

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

ZASTOSOWANIE INSULINY GLARGINE (LANTUS®) W TERAPII CUKRZYCY TYPU 2

Wersja 1.00

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 25 lipca 2014 roku

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] wstępna analiza kliniczna, definiowanie problemu decyzyjnego, opracowanie tekstu dokumentu

[REDACTED] wyszukiwanie oraz analiza rekomendacji finansowych, analiza kosztów terapii,

[REDACTED] wyszukiwanie oraz analiza wytycznych praktyki klinicznej.

Przy opracowywaniu niniejszego dokumentu wykorzystano fragmenty opracowania dotyczącego zastosowania IGLar w terapii T1DM oraz T2DM wykonanego w 2012 roku przez firmę HTA Consulting na zlecenie Sanofi-Aventis Sp. z o. o. [1]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP.....	8
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	8
2. PROBLEM ZDROWOTNY.....	9
2.1. Definicja	9
2.2. Epidemiologia.....	9
2.3. Etiologia i patogenez.....	10
2.4. Diagnostyka	10
2.5. Przebieg choroby	11
2.5.1. Powikłania ostre.....	12
2.5.2. Powikłania przewlekłe.....	13
2.6. Rokowanie	14
2.7. Leczenie.....	14
2.7.1. Cele terapeutyczne w cukrzycy.....	15
2.7.2. Ogólne zasady postępowania farmakologicznego w cukrzycy.....	15
2.7.3. Modele insulinoterapii	16
3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO W LECZENIU CUKRZYCY TYPU 2.....	18
3.1. Wytyczne praktyki klinicznej w Polsce	19
3.2. Wytyczne praktyki klinicznej na świecie.....	20
3.3. Podsumowanie.....	22
4. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA W POLSCE	24
5. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI	29
5.1. Insuliny	29
5.1.1. Insulina glargine.....	29
5.1.2. Insulina detemir.....	30
5.1.3. Insulina NPH.....	31
5.1.4. Mieszanki insulinowe	32
5.2. Terapie nieinsulinowe	33
5.2.1. Metformina.....	33
5.2.2. Pochodne sulfonylomocznika.....	34
5.2.3. Agoniści GLP-1	36
5.2.4. Inhibitory DPP-4.....	38
5.2.5. Inhibitory α -glukozydazy	42
5.2.6. Tiazolidynediony	44

5.2.7. Inhibitory SGLT-2.....	46
6. AKTUALNY STATUS FINANSOWANIA ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH.....	48
6.1. Finansowanie insuliny glargine w Polsce i w innych krajach Europy	48
6.2. Rekomendacje finansowe agencji HTA	50
7. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA	53
7.1. Cel wstępnej analizy klinicznej.....	53
7.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej	53
8. KOSZTY TERAPII	55
8.1. Koszty insulinoterapii	55
8.1.1. Ceny leków	55
8.1.2. Koszty leków.....	56
8.1.3. Sposób i poziom finansowania interwencji refundowanych.....	58
8.2. Koszty terapii nieinsulinowych	63
8.2.1. Dawkowanie leków hipoglikemizujących.....	63
8.2.2. Ceny leków	64
8.2.3. Koszty poszczególnych opcji terapeutycznych	65
8.2.4. Sposób i poziom finansowania interwencji refundowanych.....	66
9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	74
9.1. Populacja docelowa	74
9.2. Interwencja.....	75
9.3. Komparatory.....	75
9.4. Punkty końcowe.....	76
10. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORA	78
11. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ	80
11.1. Analiza kliniczna.....	80
11.2. Analiza ekonomiczna	80
11.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	81
12. BIBLIOGRAFIA	83
13. SPIS TABEL	89
14. SPIS RYSUNKÓW	90

INDEKS SKRÓTÓW

AACE	Amerykańskie Stowarzyszenie Endokrynologów Klinicznych (<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>)
ACE	Amerykańskie Kolegium Endokrynologiczne (<i>American College of Endocrinology</i>)
ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (<i>American Diabetes Association</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BMI	Wskaźnik masy ciała (<i>Body Mass Index</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CDA	Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne (<i>Canadian Diabetes Association</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CSII	Ciągły podskórny wlew insuliny (<i>Continuous Subcutaneous Insulin Infusion</i>)
DPP-4	Inhibitory enzymu dipeptydylopeptydazy IV (rodzaj leku inkretynowego) (<i>Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors</i>)
EASD	Europejskie Towarzystwo do Badań nad Cukrzycą (<i>European Association for the Study of Diabetes</i>)
EXE	Eksenatyd (<i>Exenatide</i>)
GLP-1	Syntetyczny analog glukagonopodobnego petydu-1 (rodzaj leku inkretynowego) (<i>glucagon-like peptide-1</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HbA1c	Hemoglobina glikowana (<i>Glycated hemoglobin</i>)
HI	Insulina ludzka (<i>Human Insulin</i>)
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (<i>International Diabetes Federation</i>)

IGF	Nieprawidłowa glikemia na czczo (<i>Impaired Fasting Glycaemia</i>)
IGT	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (<i>Impaired Glucose Tolerance</i>)
IIT	Intensywna insulinoterapia (<i>Intensive Insulin Therapy</i>)
ISPAD	Międzynarodowe Stowarzyszenie ds. Cukrzycy u Dzieci i Młodzieży (<i>International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes</i>)
LAA	Długo działający analog insuliny (<i>Long-acting Insulin Analogues</i>)
LIR	Liraglutyd (<i>Liraglutide</i>)
LYX	Lixysenatyd (<i>Lixysenatide</i>)
MDI	Insulinoterapia metodą wielokrotnych iniekcji insuliny (<i>Multiple Daily Injection</i>)
MIX	Mieszanki insulinowe (<i>Premixed insulin</i>)
NHS	Szkocka Agencja HTA (<i>Scottish National Health Service</i>)
NICE	Brytyjska Agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NPH	Insulina ludzka o pośrednim czasie działania (<i>Neutral Protamin Hagedorn</i>)
OAD	Doustny lek przeciwcukrzycowy (<i>Oral Antidiabetic Drug</i>)
OGTT	Test doustnego obciążenia glukozą (<i>Oral Glucose Tolerance Test</i>)
PBAC	Australijska Agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
RAIA	Szybkodziałający analog insuliny (<i>Fast/Rapid Acting Insulin Analog</i>)
SIGN	Szkockie wytyczne międzyuczelniane (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)

T1DM	Cukrzyca typu 1 (<i>Type 1 Diabetes Mellitus</i>)
T2DM	Cukrzyca typu 2 (<i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WHR	Stosunek obwodu talii do bioder (<i>Waist-hip ratio</i>)
ZHH	Zespół hiperglikemiczno-hipersomalny

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie insuliny glargine (IGlar) w terapii cukrzycy typu 2 (T2DM).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. Opis problemu zdrowotnego,
2. Przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. Prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. Wstępną ocenę kliniczną IGLar oraz pozostałych opcji terapeutycznych,
5. Przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego IGLar oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
6. Analizę rekomendacji dotyczących finansowania IGLar oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
7. Przedstawienie kosztów IGLar oraz pozostałych opcji terapeutycznych w warunkach polskich,
8. Wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać IGLar w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
9. Proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie IGLar ze środków publicznych.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Cukrzyca typu 2 to choroba **metaboliczna charakteryzująca się hiperglikemią** wynikającą z **defektu działania i wydzielania insuliny**. Przewlekła hiperglikemia prowadzi do uszkodzenia, zaburzenia czynności lub niewydolności różnych narządów, w szczególności oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. [2] Zgodnie z klasyfikacją etiologiczną zalecaną przez WHO wyróżniamy następujące typy cukrzycy: cukrzyca typu 1 (T1DM), cukrzyca typu 2 (T2DM), cukrzyca o znanej etiologii oraz cukrzyca ciężarnych. [3]

2.2. Epidemiologia

Według raportu GUS dotyczącego stanu zdrowia ludności Polski w roku 2009 liczba osób w wieku co najmniej 15 lat z rozpoznaną cukrzycą wyniosła około 1,7 mln osób co dowodzi, że choroba ta jest jednym z najczęściej występujących schorzeń w populacji osób starszych w Polsce. Współczynniki chorobowości wynoszą około 4,3% wśród mężczyzn oraz około 6,0% wśród kobiet. [4] Problemem pozostają jednak nadal przypadki cukrzycy nierozpoznanej. Jedynie 50–60% przypadków stanowi tzw. cukrzyca znana, a pozostałe 40–50% - cukrzyca nieznana (nierozpoznana). [2]

Cukrzyca typu 2 jest najczęściej występującym typem cukrzycy. Zgodnie z wynikami badania Poldiab przeprowadzonego w Polsce w roku 2004 u 89% pacjentów stwierdzono cukrzycę typu 2. Z kolei cukrzyca typu 1 występuje, zgodnie z wynikami badania Poldiab, jedynie u 10,1% pacjentów. U 0,9% pacjentów stwierdza się inne niż T1DM oraz T2DM typy cukrzycy. [5]

Ze względu na wysoki odsetek osób, u których choroba pozostaje wciąż niezdiagnozowana, dane dla zapadalności na cukrzycę są ograniczone. Szacuje się jednak, iż zapadalność na T2DM w Polsce wynosi około 200 przypadków na 100 000 osób/rok i dotyczy głównie osób po 30. roku życia. Zapadalność wzrasta wraz z wiekiem aż do 70. roku życia, później zmniejsza się. Chorobowość wynosi w Polsce około 1,6–3,7%, a umieralność około 15/100 000 osób, przy czym 70% zgonów występuje z powodu powikłań sercowo-naczyniowych. [2] Z kolei na podstawie danych zebranych przez NFZ liczba osób z T2DM w Polsce w latach 2011 oraz 2012 wynosiła odpowiednio 2,27 i 2,22 miliona, co wskazywało na chorobowość sięgającą 5,9% oraz 5,8%. [6]

Według dostępnych prognoz chorobowość związana z cukrzycą na świecie będzie wzrastać. Szacuje się, że do roku 2030 (w porównaniu z rokiem 2010) odsetek osób dorosłych z cukrzycą wzrośnie o około 69% w krajach rozwijających się oraz o około 20% w krajach rozwiniętych. [7] Według szacunków IDF w Polsce liczba chorych z cukrzycą w przedziale wiekowym od 20 do 79 lat będzie

rosnąć i w 2035 osiągnie poziom 2,13 milionów, co przy malejącej populacji ogólnej, będzie odpowiadać chorobowości na poziomie 7,9 %. [8]

2.3. Etiologia i patogeneza

T2DM, zwana też cukrzycą insulino niezależną, rozwija się na skutek narastającej oporności mięśni szkieletowych i wątroby na insulinę, co początkowo prowadzi do kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu przez komórki trzustki (hyperinsulinemia), a następnie do wyczerpania się ich możliwości wydzielniczych. [9] W konsekwencji poziom glukozy we krwi jest stale podwyższony, co prowadzi do uszkodzenia wielu narządów i tkanek. [2]

Etiopatogeneza T2DM jest złożona. Rolę w jej powstaniu odgrywają zarówno **czynniki genetyczne**, jak i środowiskowe, a także różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i obwodowa insulinooporność. [2] Do tej pory nie ustalono genów odpowiedzialnych za rozwój T2DM. Stwierdzono jedynie, że za zachorowanie może odpowiadać dziedziczenie wielogenowe. Z kolei za zmniejszenie wrażliwości tkanek organizmu na insulinę (insulinooporność) odpowiada uwarunkowany genetycznie defekt receptora insulinowego oraz genów kodujących białka postreceptorowe.

