) wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1; 4) dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1, jak również przeprowadzenie kalkulacji tych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami (§ 7 ust. 1 pkt 1-4 Rozporządzenia).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> 	NIE	<p><u>Odpowiedź Wnioskodawcy:</u></p> 



## 12. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Al.-Shaikh 2006 Al-Shaikh AR. (2006) Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Pak J Med Sci* 22(1):14–17.
- Berard 2015 Berard L, Cameron B, Woo V, Stewart J. (2015) Replacing Insulin Glargine with Neutral Protamine Hagedorn (NPH) Insulin in a Subpopulation of Study Subjects in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD): Effects on Blood Glucose Levels, Hypoglycemia and Patient Satisfaction. *Canadian Journal of Diabetes* 39(4):296–301.
- BEYOND V Pan Q, Li Y, Wan H, Wang J, Xu B, Wang G, Jiang C, Liang L, Feng W, Liu J, Wang T, Zhang X, Cui N, Mu Y, Guo L, et al. (2022) Efficacy and safety of a basal insulin + 2-3 oral antihyperglycaemic drugs regimen versus a twice-daily premixed insulin + metformin regimen after short-term intensive insulin therapy in individuals with type 2 diabetes: The multicentre, open-label, randomized controlled BEYOND-V trial. *Diabetes Obesity Metabolism* 24(10):1957–1966.
- Liu J, Jiang X, Xu B, Wang G, Cui N, Zhang X, Liu J, Mu Y, Guo L. (2020) Efficacy and Safety of Basal Insulin-Based Treatment Versus Twice-Daily Premixed Insulin After Short-Term Intensive Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial (BEYOND V). *Adv Ther* 37(4):1675–1687.
- Sanofi. (2022) A 26-Week, Multi-Center, Open-label, Randomized, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Treatment Regimens in Patients With Type 2 Diabetes After Short-Term Intensive Insulin Therapy: Basal Insulin Based Treatment (With Prandial OADs Combination) Versus Twice-daily Premixed Insulin. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03359837) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03359837> (23.10.2022).
- DURABLE Buse JB, Wolfenbuttel BHR, Herman WH, Shemonsky NK, Jiang HH, Fahrbach JL, Scism-Bacon JL, Martin SA. (2009) DURability of Basal Versus Lispro Mix 75/25 Insulin Efficacy (DURABLE) Trial 24-Week Results. *Diabetes Care* 32(6):1007–1013.
- Fahrbach J, Jacober S, Jiang H, Martin S. (2008) The DURABLE Trial Study Design: Comparing the Safety, Efficacy, and Durability of Insulin Glargine to Insulin Lispro Mix 75/25 Added to Oral Antihyperglycemic Agents in Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2(5):831–838.
- Eli Lilly and Company. (2011) The Durability of Twice-Daily Insulin Lispro Low Mixture Compared to Once-Daily Insulin Glargine When Added to Existing Oral Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00279201) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00279201> (23.10.2022).
- DURABLE 2 A/B Miser WF, Arakaki R, Jiang H, Scism-Bacon J, Anderson PW, Fahrbach JL. (2010) Randomized, open-label, parallel-group evaluations of basal-bolus therapy versus insulin lispro premixed therapy in patients with type 2 diabetes mellitus failing to achieve control with starter insulin treatment and continuing oral antihyperglycemic drugs: A noninferiority intensification substudy of the DURABLE trial. *Clinical Therapeutics* 32(5):896–908.
- EasyMix Yang W, Xu X, Liu X, Yang G, Seino Y, Andersen H, Jinnouchi H. (2013) Treat-to-target comparison between once daily biphasic insulin aspart 30 and insulin glargine in Chinese and Japanese insulin-naïve subjects with type 2 diabetes. *Current Medical Research and Opinion* 29(12):1599–1608.
- Novo Nordisk A/S. (2017) An Open-labelled, Randomised, Parallel Group, 3 Week run-in and 24 Week Treat-to-target Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 Once Daily Versus Insulin Glargine Once Daily Both in Combination With Metformin and Glimpiride in Chinese and Japanese Insulin Naive Subjects With Type 2 Diabetes. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01123980) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01123980> (23.10.2022).
- EDITION 1 Riddle MC, Bolli GB, Ziemer M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD. (2014) New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 2 Diabetes Using Basal and Mealtime Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month Randomized Controlled Trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 37(10):2755–2762.
- Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB, Ziemer M, Muehlen-Bartmer I, Cissokho S, Home PD. (2015) One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes Obesity Metab* 17(9):835–842.
- Sanofi. (2022) 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® Both Plus Mealtime Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With a 6-month Safety Extension Period. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01499082) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01499082> (19.10.2022).
- Sanofi. (2012) Clinical Study Report Synopsis (NCT01499082) 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® both plus Mealtime Insulin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with a 6-Month Safety Extension Period (EFC11628-6-months). Dostęp: <https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/our-disclosure-commitments/pharma/letter-i> (17.10.2022).