Do **czynników środowiskowych** predysponujących do rozwoju T2DM należą przede wszystkim otyłość (zwłaszcza typu wisceralnego) i mała aktywność fizyczna. Ryzyko rozwoju T2DM zwiększa się wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała (*body mass index*; BMI) oraz stosunku obwodu talii i bioder (*waist-hip ratio*; WHR). Ponadto, u osób otyłych, w związku z nadprodukcją wolnych kwasów tłuszczowych przez trzewną tkankę tłuszczową, hamowany jest metabolizm glukozy, co skutkuje kompensacyjnym wydzielaniem insuliny przez komórki β . To z kolei doprowadza do wyczerpania rezerw komórek β i załamania metabolizmu glukozy. [2]

2.4. Diagnostyka

Na podstawie opracowanych przez ADA (*American Diabetes Association*) standardów, przyjętych również przez PTD (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne), rozpoznanie cukrzycy możliwe jest w przypadku:

- występowania u pacjenta objawów cukrzycy (polidypsja, poliuria, niewyjaśniona redukcja masy ciała) oraz stwierdzenia poziomu glukozy oznaczonego o dowolnej porze (glikemia przygodna) powyżej 200 mg/dl (11,1 mmol/l); lub
- dwukrotnego stwierdzenia poziomu glukozy w surowicy na czczo (8-14 godzin po spożyciu ostatniego posiłku) powyżej 126 mg/dl (7,0 mmol/l), lub
- dodatniego wyniku doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT), tzn. gdy glikemia 2 godziny po obciążeniu glukozą (2hPG) przekracza 200 mg/dl (11,1 mmol/l). [2, 3, 10]

Preferowaną metodą pomiaru glikemii jest jej oznaczenie w osoczu krwi żyłnej. Badanie OGTT jest wykonywane, jeśli wynik pomiaru glikemii przeprowadzonego jeden raz wyniesie 5,6–6,9 mmol/l

(100-125 mg/dl) oraz w sytuacji uzasadnionego podejrzenia nieprawidłowej tolerancji glukozy przy glikemii <5,6 mmol/ (100 mg/dl). [2]

Od 2010 r. w zaleceniach klinicznych ADA w celu rozpoznania cukrzycy dopuszcza się oznaczenie HbA1c, jednak pod warunkiem spełnienia standardów diagnostycznych (tj. pomiar metodą HPLC). Rozpoznanie cukrzycy następuje, gdy HbA1c > 6,5%. [2, 3] Jednak PTD nie zaleca stosowania oznaczenia HbA1c do diagnostyki cukrzycy z powodu braku wystarczającej standaryzacji metod laboratoryjnych w Polsce oraz nieustalenia wartości diagnostycznej HbA1c w rozpoznaniu cukrzycy dla polskiej populacji. [10] Kryteria rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wg PTD przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Kryteria rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wg PTD [10]

Oznaczenie	Glikemia przygodna	Glikemia na czczo ^a	Glikemia 2 godziny OGTT
Norma	x	3,3 – 5,5 mmol/l (70 - 99 mg/dl)	<7,8 mmol/l (<140 mg/dl)
Nieprawidłowa glikemia na czczo (IGF)	x	5,6 - 6,9 mmol/l (100 - 125 mg/dl)	x
Nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT)	x	x	7,8 - 11,1 mmol/l (140 - 199 mg/dl)
Cukrzyca ^c	≥11,1 mmol/l (≥200 mg/dl) ^b	7,0 mmol/l (≥126 mg/dl)	≥11,0 mmol/l (≥200 mg/dl)

a) stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej;

b) rozpoznanie cukrzycy, jeśli u chorego występują typowe objawy hiperglikemii (wzmoczone pragnienie, wielomocz, osłabienie, zmniejszenie masy ciała);

c) do rozpoznania cukrzycy konieczne jest stwierdzenie jednej z nieprawidłowości, przy czym dla glikemii na czczo, do rozpoznania cukrzycy wymagane jest 2-krotne potwierdzenie zaburzeń; przy uwzględnieniu ewentualnych czynników niezwiązanych z wykonywaniem badania (pora ostatnio spożytego posiłku, wysiłek fizyczny, pora dnia).

2.5. Przebieg choroby

T2DM rozpoczyna się zwykle okresem insulinooporności, której następstwem jest nadmierne kompensacyjne wydzielanie insuliny, które z jednej strony pozwala na utrzymanie prawidłowych wartości glikemii, ale z drugiej strony sprzyja rozwojowi powikłań naczyniowych. W tym okresie u większości chorych stosuje się leki doustne zwiększające wrażliwość tkanek na insulinę oraz dietę i modyfikację stylu życia. W miarę trwania choroby rezerwy wydzielnicze trzustki ulegają wyczerpaniu, co w konsekwencji doprowadza do bezwzględnej niedoboru insuliny i konieczności stosowania leków pobudzających jej uwalnianie, a następnie do rozpoczęcia insulinoterapii. [2]

Wspólną cechą wszystkich typów cukrzycy, w tym T2DM, jest utrzymująca się hyperglikemia, czyli podwyższony poziom glukozy we krwi. Manifestuje się on zazwyczaj poliurią, polidypsją, ogólnym osłabieniem, sennością, a czasem spadkiem wagi ciała, kwasicą ketonową, większą skłonnością do zakażeń oraz gorszym gojeniem się ran. W przebiegu cukrzycy, zwłaszcza nieprawidłowo leczonej lub nieleczonej, dochodzi do rozwoju powikłań, które dzieli się na wczesne, zwane również ostrymi, oraz o charakterze przewlekłym. [2]

2.5.1. Powikłania ostre

Utrzymywanie się znacznie podwyższonych wartości glikemii prowadzi w krótkim czasie do rozwoju ostrych powikłań cukrzycy. Wśród ostrych powikłań cukrzycy wyróżnia się:

- kwasicę i śpiączkę ketonową,
- zespół hiperglikemiczno-hipersomalny,
- kwasicę mleczanową [2]
- hipoglikemię polekową

Do wystąpienia **kwasicy i śpiączki ketonowej** dochodzi w sytuacji nagłego i znacznego niedoboru insuliny. Cechą charakterystyczną są ciała ketonowe obecne w surowicy i moczu oraz nadmierne wytwarzanie glukozy w wątrobie. Skutkuje to hiperglikemią, utratą glukozy z moczem, diurezą osmotyczną, odwodnieniem, zaburzeniami elektrolitowymi i kwasicą metaboliczną. **Zespół hiperglikemiczno-hipersomalny (ZHH)** przejawia się zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, a także dysfunkcjami przemiany węglowodanowej, tłuszczowej i białkowej, których przyczyną jest nagły niedobór insuliny. ZHH dotyczy najczęściej osób z T2DM przy zachowanym resztkowym wydzielaniu insuliny. Przy ZHH dochodzi do hiperglikemii i odwodnienia, a osmolalność osocza wzrasta. Z kolei kwasica mleczanowa rozwija się przy beztlenowej przemianie glukozy. Stężenie kwasu mlekowego wynosi >5 mmol/l.

Ponadto, u chorych przyjmujących terapię hipoglikemizującą może dochodzić do wystąpienia **epizodów hipoglikemii**, co najczęściej jest spowodowane nieadekwatnym dawkowaniem leków. Hipoglikemia polekowa to stan zmniejszenia glikemii do wartości $<3,0$ mmol/l (55 mg/dl). Najczęstszymi objawami są nudności, ból głowy, poty, kołatanie serca, drżenia, głód oraz objawy neuroglikopenii. Epizody hipoglikemii mogą również wystąpić w wyniku okresowego zmniejszenia endogennego uwalniania glukozy lub zwiększonej insulino-wrażliwości (np. po drastycznym obniżeniu masy ciała). Hipoglikemię dzieli się ze względu na stopień nasilenia objawów na:

- łagodną, kiedy chory sam potrafi przeciwdziałać objawom,
- umiarkowaną, kiedy chory wymaga pomocy drugiej osoby,
- ciężką, z utratą przytomności, wymagającą hospitalizacji. [2]

Wyniki badań obserwacyjnych przeprowadzonych na dużych liczebnie grupach chorych wykazały, iż ciężkie hipoglikemie nie tylko w znaczący sposób obniżają jakość życia pacjentów, lecz także zwiększają ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym również przedwczesnego zgonu, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonu związanego z zaburzeniem rytmu serca. [11, 12] Również epizody o niższym nasileniu stanowią znaczący problem kliniczny. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii łagodnej i umiarkowanej u chorych przyjmujących terapię przeciwcukrzycową jest wysokie i waha się od 24-60%. [13] Zdarzenia te mogą wystąpić o dowolnej porze dnia zaburzając codzienne funkcjonowanie i zwiększając obawy przed wystąpieniem powtórnych epizodów. Wyniki obserwacji ponad dwóch tysięcy chorych na cukrzycę wskazują, iż wystąpienie epizodów nocnych hipoglikemii w szczególny sposób zwiększa niepokój pacjenta i

stanowi czynnik ograniczający prawidłowe funkcjonowanie w sferze emocjonalnej i społecznej, odpowiednio u 64% oraz 44% chorych. [13]

Epizody hipoglikemii stanowią bezpośrednią konsekwencję leczenia przeciwcukrzycowego, stąd obawa przed ich ponownym wystąpieniem stanowi istotny czynnik redukujący adherencję pacjentów w stosunku do zalecanej terapii, przez co ogranicza jej skuteczność i obniża prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanych celów terapeutycznych. Zaobserwowano, iż pacjenci doświadczający hipoglikemii wykazują tendencję do redukcji dawek insuliny przed snem w obawie przed wystąpieniem nocnych epizodów niedocukrzeń. [14] Właściwa kontrola glikemii u pacjenta wymaga więc kompromisu pomiędzy skutecznością terapii oraz jej bezpieczeństwem. W międzynarodowym badaniu ankietowym 72% lekarzy pierwszego kontaktu oraz 79% diabetologów zadeklarowało stosowanie mniej agresywnych schematów leczenia o niższej skuteczności ze względu na obawy przed wystąpieniem hipoglikemii. [15]

2.5.2. Powikłania przewlekłe

Długotrwałe utrzymywanie się podwyższonej glikemii (nawet nieznacznie powyżej wartości prawidłowych) jest czynnikiem ryzyka wystąpienia przewlekłych powikłań cukrzycy pod postacią schorzeń mikro- i makronaczyniowych. Zmiany mikronaczyniowe dotyczyć mogą praktycznie każdego narządu, ale z klinicznego punktu widzenia istotne są:

- retinopatia,
- nefropatia,
- neuropatia. [16]

Na rozwój **retinopatii** wpływają hiperglikemia i nadciśnienie tętnicze, a także procesy, które prowadzą do rozwoju stresu oksydacyjnego i nadmiernej produkcji czynników wzrostowych. Wg WHO wyróżnia się retinopatię: nieproliferacyjną z lub bez makulopatii, przedproliferacyjną oraz proliferacyjną z lub bez powikłań. Wśród innych powikłań ocznych wymienia się: porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia refrakcji, zaćmę oraz jaskrę wtórną, krwotoczną. [2]

Hiperglikemia prowadzi również do **postępującej choroby nerek**. Zwiększając przepływ krwi, powoduje, że w kłębuszkach i w naczyniach krwionośnych nerek gromadzą się różne substancje (np. sorbitol), a także wpływa na wytwarzanie się wielu substancji aktywnych. Czynniki te powodują zaburzenie czynności nefronów oraz wywołują ich zapalenie. Początkowo rezultatem zaburzeń jest białkomocz, a następnie dochodzi do stwardnienia kłębuszków włóknienia miększego nerek i rozwoju ich niewydolności. Mikroalbuminuria (niewielkie ilości albuminy w moczu) jest pierwszym objawem cukrzycowego uszkodzenia nerek. [17]

Neuropatia jest natomiast najczęstszym przewlekłym powikłaniem cukrzycy. Na skutek czynników metabolicznych (hiperglikemii, stresu oksydacyjnego, niedoboru czynnika wzrostowego nerwów i jego receptora oraz innych czynników troficznych), naczyniowych (zmian reologicznych, miażdżycy, zmian

w naczyniach odżywczych nerwów) oraz genetycznych dochodzi do pogarszania czynności włókien nerwowych. Wskazuje się na uogólnione symetryczne polineuropatie oraz ogniskowe i wielogniskowe neuropatie. Ze względu na obraz kliniczny wyróżniamy: przewlekłe neuropatie bólowe oraz neuropatie autonomiczne (układu krążenia, przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, narządu wzroku, zaburzenia potliwości, smaku i wydzielania wewnętrznego). Konsekwencją zmian o charakterze neuropatycznym jest również zespół stopy cukrzycowej. [2]

Z kolei do powikłań o charakterze makronaczyniowym zaliczane są: choroba niedokrwienna serca, udar mózgu, niedokrwienie kończyn dolnych i nadciśnienie tętnicze. Pacjenci z T2DM, u których wystąpiła mikroalbuminuria, są obciążeni wyższym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Cukrzyca z powodu insulinooporności oraz dyslipidemii aterogennej przyspiesza rozwój miażdżycy i jest jej niezależnym czynnikiem ryzyka. [2]

Inne przewlekłe powikłania cukrzycy to: zmiany skórne (np. zmiany zanikowe skóry, pęcherzyca cukrzycowa), stawowe (np. zespół ograniczonej ruchomości stawów), kostne (np. osteopenia i osteoporoza) psychologiczne i psychiczne. [2]

W badaniach randomizowanych wykazano, że prawidłowa kontrola metaboliczna cukrzycy zmniejsza ryzyko rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy. W badaniu UKPDS, u chorych z T2DM w grupie z wyższymi wartościami HbA1c, częściej występowały powikłania mikronaczyniowe, a w obserwacyjnej analizie danych z tego badania (*post-hoc*) wykazano, że wraz ze wzrostem poziomu HbA1c o 1 punkt procentowy istotnie statystycznie rośnie ryzyko zawału serca, udaru mózgu i powikłań sercowo-naczyniowych ogółem. [16]

2.6. Rokowanie

Na rokowanie w T2DM mają wpływ przede wszystkim powikłania sercowo-naczyniowe, których ryzyko wystąpienia wzrasta wraz ze wzrostem poziomu HbA1c. W badaniu UKPDS wykazano, że obniżenie poziomu HbA1c o 1 punkt procentowy powoduje zmniejszenie ryzyka zawału serca o 14%, udaru mózgu o 12%, a także zgonu z powodu choroby tętnic obwodowych o 43%. [2, 18]

2.7. Leczenie

Leczenie cukrzycy ukierunkowane jest na wyrównanie poziomu glikemii za pomocą diety, modyfikacji stylu życia, doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz insuliny. Stosowanie leków obniżających poziom glikemii (doustnych lub insuliny) zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Ryzyko to w przypadku stosowania leków doustnych jest stosunkowo niewielkie, natomiast znacznie rośnie u pacjentów stosujących insulinę. [2]

2.7.1. Cele terapeutyczne w cukrzycy

Celem terapeutycznym w leczeniu cukrzycy jest wyrównanie poziomu glikemii do wartości docelowych (Tabela 2), co sprzyja zmniejszeniu ryzyka rozwoju zarówno wczesnych, jak również przewlekłych powikłań cukrzycy. [10] Zaleca się indywidualizowanie intensywności leczenia hipoglikemizującego (wartości docelowe glikemii oraz czas ich osiągnięcia). Należy tutaj uwzględnić stopień ryzyka hipoglikemii, stopień edukacji pacjenta oraz stosunek korzyści i ryzyka uzyskania wartości docelowych. W szczególnych sytuacjach (np. w starszym wieku lub przy obecności zaawansowanych powikłań) wartości docelowe należy osiągać stopniowo, w ciągu kilku miesięcy. U osób starszych, (>70 roku życia), u których dodatkowo występują schorzenia towarzyszące, kryteria wyrównania winny być złagodzone do stopnia, który nie pogorszy jakości życia pacjenta. [10] Nie należy zmniejszać glikemii gwałtownie, ze względu na wzrost ryzyka hipoglikemii oraz ryzyko przejściowej progresji powikłań mikroangiopatycznych (przede wszystkim retinopatii). [2]

Podstawową zasadą współczesnego leczenia cukrzycy jest postępowanie wieloczynnikowe mające na celu modyfikację stylu życia oraz diety, terapię nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych, redukcję masy ciała i pomoc w rzuceniu palenia. Istotne jest również leczenie powikłań cukrzycowych (laseroterapia, zapobieganie i leczenie nefropatii). [2, 3, 10, 19] Badania wskazują również, iż stosowanie statyn zmniejsza ryzyko wystąpienia zawału serca oraz udaru mózgu, nawet u pacjentów z wyjściowo prawidłowym poziomem cholesterolu. [19]

Tabela 2.
Kryteria kontroli glikemii i stopnia jej wyrównania

	WYTYCZNE ADA [3]	WYTYCZNE ACE/AACE [20, 21]	WYTYCZNE IDF [22]	WYTYCZNE PTD [10]
HbA1c	<7% ^{1,2}	≤ 6,5%	<7%	≤7% ^{2,3}
FPG	70-130 mg/dl (3,9-7,2 mmol/l)	<110 mg/dl (<6,1 mmol/l)	115 mg/dl (6,5 mmol/l)	Nie określono
PPG	<180 mg/dl (<10 mmol/l)	<140 mg/dl (<7,8 mmol/l)	9,0 mmol/l (160 mg/dl)	Nie określono

1) u indywidualnych pacjentów zaleca się dążenie do poziomu <6,5%, o ile jest to możliwe bez istotnego zwiększenia częstości hipoglikemii;
2) u pacjentów z poważnymi hipoglikemiami w wywiadzie, powikłaniami mikro- i makronaczyniowym, u osób starszych i z krótką oczekiwaną długością życia, chorobami współtowarzyszącymi oraz długotrwałą cukrzycą zaleca się dążenie do poziomu ≤8%;
3) u chorych z krótkotrwałą cukrzycą należy dążyć do poziomu ≤6,5%.

2.7.2. Ogólne zasady postępowania farmakologicznego w cukrzycy

Leczenie T2DM polega na kontroli gospodarki węglowodanowej w celu zapobiegnięcia przewlekłym powikłaniom oraz leczeniu wszystkich zaburzeń towarzyszących. Próby wyrównania glikemii rozpoczyna się od modyfikacji diety i stylu życia, następnie wdraża się doustne leki hipoglikemizujące. Istnieje kilka modeli podawania doustnych leków przeciwcukrzycowych. Zwykle zaczyna się od monoterapii, a preferowaną opcję stanowi metformina. W przypadku nietolerancji metforminy możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub niektórych inhibitorów DPP-4 (zgodnie z rejestracją umożliwiającą stosowanie danego preparatu w monoterapii); w takiej sytuacji inhibitory DPP-4 powinny być preferowane u osób z otyłością, dużym ryzykiem związanym z występowaniem

niedocukrzeń i nieprawidłową czynnością nerek. [10] W przypadku braku dobrego wyrównania glikemii dołączany jest drugi, a czasem również trzeci lek doustny z innej grupy niż dotychczas stosowane. Terapia trzema lekami nie może jednak opóźnić uzasadnionego włączenia insulinoaterapii. [10] Insulinoaterapię rozpoczyna się w przypadku wtórnej nieskuteczności leków doustnych (wyczerpanie się rezerw wydzielniczych komórek trzustki) lub przeciwwskazań do ich stosowania. Bezwzględny wskazaniem do rozpoczęcia insulinoaterapii w noworozpoznanej cukrzycy jest glikemia na czczo $>16,7$ mmol/l oraz obecność powikłań cukrzycy. Insulinę powinno się włączyć ponadto u kobiet w ciąży, w przypadku cukrzycy typu LADA, cukrzycy związanej z mukowiscydozą niezależnie od poziomu glikemii oraz w T2DM po nieskutecznej terapii lekami doustnymi (HbA1c $>7\%$). W cukrzycy typu 2 istnieje kilka różnych schematów insulinoaterapii. [2, 10]

2.7.3. Modele insulinoaterapii

Insulinoaterapia zmierza do odwzorowania naturalnego dobowego rytmu wydzielania insuliny u ludzi zdrowych, u których w okresach międzyposiłkowych uwalniane są niewielkie dawki insuliny, natomiast w trakcie posiłków ma miejsce dodatkowy szybki wzrost poziomu insuliny w odpowiedzi na bodziec pokarmowy. Stały poziom insuliny między posiłkami zapewniają tzw. insuliny bazalne, charakteryzujące się powolnym wchłanianiem z miejsca wstrzyknięcia i długim czasem działania. Wyróżnia się wśród nich insuliny długodziałające np. insulina ultralente¹, insuliny o pośrednim czasie działania (insulina NPH) oraz długodziałające analogi insulin ludzkich. Natomiast okołoposiłkowy wyrzut insuliny uzyskuje się dzięki insulinom krótkodziałającym, które podawane są na około 30 min przed spożyciem posiłku lub za pomocą szybko działających analogów insuliny stosowanych tuż przed lub w trakcie posiłku. Dostępne są również mieszanki insulinowe, które w swym składzie (w jednym podajniku) zawierają insulinę krótkodziałającą (lub szybko działający analog) oraz insulinę izofanową. [2]

Obecnie, we wszystkich modelach terapii, insulinę w T2DM zalecana jest metformina, pod warunkiem braku przeciwwskazań do jej stosowania. W zależności od wzajemnej kombinacji poszczególnych typów insuliny można uzyskać różne modele insulinoaterapii, dostosowane do zapotrzebowania:

Insulinoaterapia prosta

Obejmuje skojarzone leczenie insuliną bazalną i lekami doustnymi (OAD). Insulinę bazalną podaje się raz dziennie, w przypadku hiperglikemii porannej – wieczorem, zaś w przypadku normoglikemii rano - na czczo, natomiast w ciągu dnia pacjent przyjmuje leki doustne. [10] Jako insulinę bazalną w polskich warunkach można zastosować insulinę NPH lub LAA (długodziałający analog). Schemat ten wdrażany jest w przypadku nieskuteczności leków doustnych i traktowany bywa jako łagodne przejście od terapii doustnej do insulinoaterapii. Początkowa dawka wynosi 0,2 j./kg. Wyrównanie

¹ w Polsce niedostępna

glikemii jest weryfikowane w ciągu 10–14 dni, a dawka jest zwiększana o 4–8 j. W przypadku, gdy dawka insuliny przekracza 40 j./dobę, zalecane jest rozpoczęcie insulinoterapii złożonej. [2]

Insulinoterapia złożona

Zwykle po jakimś czasie możliwość skutecznego stosowania schematu prostego ulega wyczerpaniu, co wymusza zmianę terapii na schemat oparty na mieszankach insulinowych (2 lub 3 wstrzyknięcia) lub zastosowanie intensywnej insulinoterapii.