- EDITION 2** Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Boelle E, Riddle MC. (2014) New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 2 Diabetes Using Oral Agents and Basal Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month Randomized Controlled Trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 37(12):3235–3243.
- Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Maroccia M, Riddle MC. (2015) Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab* 17(12):1142–1149.
- Sanofi. (2022) 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® Both in Combination With Oral Antihyperglycemic Drug(s) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With a 6-month Safety Extension Period. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01499095) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01499095> (19.10.2022).
- Sanofi. (2012) Clinical Study Report Synopsis (NCT01499095) 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® Both in Combination with Oral Antihyperglycemic Drug(s) in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with a 6-Month Safety Extension Period (EFC11629 6-months). Dostęp: <https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/our-disclosure-commitments/pharma/letter-i> (17.10.2022).
- EDITION 3** Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemien M, Sestakauskas K, Goyeau H, Home PD, on behalf of the EDITION 3 study investigators. (2015) New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab* 17(4):386–394.
- Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Wardecki M, Goyeau H, Home PD. (2017) Glycaemic control and hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL versus insulin glargine 100 U/mL in insulin-naïve people with type 2 diabetes: 12-month results from the EDITION 3 trial. *Diabetes & Metabolism* 43(4):351–358.
- Sanofi. (2015) 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® in Insulin-Naïve Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Not Adequately Controlled With Non-Insulin Antihyperglycemic Drugs With a 6-month Safety Extension Period. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01676220) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01676220> (16.10.2022).
- Sanofi. (2012) Clinical Study Report Synopsis (NCT01676220) 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® in Insulin-naïve Patients with Type 2 Diabetes Mellitus not Adequately Controlled with Non-insulin Antihyperglycemic Drugs with a 6-Month Safety Extension Period (EFC12347 6-months). Dostęp: <https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/our-disclosure-commitments/pharma/letter-i> (17.10.2022).
- EDITION AP** Ji L, Kang ES, Dong X, Li L, Yuan G, Shang S, Niemoeller E, EDITION AP trial investigators. (2020) Efficacy and safety of insulin glargine 300 U/mL versus insulin glargine 100 U/mL in Asia Pacific insulin-naïve people with type 2 diabetes: The EDITION AP randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 22(4):612–621.
- Sanofi. (2022) 6-Month, Multicenter, Randomized, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® in Insulin-Naïve Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Not Adequately Controlled With Non-Insulin Antihyperglycemic Drugs. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02855684) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02855684> (19.10.2022).
- Sanofi. Clinical Study Report Synopsis (NCT02855684) 6-Month, Multicenter, Randomized, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® in Insulin-Naïve Patients with Type 2 Diabetes Mellitus not Adequately Controlled with Non-Insulin Antihyperglycemic Drugs. Dostęp: <https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/our-disclosure-commitments/pharma/letter-i> (17.10.2022).
- EDITION JP2** Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, Takahashi Y, Riddle MC, Bolli GB, Hirose T. (2016) New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 2). *Diabetes Obes Metab* 18(4):366–374.
- Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, Sumi M, Riddle MC, Bolli GB, Hirose T. (2017) Glycaemic control and hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL compared with glargine 100 U/mL in Japanese adults with type 2 diabetes using basal insulin plus oral anti-hyperglycaemic drugs (EDITION JP 2 randomised 12-month trial including 6-month extension). *Diabetes & Metabolism* 43(5):446–452.
- Sanofi. (2014) A 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® Both in Combination With Oral Antihyperglycemic Drug(s) in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With a 6 Month Safety Extension Period. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01689142) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01689142> (20.10.2022).
- Sanofi. (2012) Clinical Study Report Synopsis (NCT01689142) A 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® Both in Combination with Oral Antihyperglycemic Drug(s) in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with a 6 Month Safety Extension Period (EFC12512 6-months). Dostęp: <https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/our-disclosure-commitments/pharma/letter-i> (17.10.2022).
- Freemantle 2016** Freemantle N, Chou E, Frois C, Zhuo D, Lehmacher W, Vljajnic A, Wang H, Chung H, Zhang Q, Wu E, Gerrits C. (2016) Safety and efficacy of insulin glargine 300 u/mL compared with other basal insulin therapies in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *BMJ Open* 6(2):e009421.
- Fritsche 2003** Fritsche A, Schweizer MA, Hring H-U, and the 4001 Study Group\*. (2003) Glimepiride Combined with Morning Insulin Glargine, Bedtime Neutral Protamine Hagedorn Insulin, or Bedtime Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med* 138(12):952.

- GINGER Fritsche A, Larbig M, Owens D, Häring H-U, on behalf of the GINGER study group. (2010) Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes-results of the GINGER study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 12(2):115–123.