1. Mieszanki insulinowe (MIX) – stosowane często w terapii T2DM - mają dwa szczyty działania. Pierwszy spowodowany składową krótkodziałającą, drugi składową o pośrednim czasie działania. Ze względu na czas działania (10-16 godzin) wymagają małej liczby wstrzyknięć (najczęściej dwóch), ale nie zapewniają zwykle pełnej kontroli glikemii. Znajdują zastosowanie głównie u osób starszych i mniej sprawnych, u których pełne wyrównania metaboliczne są bardzo trudne z uwagi na trudności w częstym pomiarze glikemii oraz dostosowywaniu dawek insuliny do aktualnego poziomu glikemii. [2]
2. Leczenie „intensyfikowane” jest to modyfikacja stosowania mieszanek insulinowych, co pozwala na zmiany pory posiłku popołudniowego. Jest zalecane także w przypadku, gdy dobowe zapotrzebowanie na insulinę wynosi >80 j. Polega na dodatkowym podaniu insuliny szybko- lub krótkodziałającej przed południowym posiłkiem. [2]
3. Intensywna insulinoterapia (IIT) jest podstawowym sposobem leczenia cukrzycy typu 1, ale stosuje się ją również w zaawansowanej T2DM. W schemacie tym podaje się insulinę o działaniu przedłużonym lub analog długodziałający raz lub dwa razy na dobę, co zapewnia stały podstawowy poziom insuliny między posiłkami. W porze głównych posiłków pacjent otrzymuje natomiast krótkodziałającą insulinę lub szybko działający analog. Schemat ten naśladuje dobowy, fizjologiczny rytm wydzielania insuliny. [2]
4. Intensywna insulinoterapia czynnościowa to modyfikacja powyższego modelu w zależności od pory i składu posiłku czy też wysiłku fizycznego i jego intensywności. Wymaga współpracy ze strony pacjenta, ponieważ to on ustala czas podania i dawkę insuliny. [2]

Zasadą postępowania terapeutycznego w cukrzycy obecnie jest nie tylko kontrola gospodarki węglowodanowej, ale również leczenie wszystkich zaburzeń towarzyszących, takich jak: zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze i inne choroby układu krążenia. Wymagane jest także zmniejszenie masy ciała (w przypadku nadwagi lub otyłości) oraz wprowadzenie modyfikacji stylu życia poprzez zwiększenie aktywności fizycznej i wprowadzenie właściwej diety. Te wieloczynnikowe działania mają na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań. [2]

3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO W LECZENIU CUKRZYCY TYPU 2

W celu ustalenia aktualnie obowiązujących i zalecanych schematów postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów z T2DM przeprowadzono przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej oraz stron towarzystw naukowych zajmujących się tematyką diabetologiczną. Do analizy wytycznych zakwalifikowano dokumenty, w których zawarte zalecenia odzwierciedlają aktualny stan wiedzy w zakresie dostępnych na rynku alternatyw terapeutycznych (publikowane od 2009 r.). Przy analizie wytycznych pod uwagę brane były zalecenia opracowywane przez organizacje działające na skalę globalną oraz wytyczne polskie, opracowane przez PTD. Nie analizowano zaleceń formułowanych na szczeblach lokalnych (m.in. wytyczne publikowane przez szpitale lub inne lokalne towarzystwa).

Łącznie zidentyfikowanych zostało **11 dokumentów** zbierających zalecenia postępowania opublikowane przez **10 towarzystw**, w tym **1 opracowanie dotyczące polskich standardów postępowania** w terapii cukrzycy. Wykaz włączonych do analizy dokumentów przedstawiono poniżej (Tabela 3).

Tabela 3.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w cukrzycy

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
PTD (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne)	Wytyczne postępowania w terapii T2DM	2014	[10]
ACE/AACE (American Colege of Endocrinology American Association of Clinical Endocrinologists)	Wytyczne postępowania w terapii T2DM	2009 (2011)	[20, 21]
ADA (American Diabetes Association)	Wytyczne postępowania w T2DM	2012	[23]
ADA/EASD (American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes)	Wytyczne postępowania i zapobiegania hiperglikemii w T2DM	2012	[24]
CDA (Canadian Diabetes Association)	Wytyczne postępowania w T2DM	2013	[25]
IDF (International Diabetes Federation)	Wytyczne postępowania w T2DM	2012	[22]
	Wytyczne postępowania w T2DM w leczeniu osób starszych	2013	[26]
IDF/ISPAD (International Diabetes Federation/ International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes)	Wytyczne postępowania w T2DM w dzieciństwie i wieku młodzieńczym	2011	[27]
NICE (National Institute for Clinical Excellence)	Wytyczne postępowania w terapii T2DM	2009 (2014)	[28]

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	Wytyczne postępowania w T2DM	2010	[29]

Głównym celem terapeutycznym w leczeniu T2DM jest redukcja ryzyka i/lub stopnia nasilenia oddalonych w czasie (tzw. późnych) powikłań cukrzycowych, do czego dąży się poprzez systematyczną kontrolę metaboliczną pacjenta. Stopień skutecznych kontroli metabolicznych determinowany jest wieloczynnikowo, zależy między innymi od zaawansowania choroby warunkującego intensyfikację leczenia. W zależności od wyjściowego obciążenia chorobą pacjent włączany jest do terapii na różnych etapach algorytmu postępowania terapeutycznego. Leczenie cukrzycy ma zatem charakter wysoce zindywidualizowany i wymaga podejścia wielospecjalistycznego.

W analizie wytycznych skupiono się na ustaleniu obowiązujących ścieżek terapeutycznych w T2DM, a także określeniu warunków przełączania pacjenta pomiędzy poszczególnymi szczeblami algorytmu postępowania leczniczego. Z uwagi na zbieżny charakter zaleceń formułowanych przez poszczególne towarzystwa przy opisie uwzględniono podział na standardy postępowania w Polsce i na świecie.

3.1. Wytyczne praktyki klinicznej w Polsce

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne cyklicznie wydaje zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne. Najnowsza edycja wytycznych opublikowana została w 2014 r.

Ponieważ T2DM ma charakter progresywny sposób postępowania z pacjentem, a tym samym intensyfikacja leczenia, zależą od stopnia zaawansowania choroby. Zgodnie z zaleceniami PTD początkowym etapem leczenia T2DM jest modyfikacja stylu życia, polegająca na zmianie nawyków żywieniowych oraz zwiększeniu aktywności fizycznej.

Od chwili rozpoznania T2DM istnieją wskazania do rozpoczęcia terapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD). Nieinsulinową terapię farmakologiczną rozpoczyna się od stosowania monoterapii OAD. Lekiem z wyboru, rekomendowanym przed PTG, jest metformina, a w razie jej nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania, rozważyć można pochodne sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, inhibitorów kotransporteru sodowo-glukozowego SGLT-2 lub pioglitazonu. Gdy skuteczność monoterapii OAD ulega wyczerpaniu (wartości HbA1c zaczynają przekraczać docelową wartość progową), w kolejnym kroku rozważyć można intensyfikację leczenia poprzez wdrożenie doustnej terapii skojarzonej: dwulekowej lub trójlekowej - zawsze z zastosowaniem metforminy i jednego/dwóch leków o innych mechanizmach działania.

Etap intensyfikacji leczenia poprzez wdrożenie doustnej terapii kombinacyjnej może zostać pominięty, szczególnie w przypadku braku osiągania normoglikemii (kilkukrotne potwierdzenie utrzymującego się

stanu hiperglikemii). Zgodnie z rekomendacjami PTD pacjent może od razu zostać zakwalifikowany do rozpoczęcia insulinoterapii. W pierwszym kroku stosuje się insulinę bazalną o przedłużonym działaniu (ludzką lub analog insuliny) podawaną raz na dobę w połączeniu z OAD (preferencyjnie metformina). Polskie wytyczne nie wyodrębniają opcji preferowanej spośród preparatów ludzkich insulin oraz analogów długo działających. W przypadku trudności z osiągnięciem normoglikemii rekomendowanym postępowaniem jest zwiększenie częstotliwości dawkowania insulin bazalnych (do dwóch razy na dobę) lub włączenie mieszanek insulinowych (ludzkich lub analogów). W kolejnym kroku intensyfikacji leczenia do schematu insulina bazalna + OAD dodawana jest insulina krótko działająca. W pierwszym etapie rozważa się dodanie insuliny krótko działającej w porze obiadowej, przy dalszym braku kontroli glikemicznej rozważyć należy model wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (intensywna insulinoterapia).

W wybranych przypadkach, kiedy wdrożenie insuliny było zbyt długo odwlekane, etap stosowania insuliny bazalnej w połączeniu z OAD może zostać pominięty i pacjent kwalifikowany jest od razu do terapii mieszanymi insulinowymi lub alternatywnie do intensywnej insulinoterapii.

W T2DM cele leczenia ustala się indywidualnie, w zależności od stopnia zaawansowania choroby i czasu jej trwania, wieku pacjenta oraz współistniejących powikłań. Kryterium ogólne wyrównania gospodarki węglowodanowej ustalono na poziomie $HbA1c \leq 7\%$. Z kolei, u dzieci i młodzieży oraz w przypadku krótkotrwałej cukrzycy leczenie powinno prowadzić do obniżenia poziomu $HbA1c$ do wartości $\leq 6,5\%$. W przypadku osób starszych, w wieku powyżej 70 lat z wieloletnią cukrzycą i licznymi powikłaniami, zaleca się dążenie do poziomu $HbA1c \leq 8\%$. Jeżeli u chorego na cukrzycę w wieku powyżej 65 lat przewiduje się przeżycie dłuższe niż 10 lat, realizując ogólne cele leczenia, należy dążyć do stopniowego wyrównania cukrzycy, przyjmując jako docelową wartość $\leq 7\%$.

3.2. Wytyczne praktyki klinicznej na świecie

Analizę wytycznych praktyki klinicznej na świecie przeprowadzono w oparciu o 10 dokumentów opracowanych i opublikowanych przez najważniejsze towarzystwa naukowe działające za granicą. Wśród nich dwa dokumenty wydane zostały przez organizacje sporządzające zalecenia dla różnych jednostek chorobowych (NICE oraz SIGN), pozostałe to towarzystwa zajmujące się tematyką z dziedziny diabetologii lub endokrynologii (ADA, ACE/AACE, CDA, EASD, IDF, ISPAD).

Zgodnie z algorytmem postępowania w T2DM u wszystkich pacjentów rekomenduje się bezwzględnie modyfikację stylu życia z uwzględnieniem zmian nawyków żywieniowych oraz wzmożenie aktywności ruchowej. Rozpoznanie T2DM stanowi podstawę do rozważenia rozpoczęcia postępowania farmakologicznego (NICE, SIGN, ACE/AACE, CDA, ADA/EASD, IDF/ISPAD). Leczenie farmakologiczne rozpoczyna się od stosowania OAD. Wszystkie wytyczne, jako opcję pierwszego wyboru, wskazują metforminę. Alternatywę dla niej, w przypadku braku tolerancji lub obecności przeciwwskazań do jej zastosowania, stanowią pochodne sulfonilomocznika - DPP-4/GLP-1 lub tiazolidinediony (NICE, SIGN, ACE/AACE, ADA/EASD, IDF/ISPAD). Brak właściwej kontroli glikemicznej przy zastosowaniu monoterapii OAD stanowi podstawę do zintensyfikowania leczenia

poprzez dodanie do metforminy drugiego leku o innym mechanizmie działania. Terapię dwulekową można w kolejnym rzucie wzmocnić poprzez dodanie trzeciego leku (IDF, ACE/AACE, ADA, NICE). Alternatywę dla postępowania dwulekowego i/lub trójlekowego, szczególnie przy ciągłym braku kontroli glikemicznej objawiającej się hiperglikemiami i/lub znacznie podniesionym poziomem glukozy w surowicy krwi (CDA, IDF/ISPAD oraz ADA/EASD), stanowi insulinoterapia. Początkowo inicjowana jest insulinoterapia prosta, polegająca na dodaniu do dotychczas stosowanych OAD insuliny bazalnej (NICE, SIGN, ADA/EASD, IDF/ISPAD). W wyborze rodzaju insuliny bazalnej wytyczne ASD/EASD nie preferują żadnej z dostępnych opcji, z kolei ACE/AACE oraz CDA zalecają zastawowanie LAA (IIIGlar, IDet) zamiast NPH w inicjacji insulinoterapii, natomiast IDF/ISPAD zaleca stosowanie IGlar. Z kolei NICE oraz SIGN rekomendują w pierwszej kolejności rozpoczęcie terapii od insuliny ludzkiej (NPH), natomiast długo działające analogi insuliny wskazują jako alternatywę w wybranych sytuacjach klinicznych. SIGN włączenie LAA (insulinę glargine lub insulinę detemir) uważa za zasadne w przypadku istnienia podwyższonego ryzyka hipoglikemii. W dokumencie NICE wskazano, że stosowanie LAA należy rozważyć u pacjentów, którzy nie są w stanie samodzielnie wykonywać zastrzyków systemem do podania NPH, dla których zmiana terapii na LAA pozwoli na zmniejszenie liczby wstrzyknięć. Według NICE LAA stanowią również alternatywę dla pacjentów, u których dochodzi do częstych objawowych hipoglikemii. Terapię LAA można włączyć również po niepowodzeniu insuliny NPH (brak właściwej redukcji HbA1c, pojawiające się hipoglikemie).

Alternatywę dla insuliny bazalnej stosowanych w połączeniu z OAD stanowią mieszanki insulinowe (ACE/AACE, NICE, IDF). Mieszanki insulinowe (ludzkie lub zawierające analogi insuliny ludzkiej) należy rozważyć przede wszystkim, gdy wartość HbA1c wynosi $\geq 9,0\%$ (NICE). Mieszanki insulinowe mogą być również włączone na drodze intensyfikacji leczenia (kolejny krok w algorytmie postępowania), kiedy terapia insuliną bazalną (NPH lub LAA) w połączeniu z OAD przestała zapewniać właściwą kontrolę glikemiczną. W tym schemacie terapeutycznym stanowią one alternatywę dla następnego poziomu intensyfikacji insulinoterapii, którym jest dodanie do insuliny bazalnej insuliny w bolusie (ACE/AACE, CDA, NICE, SIGN, IDF/ISPAD, ADA). Terapia insuliną bazalną w połączeniu z insuliną posiłkową (z lub bez OAD) składa się na insulinoterapię intensywną.

Wszystkie wytyczne podkreślają, że cele terapeutyczne w przypadku T2DM powinny być ustalane indywidualnie. Wg wytycznych ADA ogólnym celem leczenia jest dążenie do wyrównania cukrzycy i osiągnięcia poziomu HbA1c poniżej 7% i poziomu FPG w zakresie 3,9-7,2 mmol/L. U indywidualnych pacjentów zaleca się dążenie do poziomu $<6,5\%$, o ile nie wiąże się to z istotnym zwiększeniem częstości hipoglikemii (ADA, CDA). U osób z poważnymi hipoglikemiami w wywiadzie, licznymi powikłaniami oraz krótką oczekiwaną długością życia zalecany docelowy poziom HbA1c jest wyższy i wynosi $<8\%$. Podobne zalecenia odnośnie do docelowego poziomu HbA1c znajdują się w pozostałych wytycznych (CDA, IDF, SIGN). Z kolei NICE oraz ACE/AACE rekomendują określenie docelowego poziomu HbA1c na poziomie $<6,5\%$.

3.3. Podsumowanie

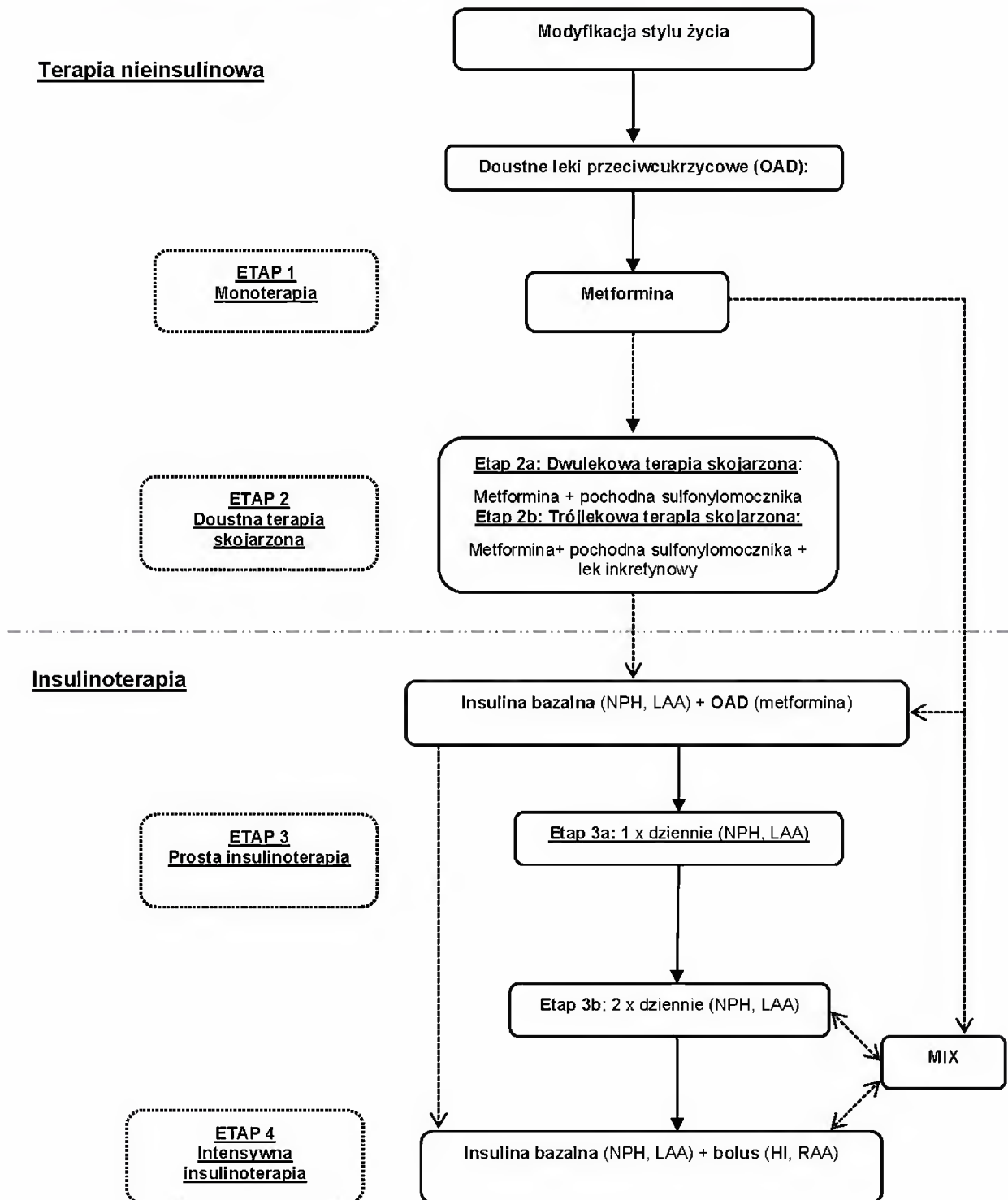
Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz zagranicznych towarzystw naukowych rekomendowanym postępowaniem terapeutycznym w **T2DM** jest:

- a. Modyfikacja stylu życia na każdym etapie postępowania farmakologicznego,
- b. Rozpoczęcie terapii farmakologicznej od podania OAD w monoterapii (preferencyjnie metforminy) z możliwością intensyfikacji terapii poprzez wprowadzenie terapii skojarzonej metforminy z lekiem o innym mechanizmie działania,
- c. Rozpoczęcie insulinoterapii, gdy terapia OAD przestaje zapewniać właściwą kontrolę:
 - i. W pierwszym etapie na drodze dodawania do OAD insuliny bazalnej - tj. NPH lub LAA, które przez większość wytycznych traktowane są jako preparaty opcjonalne (brak preferencji), natomiast NICE i SIGN preferują rozpoczynanie terapii od NPH, rezerwując LAA dla wybranych subpopulacji (wysokie ryzyko hipoglikemii, brak kontroli glikemii podczas terapii NPH, konieczność podania NPH 2 razy na dobę).
 - ii. Alternatywnie poprzez zastosowanie mieszanek insulinowych.
 - iii. W kolejnym etapie na drodze dodania do insuliny bazalnej insuliny posiłkowej (krótko działającej insuliny ludzkiej lub szybko działającego analogu insuliny ludzkiej). Jeżeli mieszanki nie były wcześniej stosowane, mogą stanowić alternatywę do schematu insulina bazalna + insulina posiłkowa po niepowodzeniu schematu insulina bazalna + OAD.

Cele terapeutyczne ustala się indywidualnie, w zależności od stopnia zaawansowania choroby i czasu jej trwania, wieku pacjenta oraz współistniejących powikłań. Należy dążyć do osiągnięcia jak najniższego poziomu HbA1c bez istotnego zwiększenia częstości hipoglikemii i obniżenia jakości życia chorego.

Schemat postępowania w T2DM przedstawiony został na rysunku poniżej (Rysunek 1)

Rysunek 1. Schemat postępowania terapeutycznego w T2DM (opracowanie własne na podstawie wytycznych praktyki klinicznej)



4. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA W POLSCE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



5. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI

5.1. Insuliny

5.1.1. Insulina glargine

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy: insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, produkty długodziałające (ATC: A10AE04). [31, 32]

Mechanizm działania: podstawowe działanie IGLar 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 oraz proteolizę i nasila syntezę białek. IGLar rozpuszcza się całkowicie w kwaśnym pH roztworu do iniekcji. Po podaniu do tkanki podskórnej kwaśny roztwór jest neutralizowany, co prowadzi do powstania mikroprecypitatu, z którego uwalniane są w sposób ciągły małe ilości IGLar, co zapewnia przedłużone działanie leku i utrzymanie jego stężenia w surowicy krwi na stałym, przewidywalnym poziomie. IGLar jest metabolizowana do 2 aktywnych metabolitów: M1 i M2. [31, 32]

Wskazania do stosowania: wskazanie rejestracyjne IGLar obejmuje leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych.

Dawkowanie i sposób podania: IGLar wstrzykuje się podskórnie, raz na dobę, zawsze o tej samej porze. Dawkowanie należy ustalić indywidualnie. U pacjentów z T2DM insulinę glargine można stosować w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. [31, 32]

Przeciwwskazania: zgodnie z ChPL do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych. [31]

Działania niepożądane: najczęstszym ($\geq 1/10$) działaniem niepożądanym występującym w leczeniu IGLar jest hipoglikemia. Do częstych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) działań niepożądanych należy lipohypertrofia oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia. [31]

Rejestracja: pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie całej Unii Europejskiej IGLar uzyskała w dniu 9 czerwca 2000 roku, po raz ostatni zostało ono przedłużone dnia 9 czerwca 2010 roku. Na terenie Stanów Zjednoczonych zarejestrowano IGLar w dniu 20 kwietnia 2000 roku. [31, 32]

Status refundacyjny: insulina glargine (Lantus) znajduje się w wykazie leków refundowanych w Polsce. IGLar jest finansowana u chorych z T2DM leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy, u których stwierdza się poziom HbA1c $\geq 8\%$ lub też nawracające epizody ciężkiej albo

nocnej hipoglikemii. Dodatkowo, lek ten jest refundowany w cukrzycy typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci od 2. roku życia. [33]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Lantus, Optisulin) [34]

5.1.2. Insulina detemir

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy: insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, produkty długodziałające (ATC: A10AE05). [35]

Mechanizm działania: IDet jest rozpuszczalnym, długodziałającym analogiem insuliny, stosowanym jako insulina bazalna. Podstawowe działanie IDet polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi poprzez wiązanie się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych. Ułatwia to wychwyt glukozy oraz jednocześnie hamuje uwalnianie glukozy z wątroby. [35, 36]

Wskazania do stosowania: wskazanie rejestracyjne IDet obejmuje leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych. [35, 36]

Dawkowanie i sposób podania: IDet wstrzykuje się podskórnie, zawsze o tej samej porze, raz lub dwa razy na dobę. IDet może być stosowana jak insulina bazalna (basal) lub w skojarzeniu z insuliną szybko działającą (bolus), doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub liraglutylem. Dawkowanie należy dostosowywać indywidualnie. [35]