- Sanofi. (2008) Clinical Study Report Synopsis (NCT00174668) 52-week, open, randomized, multinational, multicenter clinical trial comparing insulin glulisine in combination with insulin glargine in an intensified insulin regimen to a two-injection conventional insulin regimen in type 2 diabetes mellitus patients with poor glycemic control pretreated with a two-injection conventional insulin therapy. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-001287-49/results> (25.10.2022).
- Sanofi. (2009) 52-week, Open, Randomized, Multinational, Multicenter Clinical Trial Comparing Insulin Glulisine in Combination With Insulin Glargine in an Intensified Insulin Regimen to a Two-injection Conventional Insulin Regimen in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Poor Glycemic Control Pretreated With a Two-injection Conventional Insulin Therapy. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00174668) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00174668> (24.10.2022).
- Harris 2021 Harris S, Snoek F, Meneghini L, Lauand F, Westerbacka J, Khunti K. (2021) ATTD 2021 Treatment satisfaction in people with type 2 diabetes receiving basal insulin: results from real-world studies and randomised controlled trials with insulin glargine 300 u/ml. *Diabetes Technology & Therapeutics* 23(S2):A-1-A-206.
- Hermanns 2015 Hermanns N, Kulzer B, Kohlmann T, Jacob S, Landgraf W, Theobald K, Haak T. (2015) Treatment satisfaction and quality-of-life between type 2 diabetes patients initiating long- vs. intermediate-acting basal insulin therapy in combination with oral hypoglycemic agents – a randomized, prospective, crossover, open clinical trial. *Health Qual Life Outcomes* 13(1):77.
- Sanofi. (2012) Health Assessment, Patient Treatment Satisfaction and Quality-of-Life in Insulin-naïve Type 2 Diabetes Patients Uncontrolled on Oral Hypoglycemic Agent Treatment Initiating Basal Insulin Therapy With Either Insulin Glargine or NPH Insulin. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00941369) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00941369> (23.10.2022).
- HOE 901/3002 Study Group Yki-Järvinen H, Ansgar Dressler A, Ziemer M. (2000) Less Nocturnal Hypoglycemia and Better Post-Dinner Glucose Control With Bedtime Insulin Glargine Compared With Bedtime NPH Insulin During Insulin Combination Therapy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 23(8):1130–1136.
- Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemer M, for the 3002 Study Group. (2003) A One-year, Randomised, Multicentre Trial Comparing Insulin Glargine with NPH Insulin in Combination with Oral Agents in Patients with Type 2 Diabetes. *Horm Metab Res* 35(3):189–196.
- HOE 901/4013 Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, Ruiz M, Aschner P, Villena J, Ramirez LA, Jimenez J. (2006) Therapy in Type 2 Diabetes: Insulin Glargine vs. NPH Insulin Both in Combination with Glimepiride. *Archives of Medical Research* 37(4):495–501.
- Hsia 2011 Hsia SH. (2011) Insulin glargine compared to NPH among insulin-naïve, U.S. inner city, ethnic minority type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 91(3):293–299.
- Charles Drew University of Medicine and Science. (2017) The Utility of Insulin Glargine (Lantus) Compared to NPH in Ethnic Minority Type 2 Diabetic Subjects Starting Insulin Therapy. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00686712) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00686712> (23.10.2022).
- INITIATE Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, Bode B, Garber A, for the INITIATE Study Group. (2005) Initiating Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 28(2):260–265.
- Novo Nordisk A/S. (2017) Biphasic Insulin Aspart 70/30 + Metformin Compared to Insulin Glargine + Metformin in Type 2 Diabetes Failing OAD Therapy. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00598793) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00598793> (23.10.2022).
- Janka 2005 Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H. (2005) Comparison of Basal Insulin Added to Oral Agents Versus Twice-Daily Premixed Insulin as Initial Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 28(2):254–259.
- Jia 2015 Jia W, Xiao X, Ji Q, Ahn K-J, Chuang L-M, Bao Y, Pang C, Chen L, Gao F, Tu Y, Li P, Yang J. (2015) Comparison of thrice-daily premixed insulin (insulin lispro premix) with basal-bolus (insulin glargine once-daily plus thrice-daily prandial insulin lispro) therapy in east Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with twice-daily premixed insulin: an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 3(4):254–262.
- Eli Lilly and Company. (2013) A Comparison of Premixed and Basal-Bolus Insulin Intensification Therapies in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycaemic Control on Twice-daily Premixed Insulin. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01175811) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01175811> (23.10.2022).
- Jin 2016 Jin S-M, Kim JH, Min KW, Lee JH, Ahn KJ, Park JH, Jang HC, Park SW, Lee KW, Won KC, Kim Y-I, Chung CH, Park TS, Lee J-H, Lee M-K. (2016) Basal-prandial versus premixed insulin in patients with type 2 diabetes requiring insulin intensification after basal insulin optimization: A 24-week randomized non-inferiority trial. *Journal of Diabetes* 8(3):405–413.