Przeciwwskazania: zgodnie z ChPL do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych. [35]

Działania niepożądane: bardzo często ($\geq 1/10$) występującym działaniem niepożądanym podczas leczenia IDet jest hipoglikemia. Do często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia. [35]

Rejestracja: pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie całej Unii Europejskiej IDet uzyskała w dniu 1 czerwca 2004 roku. Na terenie Stanów Zjednoczonych rejestracja IDet nastąpiła w dniu 16 czerwca 2005 roku. [35, 35]

Status refundacyjny: insulina detemir (Levemir) znajduje się w wykazie leków refundowanych w Polsce. IDet jest finansowana u chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy, u których stwierdza się poziom HbA1c $\geq 8\%$ lub też nawracające epizody ciężkiej albo nocnej hipoglikemii. Dodatkowo, lek ten jest refundowany w cukrzycy typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 roku życia. [33]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce: Novo Nordisk A/S Novo Nordisk Production (Levemir) [34]

5.1.3. Insulina NPH

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy: insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, o pośrednim czasie działania, insulina ludzka (ATC: A10AC01). [37]

Mechanizm działania: insuliny izofanowe o pośrednim czasie działania (neutral protamin Hagedorn - NPH) związane są w postaci kryształków tetragonalnych z protaminą i cynkiem w buforze fosforanowym, identyczne z insuliną ludzką. Insulina NPH otrzymywana jest za pomocą inżynierii genetycznej po zaprogramowaniu odpowiednimi genami plazmidów bakterii *E. coli* lub drożdży piekarskich. Początek działania występuje w ciągu 1,5 godziny, szczyt działań między 4. a 12. godziną, natomiast całkowity czas działania wynosi około 24 godziny. Działanie insuliny polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi w wyniku ułatwionego metabolizowania glukozy w komórkach mięśni i tkanki tłuszczowej, gdzie dochodzi do wiązania insuliny z odpowiednimi receptorami. Poza tym działanie hipoglikemizujące wynika także z jednoczesnego hamowania uwalniania glukozy z wątroby. [37, 38]

Wskazania do stosowania: wskazanie rejestracyjne insuliny NPH obejmuje leczenie cukrzycy. [37]

Dawkowanie i sposób podania: dawkowanie insuliny NPH określa się indywidualnie na podstawie kontroli glikemii. Lekarz określa, czy jest potrzebne jedno, czy kilka podskórnych wstrzyknięć w ciągu dnia. W intensywnej insulinoterapii insulina NPH może być stosowana jako insulina bazalna (wieczorne i/lub poranne wstrzyknięcie) z insulinami szybko działającymi podawanymi z posiłkami. [37, 38]

Przeciwwskazania: zgodnie z ChPL do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych oraz hipoglikemia. [37]

Działania niepożądane: najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia. [37]

Rejestracja: Insulina NPH dostępna jest na rynku farmaceutycznym od wielu lat. Dopuszczenie do obrotu NPH podlegało regulacjom lokalnym, dodatkowo rejestrację ważną na terenie całej Unii Europejskiej insulina NPH (Insulatard Penfill) uzyskała w dniu 7 października 2002 roku. [37]

Status refundacyjny: w Polsce znajdują się w wykazie leków refundowanych: Insulatard Penfill, Insuman Basal, Gensulin N, Humulin N oraz Polhumin N. [33]

Wytwórcy i preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce: Novo Nordisk A/S (Insulatard, Insulatard FlexPen, Insulatard InnoLet, Insulatard NovoLet, Insulatard Penfill, Protaphane, Protaphane FlexPen, Protaphane InnoLet, Protaphane NovoLet, Protaphane Penfill), Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Insuman Basal), Bioton S.A. (Gensulin N), Lilly France S.A.S., Francja (Humulin N, Humulin N KwikPen), Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A. (Polhumin N) [39]

5.1.4. Mieszanki insulinowe

Grupa farmakoterapeutyczna:

- leki stosowane w cukrzycy, insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, o pośrednim czasie działania w skojarzeniu z szybko działającymi (ACT: A10AD05, ACT: A10AD04). [40, 41]
- leki stosowane w cukrzycy, insuliny ludzkie i analogi do wstrzykiwań, połączenie umiarkowanie i szybko działających insulin (ATC: A10AD01). [42]

Mechanizm działania: podstawowe działanie mieszanek insulinowych polega na regulowaniu metabolizmu glukozy. Ponadto, mieszanki insulinowe mają działanie anaboliczne i antykataboliczne, różne w zależności od rodzaju tkanki. Zwiększają transport glukozy do komórek i nasilają syntezę glikogenu w tkance mięśniowej i wątrobie, jednocześnie obniżają intensywność procesów glikogenolizy, glukoneogenezy, ketogenezy, lipolizy, katabolizmu białek i zużycia aminokwasów. [40–42]

Wskazania do stosowania: wskazania rejestracyjne mieszanek insulinowych obejmują leczenie cukrzycy u pacjentów, którzy wymagają stosowania insuliny. [40, 42]

Dawkowanie i sposób podania: dawkowanie mieszanek insulinowych określa się indywidualnie, biorąc pod uwagę stężenie glukozy we krwi, rodzaj preparatu i dawkowanie insuliny (wielkość dawki i czas podawania), stosowaną dietę, poziom aktywności fizycznej i tryb życia pacjenta. [40–42]

Przeciwwskazania: zgodnie z ChPL do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych oraz hipoglikemia. [40–42]

Działania niepożądane: bardzo często ($\geq 1/10$) występującym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia mieszankami insulinowymi jest hipoglikemia. Poza tym często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występują reakcje alergiczne w miejscu wstrzyknięcia. [40–42]

Rejestracja: pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Polsce mieszanka insulinowa Humulin M3 uzyskała 16 lipca 1992 roku. [43] Na terenie Stanów Zjednoczonych pierwsze dopuszczenie do obrotu mieszanka insulinowa Humulin 70/30 uzyskała w dniu 25 kwietnia 1989 roku. [44] Pozwolenia ważne na terenie całej Unii Europejskiej mieszanka insulinowa Humalog Mix25 otrzymała 30 kwietnia 1996 roku, NovoMix 30 Penfill otrzymała 1 sierpnia 2000 roku, natomiast Insulin Human Winthrop Comb 15 otrzymał 17 stycznia 2007 roku. Na terenie Stanów Zjednoczonych rejestracja mieszanki insulinowej Humalog Mix 75/25 nastąpiła w dniu 22 grudnia 1999 roku. [40–42, 45]

Status refundacyjny: mieszanki insulinowe znajdują się w wykazie leków refundowanych (Tabela 7). [33]

Wytwórcy i preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce: w tabeli poniżej zestawiono dostępne na terenie Polski mieszanki insulinowe. (Tabela 7) [33, 34, 39]

Tabela 7.
Mieszanki insulinowe dopuszczone do obrotu w Polsce

Mieszanki insulinowe	Składowa szybko działająca	Składowa o pośrednim czasie działania	Status refundacyjny	Wytwórca
Actraphane NovoLet 10/20/30/40/50 Actraphane Penfill 10 /20/30/40/50 Actraphane 30 Actraphane 30 FlexPen Actraphane 30 InnoLet	Insulina ludzka rozpuszczalna	Insulina izofanowa	Brak refundacji	Novo Nordisk
Insulin Human Winthrop Comb 15/25/30/50	Insulina ludzka rozpuszczalna	Insulina izofanowa	Brak refundacji	Sanofi-Aventis
Insuman Comb 15/25/30/50	Insulina ludzka rozpuszczalna	Insulina izofanowa	Refundowany: Insuman Comb 25-	Sanofi-Aventis
Mixtard 30 Mixtard 30 FlexPen Mixtard 30 InnoLet Mixtard NovoLet 10/20/30/40/50 Mixtard Penfill 10/20/30/40/50	Insulina ludzka rozpuszczalna	Insulina izofanowa	Refundowane: Mixtard Penfill 30/40/50	Novo Nordisk
Gensulin M30/M40/M50	Insulina ludzka rozpuszczalna	Insulina izofanowa	Refundowany	Bioton S.A.
Polhumin Mix-2/3/4/5	Insulina ludzka rozpuszczalna	Insulina izofanowa	Refundowany	"Pofa" S.A.
Humalog Mix 25/Mix 50/NPL Humalog Pen Mix 25/Mix 50/NPL Humalog KwikPen Mix25/Mix 50 Humalog HumaJect Mix 25/Mix 50/NPL	Insulina lispro	Zawiesina protaminowa insuliny lispro	Refundowane: Humalog Mix25/50	Eli Lilly
Humulin M3 (30/70)	Insulina ludzka rozpuszczalna	Insulina izofanowa	Refundowany	Eli Lilly
Liprolog Mix25 Liprolog KwikPen Mix25/Mix 50 Liprolog Mix 50 Liprolog Pen Mix25/Mix50	Insulina lispro	Zawiesina protaminowa insuliny lispro	Brak refundacji	Eli Lilly
NovoMix FlexPen 30/50/70 NovoMix Penfill 30/50/70	Insulina aspart	Insulina aspart krystalizowana z protaminą	Refundowane: NovoMix Penfill 30/50	Novo Nordisk

5.2. Terapie nieinsulinowe

5.2.1. Metformina

Grupa farmakoterapeutyczna: Doustne leki przeciwcukrzycowe, pochodne biguanidu. Kod ATC: A10 BA02. [46]

Mechanizm działania: Zmniejsza stężenie glukozy na czczo i po posiłkach. Chlorowodorek metforminy hamuje glukoneogenezę i glikoneogenezę w wątrobie przez co zmniejsza wytwarzanie glukozy, zwiększa wrażliwość na insulinę w mięśniach poprzez zwiększenie obwodowego wychwyty glukozy oraz jej zużycia, a także opóźnia absorpcję glukozy w jelicie. [46]

Wskazania do stosowania: Leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów otyłych, u których za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi. [46]

Dawkowanie i schemat leczenia: Preparat stosowany doustnie. W monoterapii lub skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi stosuje się dawkę początkową 500 mg 2 lub 3 razy na dobę, w czasie lub po posiłku, maksymalna zalecana dawka wynosi 3g na dobę. W skojarzeniu z insuliną metforminą stosuje się w dawce początkowej 500 mg 2 lub 3 razy na dobę. [46]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na chlorowodorek metforminy lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu, cukrzycowa kwasica ketonowa, stan przedśpiączkowy w cukrzycy, niewydolność nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min), ostre choroby wiążące się z ryzykiem niewydolności nerek tj. odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs, donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod a także ostre lub przewlekłe choroby mogące być przyczyną niedotlenienia tkanek: niewydolność serca lub niewydolność oddechowa, niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego, niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm i karmienie piersią. [46]

Działania niepożądane: do bardzo często występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem metforminy zalicza się zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, utrata apetytu) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (rumień, świąd skóry, pokrzywka) często występującym działaniem niepożądanim związanym ze stosowaniem metforminy są zaburzenia smaku. [46]

Rejestracja: Metformaina jest stosowana w Polsce od dawna i obecnie na rynku znajduje się szereg preparatów generycznych tego leku. [39]

Refundacja: Obecnie w Polsce refundowane są następujące preparaty metforminy: Avamina (Bioton Polska); Etform (Sandoz GMBH); Formetic (Polpharma S.A.); Glucophage (Merck Sante); Glucophage XR (Merck Sante); Metfogamma (Worwag Pharma GMBH & CO.); Metformax (Teva); Metformin Bluefish (Bluefish Pharmaceuticals); Metformin Galena (Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy "GALENA"), Metifor (Polfarmex S.A.), Siofor (Berlin Chemie). [47]

5.2.2. Pochodne sulfonilomocznika

W Polsce są dostępne cztery preparaty z grupy pochodnych sulfonilomocznika (SU) są to glipizyd, glimepiryd, gliklazyd, glikwidon. [48–52]

Grupa farmakoterapeutyczna: Glipizyd: doustne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, pochodne sulfonilomocznika (kod ATC: A10 BB07), Glimepiryd: leki obniżające poziom glukozy, inne niż insulina, sulfonamidy, pochodne sulfonilomocznika (kod ATC: A10B B12) ; Glikwidon, Glikazyd:

doustne leki przeciwcukrzycowe, pochodne sulfonilomocznika (kod ATC: Glikwidon: A10BB, Glikazyd: A10 BB09). [48–52]

Mechanizm działania: Pobudzanie wydzielania insuliny z komórek Langerhansa (poprzez zamykanie ATP-zakleźnych kanałów potasowych, co powoduje depolaryzację błony komórek beta trzustki – a w konsekwencji zwiększony napływ jonów wapnia do wnętrza komórki i wydzielanie insuliny w wyniku egzocytozy) oraz redukcję oporności tkanek obwodowych na insulinę (poprzez zmniejszenie wytwarzania glukozy w wątrobie, wzrost klirensu glukozy, zwiększenie aktywności syntazy glikogenu w mięśniach szkieletowych). [48–52]

Wskazania do stosowania: Cukrzyca typu 2 w przypadkach, gdy właściwej kontroli glukozy we krwi nie można osiągnąć za pomocą odpowiedniej diety i wysiłku fizycznego (Glipizyd, glimepiryd, gliklazyd). Glikwidon zalecany jest w leczeniu osób w średnim wieku i starszych z T2DM gdy przestrzeganie diety nie jest wystarczające do uregulowania metabolizmu węglowodanów. [48–52]

Dawkowanie i schemat leczenia: Wszystkie leki z grupy pochodnych sulfonilomocznika stosowane są doustnie, w czasie posiłku (najlepiej śniadania). Dawka początkowa glipizydu wynosi 5 mg o.d, a dawka podtrzymująca wynosi od 5 mg o.d do 20 mg o.d (w dawkach podzielonych), dawka początkowa glimepirydu wynosi 1 mg o.d a dawki podtrzymujące od 1–4 mg o.d. Glikazyd z kolei stosowany jest w dawce początkowej 30 mg o.d, dawki podtrzymujące wynoszą od 30–120 mg o.d. Dawka początkowa glikwidonu wynosi 15 mg o.d a dawki podtrzymujące 15–120 mg o.d w dawkach podzielonych. [48–52]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na glipizyd, glimepiryd, glikwidon, glikozyd oraz inne pochodne sulfonilomocznika i sulfonamidy, a także jakiegokolwiek substancje pomocnicze preparatu, T1DM, cukrzycowa kwasica ketonowa, śpiączka cukrzycowa, ciężka niewydolność nerek, wątroby, zaburzenia czynności tarczycy, choroby nerek i wątroby, pacjenci leczeni mikonazolem. Glikwidon przeciwwskazany jest dodatkowo u pacjentów po resekcji trzustki, w czasie ciężkich zakażeń, przed zabiegiem chirurgicznym oraz cierpiący na ostrą przerywaną porfirię. Gliklazydu nie można stosować w okresie karmienia piersią. [48–52]

Działania niepożądane: do najczęstszych działań niepożądanych związanych z leczeniem pochodnymi sulfonilomocznika należą hipoglikemie, pozostałe (rzadziej występujące) działania niepożądane to zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, świąd, pokrzywka, rumień, wykwity plamkowo-grudkowe, odczyny pęcherzowe; zaburzenia krwi: zmiany w obrazie hematologicznym krwi: niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, granulocytopenia; zaburzenia wątroby: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zapalenie wątroby; zaburzenia oka-przemijające zaburzenia widzenia oraz zaburzenia żołądka i jelit tj. nudności, biegunka, zaparcie, ból żołądka. [48–52]

Rejestracja: Glipizyd został dopuszczony do obrotu dnia 30.09.1988, pozwolenie zostało przedłużone 06.10.2003, Glimepiryd (preparat Diaryl) został dopuszczony do obrotu w dniu 01.10.2006, Glikwidon został dopuszczony do obrotu w dniu 16.04.1991 a data ostatniego przedłużenia to 20.05.2005,

Gliklazyd (preparat Diabrezide) został dopuszczony do obrotu w dniu 09.06.1995 a pozwolenie zostało przedłużone 29.06.2006. [48–52]

Refundacja: Aktualnie w Polsce na liście leków refundowanych znajduje się 11 preparatów zawierające glimepiryd (Amaryl 1/2/3/4 Glimepiride Andissa, Avaron, Diaril, Gilbetic 1/2/3/4, Giliamid, GlimeHexal 1/2/3/4/6 Glimesan 1/2/3, Glimepiride Accord, Glipid, Glitoprel, Pemidal, Symglic), 6 preparatów glikozydu (Diabrezide, Diagen, Diamicon, Diazidan, Gliclada, Symazide) oraz 1 preparat glipizydu (Glipizide BP). Glikwidon nie został wpisany na listę leków refundowanych w Polsce. [47]

Wytwórcy i preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce: W Polsce dopuszczono do obrotu 3 preparaty glipizydu, 20 preparatów glimepirydu, 24 preparaty glikozydu oraz 1 preparat glikwidonu. [53]

5.2.3. Agoniści GLP-1

Aktualnie w Polsce oprócz, liksysenatydu dostępne są również trzy preparaty z grupy agonistów GLP-1, czyli liksysenatydu (LYX), eksenatyd (EXE) oraz liraglutyd (LIR). [54–56]

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu cukrzycy; inne leki zmniejszające poziom glukozy we krwi z wyjątkiem insuliny (kod ATC: A10BX) [54–56]

Mechanizm działania: Leki z tej grupy są wybiórczymi, syntetycznymi agonistami receptora GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*). Receptor GLP-1 jest docelowym receptorem dla natywnego GLP-1, endogennego hormonu inkretynowego, stymulującego wydzielanie insuliny z komórek beta wysp trzustkowych w sposób zależny od glukozy oraz hamującego wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki. Działanie agonistów GLP-1 polega na swoistej interakcji z receptorami GLP-1, co skutkuje wzrostem stężenia wewnątrzkomórkowego cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP). Powoduje to stymulowanie wydzielania insuliny, jedynie wówczas gdy zwiększone jest stężenie glukozy we krwi. Równocześnie zahamowaniu ulega wydzielanie glukagonu. Leki te nie zwiększają natomiast wydzielania insuliny przy normoglikemii, co zapobiega występowaniu hipoglikemii. W przypadku hipoglikemii, zachowany jest mechanizm awaryjny wydzielania glukagonu. Liksyesenatyd spowalnia opróżnianie żołądka, zmniejszając przez to szybkość narastania stężenia glukozy we krwi po posiłku. [54–56]

Wskazania do stosowania: dorośli pacjenci z T2DM, w skojarzeniu z doustnymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy i (lub) insuliną bazalną w celu uzyskania właściwej kontroli glikemii, w przypadku, gdy stosowanie tych leków razem z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do zapewnienia odpowiedniej kontroli glikemii. [54–56]

Dawkowanie i schemat leczenia: Sposób dawkowania leków z grupy agonistów GLP-1 zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Dawkowanie leków z grupy agonistów GLP-1 [54–56]

	LYX	EXE	LIR
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> • dawka początkowa: 10 µg o.d. przez 14 dni • dawka podtrzymująca: 20 µg o.d. 	<ul style="list-style-type: none"> • dawka początkowa: 5 µg b.i.d. przez min. 1 mies. • dawka podtrzymująca: 10 µg b.i.d. 	<ul style="list-style-type: none"> • dawka początkowa: 0,6 mg o.d. przez min. 1 tydz. • dawka podtrzymująca: 1,2 mg o.d. (w zależności od odpowiedzi klinicznej po upływie min. 1 tyg. możliwe zwiększenie dawki do 1,8 mg o.d.)

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [54–56]

Działania niepożądane: zestawienie działań niepożądanych przedstawiono poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
Zestawienie działań niepożądanych dla leków z grupy agonistów GLP-1

Schemat stosowania	Częstość występowania			
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	
LYX	hipoglikemia (w skojarzeniu z pochodnymi syfonylomocznika i (lub) insuliną bazalną), ból głowy, nudności, wymioty, biegunka	grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie wirusowe, hipoglikemia (w skojarzeniu z metforminą), zawroty głowy, senność, niestrawność, ból pleców, świąd w miejscu wstrzyknięcia	reakcja anafilaktyczna, pokrzywka	
EXE	Nudności, wymioty, biegunka, hipoglikemia ^a	Zmniejszenie apetytu, ból głowy, zawroty głowy, niestrawność, ból brzucha, choroba reflowowa przełyku, wzdęcie brzucha, nadmierne pocenie się, uczucie roztrzęsienia, osłabienie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zmniejszenie masy ciała	Zaburzenia smaku, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, zaparcia, wzdęcia	
+ MET	Ból głowy, nudności, biegunka	Brak łaknienia, spadek apetytu, zawroty głowy, wymioty, dyspepsja, zapalenie żołądka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia	x	
+ SU	x	Zapalenie nosogardzieli, hipoglikemia, brak łaknienia, nudności, biegunka, wymioty, dyspepsja, zaparcie, dolegliwości bólowe brzucha, reakcje w miejscu wstrzyknięcia	x	
LIR	+ MET + SU	Hipoglikemia, nudności, biegunka	Zapalenie oskrzeli, brak łaknienia, ból głowy, wymioty, dyspepsja, ból w górnej części brzucha, zaparcie, ból zębów	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
+ MET + ROS	Nudności, biegunka, wymioty	Zapalenie nosogardzieli, hipoglikemia, brak łaknienia, spadek apetytu, ból głowy, dyspepsja, zaparcie, nadmierna produkcja gazów jelitowych, wzdęcia brzucha, reflow żołądkowo-przełykowy, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia	x	

a) w terapii skojarzonej EXE + SU oraz EXE + MET + SU

Rejestracja: Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu eksenatydu na terenie Unii Europejskiej zostało wydane w dniu 20.11.2006 roku, a następnie przedłużone w dniu 20.11.2011 r. Z

kolei pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu liraglutynu ważne na terenie całej Unii Europejskiej wydano w dniu 30.06.2009 roku. Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej Lyxumia (liksysenatyd) uzyskała dnia 1.02.2013 roku. [54–56]

Refundacja: Aktualnie żaden z preparatów nie jest refundowany w Polsce. [47]

Wytwórcy i preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce: Sanofi-Aventis Groupe (LYXUMIA - liksysenatydu), Rristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG (BYETTA - eksenatyd), Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG (Bydureon), Novo Nordisc A/S (Victoza - liraglutyd). [54–56]

5.2.4. Inhibitory DPP-4

W Polsce spośród inhibitorów DPP-4 dopuszczenie do obrotu posiadają: linagliptyna (LIN), saksagliptyna (SAX), sitagliptyna (SITA) oraz wildagliptyna (VLD). [57–61]

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4); (Kod ATC: A10BH01 – sitagliptyna, A10BH05 – linagliptyna, A10BH03 – saksagliptyna, A10BH02 – wildagliptyna) [57–61]

Mechanizm działania: inhibitory DPP-4 hamują aktywność dipeptydylopeptydazy 4 – enzymu biorącego udział w inaktywacji hormonów inkretynowych GLP-1 oraz GIP (glukozozależnego peptydu insulinotropowego). GLP-1 i GIP biorą udział w fizjologicznej regulacji homeostazy glukozy, zwiększając biosyntezę insuliny i jej wydzielanie z komórek β trzustki w przypadku prawidłowych i zwiększonych stężeń glukozy we krwi. GLP-1 i GIP są szybko rozkładane przez enzym DPP-4. SITA i LIN z dużą skutecznością wiążą się odwracalnie z DPP-4, co prowadzi do zwiększenia stężenia GLP-1 i GIP oraz do utrzymywania aktywnych stężeń tych związków. Skutkiem jest zwiększenie wydzielania insuliny oraz zmniejszenie wydzielania glukagonu, co pozwala na poprawę homeostazy glukozy. [57–61]

Wskazania do stosowania:

Sitagliptyna jest wskazana do stosowania u dorosłych z T2DM w celu poprawy kontroli glikemii:

- w monoterapii:
 - u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji
- w dwuskładnikowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:
 - metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii,
 - pochodną sulfonilomocznika w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika nie wystarczają do

odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;

- agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPAR γ) (tj. tiazolidynedionem), jeśli zastosowanie agonisty PPAR γ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPAR γ w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii
- w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:
 - pochodną sulfonilomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;
 - agonistą receptora PPAR γ i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPAR γ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii.