- Sanofi. (2013) Comparison of a Basal Plus (Insulin Glargine/Insulin Glulisine) Regimen to Biphasic Insulin (InsulinAspart/Insulin Aspart Protamine 30/70) in T2DM Patients Who Require Insulin Intensification After Basal Insulin Optimization. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01212913) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01212913> (24.10.2022).
- Kann 2006 Kann P, Wascher T, Zackova V, Moeller J, Medding J, Szocs A, Mokan M, Mrevlje F, Regulski M. (2006) Starting Insulin Therapy in Type 2 Diabetes: Twice-Daily Biphasic Insulin Aspart 30 Plus Metformin versus Once-Daily Insulin Glargine Plus Glimepiride. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 114(09):527–532.
- Kazda 2006 Kazda C, Hülstrunk H, Helsing K, Langer F, Forst T, Hanefeld M. (2006) Prandial insulin substitution with insulin lispro or insulin lispro mid mixture vs. basal therapy with insulin glargine: A randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *Journal of Diabetes and its Complications* 20(3):145–152.

- LANCELOT Home PD, Bolli GB, Mathieu C, Deerochanawong C, Landgraf W, Candelas C, Pilorget V, Dain M -P., Riddle MC. (2015) Modulation of insulin dose titration using a hypoglycaemia-sensitive algorithm: insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 17(1):15–22.
- Sanofi. (2017) Superiority of insulin glargine Lantus vs NPH: „Treat to normoglycemia concept”. Effect of insulin glargine in comparison to insulin NPH in insulin-naïve people with type 2 diabetes mellitus treated with at least one OAD and not adequately controlled (LANCELOT) (LANTU\_C\_02762 trial report). Dostęp: [www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-006640-22/results](http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-006640-22/results) (27.7.2022).
- Sanofi. (2012) Clinical Study Report Synopsis (NCT00949442) Superiority of Insulin Glargine Lantus vs NPH: “Treat to Normoglycemia concept”. Effect of Insulin Glargine in Comparison to Insulin NPH in Insulin-naïve People With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With at Least One OAD and Not Adequately Controlled (LANCELOT). Dostęp: <https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/our-disclosure-commitments/pharma/letter-i> (17.10.2022).
- LANMET Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tikkanen M, Vähätalo M, Virtamo H, Nikkilä K, Tulokas T, Hulme S, Hardy K, McNulty S, Hänninen J, Levänen H, Lahdenperä S, Lehtonen R, Ryysy L. (2006) Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 49(3):442–451.
- LanScape Vora J, Cohen N, Evans M, Hockey A, Speight J, Whately-Smith C. (2015) Intensifying insulin regimen after basal insulin optimization in adults with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, open-label trial comparing insulin glargine plus insulin glulisine with biphasic insulin aspart (LanScape). *Diabetes Obes Metab* 17(12):1133–1141.
- Sanofi. (2012) Clinical Study Report Synopsis (NCT00965549) Comparison of a basal plus one insulin regimen (insulin glargine/insulin glulisine) with a biphasic insulin regimen (insulin aspart/insulin aspart protamine 30/70) in type 2 diabetes patients following basal insulin optimisation (Lantu\_L\_04211). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007026-19/results> (25.10.2022).
- Sanofi. (2013) Comparison of a Basal Plus One Insulin Regimen (Insulin Glargine/Insulin Glulisine) With a Biphasic Insulin Regimen (Insulin Aspart/Insulin Aspart Protamine 30/70) in Type 2 Diabetes Patients Following Basal Insulin Optimisation. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00965549> (24.10.2022).
- LEAD Pan C-Y, Sinnassamy P, Chung K-D, Kim K-W. (2007) Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian Type 2 diabetes patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 76(1):111–118.
- Ligthelm 2011 Ligthelm RJ, Gylvin T, DeLuzio T, Raskin P. (2011) A Comparison of Twice-Daily Biphasic Insulin Aspart 70/30 and Once-Daily Insulin Glargine in Persons With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Basal Insulin and Oral Therapy: A Randomized, Open-Label Study. *Endocrine Practice* 17(1):41–50.
- Ling 2021 Ling J, Poon EWM, Yang A, Yeung T, Loo K, Ozaki R, Ma RCW, Luk AOY, Kong APS, Chan JCN, Chow E. (2021) Glycemic Variability and Time in Range During Self-titration of Once Daily Insulin Glargine 300 U/ml Versus Neutral Protamine Hagedorn Insulin in Insulin-naïve Chinese Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes Ther* 12(5):1399–1413.
- Chow E. (2021) A Pilot Study to Describe the Glycaemic Variability of Insulin Glargine 300U/ml Versus NPH (Neutral Protamine Hagedorn) in the Insulin-naïve Type 2 Diabetes Patients Following a Patient-adjusted Insulin Algorithm in Hong Kong. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03389490> (20.10.2022).
- Luo 2023 Luo Y, Xia J, Zhao Z, Chang Y, Bee YM, Nguyen KT, Lim S, Yabe D, McGill M, Kong APS, Chan SP, Deodat M, Deerochanawong C, Suastika K, Xu C, i in. (2023) Effectiveness, safety, initial optimal dose, and optimal maintenance dose range of basal insulin regimens for type 2 diabetes: A systematic review with meta-analysis. *Journal of Diabetes* 1753–0407.13381.
- Mannucci 2021 Mannucci E, Caiulo C, Naletto L, Madama G, Monami M. (2021) 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. *Endocrine* 74(3):508–517.
- Riddle 2003 Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, on behalf of the Insulin Glargine 4002 Study Investigators. (2003) The Treat-to-Target Trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26(11):3080–3086.
- Rosenstock 2001 Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Park GD, Donley DW, Edwards MB. (2001) Basal Insulin Therapy in Type 2 Diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 24(4):631–636.
- Rosenstock 2008 Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, Jiang H, Martin S. (2008) Advancing Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Previously Treated With Glargine Plus Oral Agents. *Diabetes Care* 31(1):20–25.
- Eli Lilly and Company. (2007) A Comparison of Prandial Insulin Lispro Mixtures Therapy to Glargine Basal-Bolus Therapy With Insulin Lispro on the Overall Glycemic Control of Patients With Type 2 Diabetes Previously Treated With Oral Agents Combined With Insulin Glargine. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00110370> (24.10.2022).
- Semlitsch 2020 Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Horvath K. (2020) (Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 11(11):CD005613.
- SENIOR Ritzel R, Harris SB, Baron H, Florez H, Roussel R, Espinasse M, Muehlen-Bartmer I, Zhang N, Bertolini M, Brulle-Wohlhueter C, Munshi M, Bolli GB. (2018) A Randomized Controlled Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 Units/mL Versus 100 Units/mL in Older People With Type 2 Diabetes: Results From the SENIOR Study. *Diabetes Care* 41(8):1672–1680.
- Sanofi. (2020) A Randomized, Open-label, 2-arm Parallel-group, Multicenter, 26-week Study Assessing the Safety and Efficacy of HOE901-U300 Versus Lantus in Older Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Antidiabetic Regimens Either Including no Insulin, or With Basal Insulin as Their Only Insulin. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02320721> (20.10.2022).

- Strojek 2009 Strojek K, Bekkar WMW, Khutsoane DT, Pesic M, Šmahelová A, Thomsen HF, Kalra S. (2009) Once-daily initiation with biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: an open-label, multinational RCT. *Current Medical Research and Opinion* 25(12):2887–2894.
- Novo Nordisk. (2009) Clinical Study Report Synopsis (NCT00469092, 2006-003288-29) A multi-national, open-labelled, randomised, parallel group, 4 week run-in and 26 weeks treat-to-target comparison of biphasic insulin aspart 30 once daily versus insulin glargine once daily both in combination with metformin and glimepiride in insulin naïve subjects with type 2 diabetes. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003288-29/results> (25.10.2022).
- Novo Nordisk A/S. (2017) A Multi-national, Open-labelled, Randomised, Parallel Group, 4 Week run-in and 26 Weeks Treat-to-target Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 Once Daily Versus Insulin Glargine Once Daily Both in Combination With Metformin and Glimepiride in Insulin naïve Subjects With Type 2 Diabetes. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00469092> (23.10.2022).
- Sun 2014 Sun Y, Shao L, Niu X, Liu Y, Ge J, Jiang H, Zhang H. (2014) Clinical effectiveness of Novolin® 30R versus Lantus® combined with Glucobay® treatment in elderly patients with type 2 diabetes mellitus controlled by oral hypoglycaemic agents: A randomized study. *J Int Med Res* 42(4):993–1001.
- Tinahones 2014 Tinahones FJ, Gross JL, Onaca A, Cleall S, Rodríguez A. (2014) Insulin lispro low mixture twice daily versus basal insulin glargine once daily and prandial insulin lispro once daily in patients with type 2 diabetes requiring insulin intensification: a randomized phase IV trial. *Diabetes Obes Metab* 16(10):963–970.
- Eli Lilly and Company. (2014) Comparison of Twice-Daily Insulin Lispro Low Mixture Versus Once-Daily Basal Insulin Glargine and Once-Daily Prandial Insulin Lispro as Insulin Intensification Strategies in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Basal Insulin Glargine and Metformin and/or Pioglitazone. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01175824> (24.10.2022).
- Vargas-Uricoechea 2021 Vargas-Uricoechea H, Aschner P. (2021) Comparative efficacy and safety of basal insulins: A review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 15(6):102318.
- Vargas-Uricoechea 2022 Vargas-Uricoechea H. (2022) Current State and Principles of Basal Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *J Clin Med Res* 14(1):8–21.
- Yokoyama 2006 Yokoyama H, Tada J, Kamikawa F, Kanno S, Yokota Y, Kuramitsu M. (2006) Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin to morning insulin glargine in type 2 diabetic patients on basal-prandial insulin therapy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 73(1):35–40.

#### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ADA 2023 El Sayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al., American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes - 2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl. 1):S140–S157
- ADA-EASD 2022 Davies JM et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* (2022) 65:1925–1966. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
- NICE 2015/2022 Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline. Published: 2 December 2015. Last updated 29 June 2022. [www.nice.org.uk/guidance/ng28](http://www.nice.org.uk/guidance/ng28). (dostęp: 19.05.2023)
- PTD 2023 Czupryniak L, et al. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą 2023 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Curr Top Diabetes* 2023; 3 (1): 1–140.
- HAS 2018 [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2848651/en/lantus-toujeo-insuline-glargine](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2848651/en/lantus-toujeo-insuline-glargine) (dostęp: 27.04.2023)
- HAS 2015 [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2569089/en/toujeo-insuline-glargine](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2569089/en/toujeo-insuline-glargine) (dostęp: 27.04.2023)
- NCPE 2015 <https://www.ncpe.ie/insulin-glargine-u300-toujeo/> (dostęp: 27.04.2023)
- NICE 2015 <https://www.nice.org.uk/advice/esnm65/chapter/Key-points-from-the-evidence> (dostęp: 27.04.2023)
- PBAC 2015 <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/insulin-glargine-psd-july-2015> (dostęp: 27.04.2023)
- SMC 2015 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/insulin-glargine-toujeo-abbreviatedsubmission-107815/> (dostęp: 27.04.2023)

#### Pozostałe publikacje

- Abotaleb 2022 Abotaleb A, Semrouni M, Malek R, Tebaibia A, Azzoug.S. P, Haddam A, Nouri N, Arbouche Z. POSA38 Cost-Effectiveness Analysis of for Insulin Degludec (TRESIBA®) vs. Insulin Glargine U300 (TOUJEO®) in Algerian Setting. *Value in Health*. 2022;25(1):S40.
- Alowayesh 2022 Alowayesh MS, Aljunid SM, Al-Adsani A, Alessa T, Alattar A, Alroudhan D. Utilization and cost of drugs for diabetes and its comorbidities and complications in Kuwait. *PLOS ONE*. 2022;17(6).e0268495
- Anderson 1991 Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *American Heart Journal*. 1991;121(1):293–8.
- ARETAEUS 1 Bała MM, Leśniak W, Płaczkiwicz-Jankowska E, Topór-Mądry R, Jaeschke R, Sieradzki J, Grzeszczak W, Banasiak W, ARETAEUS Study Group. Cardiovascular risk factors control in Polish patients with type 2 diabetes within the first two years of diagnosis: results of the ARETAEUS1 study. *Kardiologia Polska* 2011;69(12):1249–57.
- AWA Maysiglu AWA Ryzodeg AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Maysiglu (sitagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4230.14.2022. Data ukończenia: 9 marca 2023 r.
- AWA Ryzodeg AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Ryzodeg (insulinum degludecum+insulinum aspartum) we wskazaniach: cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej, cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c ≥8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO), nr: OT.4330.5.2019 Strona: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/035/AWA/ot.4330.5.2019\\_awa\\_ryzodeg\\_18.04.2019\\_bip.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/035/AWA/ot.4330.5.2019_awa_ryzodeg_18.04.2019_bip.pdf)

- AWA Suliqua AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Suliqua (insulina glargine + I ksyesenatyd) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA1c >7%. Analiza weryfikacyjna nr: OT.4230.3.2022. Data ukończenia: 21 lipca 2022 r.
- AWA Tresiba AOTMiT. Tresiba (insulina degludec) w leczeniu cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu 2 Analiza weryfikacyjna nr OT.423.0.2.2023. Data ukończenia: 26.04.2023 r.
- Bagust 2005 Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Economics*. 2005;14(3):217–30.
- Beaudet 2014 Beaudet A, Clegg J, Thuresson P-O, Lloyd A, McEwan P. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value in Health*. 2014;17(4):462–70.
- ChPL Toujeo Charakterystyka Produktu Leczniczego Toujeo (04.2022)
- Clarke 2002 / UKPDS 62 Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating Utility Values for Health States of Type 2 Diabetic Patients Using the EQ-5D (UKPDS 62). *Medical Decision Making*. 2002;22:340-9
- D'Agostino 2000 D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PWF, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: New results from the Framingham Study. *American Heart Journal*. 2000;139(2):272–81.
- Davidson 2010 Davidson JA, Lacaya LB, Jiang H, Heilmann CR, Scism-Bacon JL, Gates JR, et al. Impact of race/ethnicity on the efficacy and safety of commonly used insulin regimens: A post hoc analysis of clinical trials in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Practice*. 2010;16(5):818–28.
- Davidson 2013 Davidson JA, Wolffenbuttel BH, Arakaki RF, Caballero AE, Jiang HH, Hardin DS. Impact of race/ethnicity on efficacy and safety of two starter insulin regimens in patients with type 2 diabetes: a posthoc analysis of the DURABLE trial. *Ethn Dis*. 2013 Autumn;23(4):393-400.
- do Vale Moreira 2021 do Vale Moreira NC, Ceriello A, Basit A, Balde N, Mohan V, Gupta R, et al. Race/ethnicity and challenges for optimal insulin therapy. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021;175:108823.
- Dolan 1996 Dolan P, Gudex C, Kind P, Williams A. The time trade-off method: results from a general population study. *Health Econ* 1996;5:141–154
- Drapała 2014 Drapała A, Karczewicz E, Zalewska H, Gierczyński J, Gryglewicz J, Sielicki P. Cukrzyca – analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Warszawa 2014. [https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user\\_upload/Raport\\_cukrzyca.pdf](https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Raport_cukrzyca.pdf) [dostęp: 31.05.2023 r.]
- Dzida 2021 Dzida GJ, Szczepanik T. Prospektywna ocena skuteczności i bezpieczeństwa insuliny glargine 100 j./ml (Gla-100) u dorosłych chorych na cukrzycę w Polsce: Badanie Obserwacyjne LARE. *Diabetologia Praktyczna*. 2021;7(2):130-41
- EC 2015 European Commission, Eurostat, Being young in Europe today – 2015 edition. Publications Office; 2015. Dostęp: [doi/10.2785/59267](https://doi/10.2785/59267) (29.05.2023 r.)
- Evans 2020 Evans M, Moes RG, Pedersen KS, Gundgaard J, Pieber TR. Cost-effectiveness of insulin degludec versus insulin glargine U300 in the Netherlands: Evidence from a randomised controlled trial. *Advances in Therapy*. 2020;37(5):2413–26.
- Fenwick 2012 Fenwick EK, Xie J, Ratcliffe J, Pesudovs K, Finger RP, Wong TY, et al. The impact of diabetic retinopathy and diabetic macular edema on health-related quality of life in type 1 and type 2 diabetes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53(2):677-84.
- Fichna 2012 Fichna P, Franek E, Gajos G, Gumprecht J, Kobl k T, Krętowski A, et al. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insulin analogowych Novo Nordisk z preparatami insuliny ludzkiej na podstawie dowodów Evidence Based Medicine (EBM). *Diabetologia Kliniczna*. 2012;1(3):121-5
- Fichna 2013 Fichna P, Franek E, Gajos G, Gumprecht J, Kobl k T, Krętowski A, et al. Wskazówki dotyczące stosowania analogów insuliny firmy Novo Nordisk u pacjentów z cukrzycą typu 2. *Diabetologia Kliniczna*. 2013;2(4):150-7
- Galstyan 2022 Galstyan GR, Tirosh A, Vargas-Uricoechea H, Mabunay MA, Coudert M, Naqvi M, et al. Real-world effectiveness and safety of insulin glargine 300 u/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes: The Atos Study. *Diabetes Therapy*. 2022;13(6):1187–202.
- Golicki 2010 Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJV. Valuation of EQ-5D health states in Poland: First TTO-based social value set in central and Eastern Europe. *Value in Health*. 2010;13(2):289–97.
- Hecker 2022 Hecker J, Frejer K, Hiligsmann M, Evers SM. Burden of disease study of overweight and obesity; the societal impact in terms of cost-of-illness and health-related quality of life. *BMC Public Health*. 2022;22(1):46.
- Kiadaliri 2015 Kiadaliri AA, Eliasson B, Gerdtham U-G. Does the choice of EQ-5D Tariff matter? A comparison of the Swedish EQ-5D-3L index score with UK, US, Germany and Denmark among type 2 diabetes patients. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2015;13(1):145
- Kiberd 1995 Kiberd BA, Jindal KK. Screening to prevent renal failure in insulin dependent diabetic patients: An economic evaluation. *BMJ*. 1995;311(7020):1595–9.
- Klarenbach 2011 Klarenbach S, Cameron C, Singh S, Ur E. Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Canadian Medical Association Journal*. 2011;183(16):E1213–20.
- Lee 2012 Lee WJ, Song K-H, Noh JH, Choi YJ, Jo M-W. Health-related quality of life using the EUROQOL 5D questionnaire in Korean patients with type 2 diabetes. *Journal of Korean Medical Science*. 2012;27(3):255-60.
- NFZ 2019 NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Strona: <https://ezdrowie.gov.pl/5608> [dostęp: 01.06.2023]
- NICE 2022a National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management. Economic modelling for continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes NICE guideline NG28 Economic model report <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/evidence/economic-model-report-pdf-11013295213> [dostęp: 24.05.2023 r.]
- NN 2014 Novo Nordisk. Cukrzyca. Ukryta pandemia – sytuacja w Polsce. Edycja 2014 [https://www.pfed.org.pl/uploads/1/9/9/8/19983953/cukrzycaukrytapandemia2014\\_1.pdf](https://www.pfed.org.pl/uploads/1/9/9/8/19983953/cukrzycaukrytapandemia2014_1.pdf) [dostęp: 31.05.2023 r.]

- Opinia RK 2010 Opinia Rady Konsultacyjnej z dnia 29 marca 2010 r. w sprawie oceny bezpieczeństwa stosowania insuliny glargine (Lantus) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz typu 2 <http://www.oadm.gov.pl/assets/files/rada/opinie/Opinia%20Lantus.pdf> (dostęp: 09.05.2023)
- Palmer 2004 Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, et al. The core diabetes model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and costeffectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Current Medical Research and Opinion*. 2004;20(sup1). S5-S26.
- Pettus 2019 Pettus J, Roussel R, Liz Zhou F, Bosnyak Z, Westerbacka J, Berria R, et al. 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. *Diabetes Therapy*. 2019;10(2):617–33.
- Rek 212/2014 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 212/2014 z dnia 8 września 2014 r. <https://bipold.oadm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3067> (dostęp: 09.05.2023)
- Rek 60/2016 Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 60/2016 z dnia 29 września 2016 r. <https://bipold.oadm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4683-161-2016-zlc> (dostęp: 09.05.2023)
- Roussel 2020 Roussel R, Detournay B, Boulitif Z, Bahloul A, Teissier C, Charbonnel B. Persistence with basal insulin and frequency of hypoglycemia requiring hospitalization in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Therapy*. 2020;11(8):1861–72.
- SRK 71/19/2008 Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. [http://www.oadm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko\\_rk\\_oadm\\_71\\_19\\_2008\\_insulina\\_glargine\\_Lantus.pdf](http://www.oadm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_rk_oadm_71_19_2008_insulina_glargine_Lantus.pdf) (dostęp: 09.05.2023)
- SRP 101/2016 Stanowiska Rady Przejrzystości nr 101/2016 z dnia 26 września 2016 r. <https://bipold.oadm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4683-161-2016-zlc> (dostęp: 09.05.2023)
- SRP 264/2014, SRP 265/2014 Stanowiska Rady Przejrzystości nr 264/2014 oraz 265/2014 z dnia 8 września 2014 r. <https://bipold.oadm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3067> (dostęp: 09.05.2023)
- Tew 2022 Tew M, Willis M, Asseburg C, Bennett H, Brennan A, Feenstra T, et al. Exploring structural uncertainty and impact of health state utility values on Lifetime Outcomes in diabetes economic simulation models: Findings from the ninth Mount Hood diabetes quality-of-life challenge. *Medical Decision Making*. 2022;42(5):599–611.
- Tremmel 2017 Tremmel M, Gerdtam U-G, Nilsson P, Saha S. Economic burden of obesity: A systematic literature review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017;14(4):435.
- UKPDS 68 Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) outcomes model (ukpds no. 68). *Diabetologia*. 2004;47(10):1747–59.
- Wasserfalle n 2004 Wasserfallen J-B, Halabi G, Saudan P, Perneger T, Feldman HI, Martin P-Y, et al. Quality of life on chronic dialysis: Comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004;19(6):1594–9.
- WS.4230.2. 2022 AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2, stosujący co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym Analiza weryfikacyjna Nr: WS.4230.2.2022. Data ukończenia: 11.08.2022 r. <https://bipold.oadm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7756-56-2022-zlc>
- Yki-Järvinen 1997 Yki-Järvinen H, Ryysy L, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T, et al. Effect of obesity on the response to insulin therapy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(12):4037–43.
- Zhao 2021 Zhao X, Ming J, Qu S, Li HJ, Wu J, Ji L, et al. Cost-effectiveness of flash glucose monitoring for the management of patients with type 1 and patients with type 2 diabetes in China. *Diabetes Therapy*. 2021;12(12):3079–92.
- Zrubka 2019 Zrubka Z, Golicki D, Prevoln k-Rupel V, Baji P, Rencz F, Brodsky V, et al. Towards a central-Eastern European EQ-5D-3L population norm: Comparing data from Hungarian, Polish and Slovenian Population Studies. *The European Journal of Health Economics*. 2019;20(S1):141–54.

## 13. Załączniki

- Zał. 1. Strategie wyszukiwania Agencji
- Zał. 2. Wykaz leków refundowanych w cukrzycy typu 2 (grupy limitowe uwzględnione w rozdziale 3.5) na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r.