Sitagliptyna jest także wskazana do stosowania jako lek uzupełniający w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii. [57, 61]

Linagliptyna jest wskazana w leczeniu T2DM w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów:

- w monoterapii:
 - u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek,
- w terapii skojarzonej:
 - z metforminą, kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii,
 - w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii,
 - w skojarzeniu z insuliną stosowaną z metforminą lub bez metforminy, gdy ten sposób leczenia w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. [59]

Saksagliptyna wskazana jest w leczeniu T2DM w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat w celu poprawy kontroli glikemii:

- W monoterapii:
 - U pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii stosujących wyłącznie dietę i wysiłek fizyczny, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania metforminy
- W terapii skojarzonej, u pacjentów:
 - leczonych jednocześnie metforminą, kiedy stosowanie metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii,

- o leczonych jednocześnie pochodną sulfonilomocznika, kiedy stosowanie pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe,
- o leczonych jednocześnie tiazolidynodionem, kiedy stosowanie tiazolidynodionu, w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których właściwe jest stosowanie tiazolidynodionu,
- o leczonych metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tych leków (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii
- o leczonych jednocześnie insuliną (z metforminą lub bez niej), kiedy stosowanie insuliny wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie jest wystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. [58]

Wildagliptyna wskazana jest w leczeniu T2DM:

- w monoterapii u pacjentów, pacjentów niedostatecznie kontrolowanych za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję,
- w dwulekowej terapii doustnej w skojarzeniu z:
 - o metforminą u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii,
 - o pochodną sulfonilomocznika u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika w monoterapii, oraz u których nie można stosować metforminy z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji,
 - o tiazolidynodionem u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana oraz u których można stosować tiazolidynodion,
- w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:
 - o pochodną sulfonilomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie dwulekowej terapii tymi produktami leczniczymi nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii,
- w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej), w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz insulina w ustalonej dawce nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii. [60]

Dawkowanie i schemat leczenia: sposób dawkowania zestawiono poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Dawkowanie i sposób podawania inhibitorów DPP-4 [57–61]

	SITA	LIN	SAX	VLD
Dawkowanie	100 mg o.d.	5 mg o.d.	5 mg o.d.	W skojarzeniu z MET lub TZD 100 mg o.d. lub 50 mg b.i.d., w skojarzeniu z SU 50 mg o.d.
Sposób podania	Doustnie, z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.	Doustnie, z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.	Doustnie, z posiłkiem lub bez posiłku	Doustnie, z jedzeniem lub niezależnie od posiłków

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. W przypadku saksagliptyny również nadwrażliwość na jakikolwiek lek z grupy inhibitorów DPP-4 w wywiadzie, w tym reakcje anafilaktycznym wstrząs anafilaktyczny i obrzęk naczynioruchowy. [57–61]

Działania niepożądane: zestawienie działań niepożądanych dla inhibitorów DPP przedstawiono poniżej (Tabela 11)

Tabela 11.
Zestawienie działań niepożądanych dla inhibitorów DPP-4 [57–61]

Schemat stosowania	Częstość występowania			
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	
monoterapia	SITA	x	hipoglikemia, ból głowy, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	zaparcia
	LIN	x	x	x
	SAX	x	zakażenia i zarażenia pasożytnicze, bóle głowy, wymioty	x
	VLD	nd	nd	nd
+ MET	SITA	x	hipoglikemia, nudności, wzdęcia	zaparcia, zmniejszenie stężenia glukozy we krwi
	LIN	x	x	x
	SAX	x	zakażenia i zarażenia pasożytnicze, bóle głowy, wymioty	x
	VLD	x	Drżenie, ból głowy, zawroty głowy, nudności	zmęczenie
+ SU	SITA	x	hipoglikemia	x
	LIN	x	x	x
	SAX	hipoglikemia	zakażenia i zarażenia pasożytnicze, bóle głowy, wymioty	x
	VLD	x	Drżenie, ból głowy, zawroty głowy, astenia	x
+ MET + SU	SITA	hipoglikemia	zaparcia	x
	LIN	hipoglikemia	x	x
	SAX	nd	nd	x

	VLD	nd	nd	x
+ TZD	SITA	x	hipoglikemia, wzdęcia, obrzęk obwodowy, zmniejszenie stężenia glukozy we krwi	x
	LIN	x	x	x
	SAX	x	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze, bóle głowy, wymioty, obrzęki obwodowe	x
	VLD	x	Zwiększenie masy ciała, obrzęk obwodowy	ból głowy, astenia
	SITA	x	hipoglikemia, obrzęk obwodowy	x
+ MET + TZD	LIN	x	x	x
	SAX	nd	nd	nd
	VLD	nd	nd	nd
	SITA	x	hipoglikemia, ból głowy	zaparcia
Insulina ± MET	LIN	x	x	zaparcia
	SAX	nd	nd	nd
	VLD	nd	nd	nd
	SITA	x	hipoglikemia, ból głowy	zaparcia

Rejestracja: Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu sitagliptyny na terenie Unii Europejskiej zostało wydane w dniu 21.03.2007 roku, natomiast ostatnie przedłużenie 21.03.2012 roku. W przypadku linagliptyny pierwsze pozwolenie wydano w dniu 24.08.2011 roku. Z kolei saksagliptyna została dopuszczona do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 1.10.2009 roku a wildagliptyna 26.09.2007 roku. [57–61]

Refundacja: Obecnie w Polsce nie jest refundowany żaden z preparatów z grupy inhibitorów DPP-4. [47]

Wytwórcy i preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce: Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. (Xelevia – sitagliptyna), Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. (Januvia - sitagliptyna), Merck Sharp & Dohme Ltd. (Ristaben, Tesavel –sitagliptyna), Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Trajenta - linagliptyna), Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG (Onglyza – saksagliptyna), Novartis Europharm Limited (Galvus – wildagliptyna), Novartis Europharm Ltd (Jalra – wildagliptyna). [53]

5.2.5. Inhibitory α -glukozydazy

W niniejszym rozdziale uwzględniono akarbozę, jako jedyne refundowane w Polsce przedstawiciela inhibitorów α -glukozydazy. [62, 63]

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory α -glukozydazy, (kod ATC: A10B F01) [62, 63]

Mechanizm działania: Akarboza jest kompetycyjnym inhibitorem α -glukozydaz jelita cienkiego (głównie glukoamylazy, słabiej sacharazy, maltazy i izomaltazy). Mechanizm działania polega na hamowaniu i spowalnianiu końcowego enzymatycznego etapu trawienia polisacharydów,

oligosacharydów i niektórych disacharydów. Działanie to odciąża komórki β -trzustki i zapobiega wystąpieniu odruchowej poposiłkowej hiperinsulinemii. Z powodu niższego poziomu glukozy po posiłku, przyczynia się do zmniejszenia syntezy triglicerydów oraz ich magazynowania w wątrobie i tkance tłuszczowej. Akarboza poprawia wrażliwość na insulinę u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy oraz u pacjentów w podeszłym wieku chorych na cukrzycę. W trakcie leczenia akarbozą następuje znaczące zmniejszenie stężenia glukozy na czczo oraz zmniejszenie wysokiego stężenia HbA1c. Lek działa wyłącznie w przewodzie pokarmowym, z którego wchłania się <2% aktywnej postaci leku. [62, 63]

Wskazania do stosowania: T2DM (insulinoniezależna), zwłaszcza u osób otyłych, u których stosowanie samej diety i wysiłku fizycznego okazało się nieskuteczne. [62, 63]

Dawkowanie i schemat leczenia: Preparat w postaci doustnych tabletek, należy przyjmować bezpośrednio przed posiłkiem lub na jego początku z niewielką ilością płynu. Dawkowanie jest indywidualne, w zależności od skuteczności i tolerancji. Leczenie powinno rozpoczynać się od dawki 50 mg raz na dobę, przechodząc do dawki 100 mg trzy razy na dobę, przez 3 miesiące. [62, 63]

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- przewlekłe choroby jelit związane z wyraźnymi zaburzeniami trawienia i wchłaniania,
- stany chorobowe, które mogą ulec pogorszeniu w wyniku zwiększonego gromadzenia się gazów w jelitach (np. zespół Roemhelda, duże przepukliny, niedrożność jelit, owrzodzenie jelit),
- ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 25 ml/min),
- nieswoista choroba zapalna jelit, owrzodzenie okrężnicy, częściowa niedrożnością jelit lub predyspozycje do niedrożności jelit,
- ciężka niewydolność wątroby (w tym z marskością wątroby),
- ciąża i okres karmienia piersią. [62, 63]

Działania niepożądane: Zestawienie działań niepożądanych przedstawiono poniżej (Tabela 12). [62, 63]

Tabela 12.
Częstość występowania działań niepożądanych dla akarbozy [62, 63]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbęd często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
wzdęcia	biegunka, bóle żołądkowo-jelitowe i w dole brzucha	nudności, wymioty, niestrawność

Rejestracja: Preparat Glucobay po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu na terenie Polski 28.07.1993 r., ostatnie przedłużenie zostało wydane 17.06.2009 r. [62, 63]

Refundacja: Akarboza znajduje się w wykazie leków refundowanych, refundacją objęte są preparaty Adeksa 50 i Adeksa 100, Glucobay 100 i Glucobay 50. [47]

Wytwórcy i preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce: Zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych na terytorium Polski dopuszczone do obrotu są następujące preparaty zawierające akarbozę: Acarbax (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.), Adeksa (Polfarmex S.A.), Glucobay (Bayer Schering Pharma AG), Acarbose Tecnimede (TECNIMEDE – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.), AcarGen (Generics [UK] Ltd), Symrose (Atlantic Pharma - Producoes Farmaceuticas SA, West Pharma - Producoes de Especialidades Farmaceuticas S.A.). [53]

5.2.6. Tiazolidinediony

Jedynym dopuszczonym do obrotu na terytorium RP lekiem z grupy TZD jest pioglitazon.

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, zmniejszające stężenie glukozy we krwi (kod ATC: A10BG03). [64, 65]

Mechanizm działania: Działania pioglitazonu może zachodzić dzięki zmniejszaniu insulinooporności. Prawdopodobnie pioglitazon działa poprzez aktywację swoistych receptorów jądrowych (receptory gamma aktywowane przez proliferatory peroksysomów PPAR- γ), nasilając u zwierząt wrażliwość komórek wątroby, tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych na insulinę. Wykazano, że leczenie pioglitazonem prowadzi do zmniejszenia wytwarzania glukozy przez wątrobę i zwiększenia wychwytu glukozy przez tkanki obwodowe w przypadku insulinooporności. [64, 65]

Wskazania do stosowania: Pioglitazon wskazany jest jako lek drugiego lub trzeciego rzutu leczenia T2DM w:

- monoterapii:
 - u dorosłych pacjentów (zwłaszcza pacjentów z nadwagą), u których nie można wystarczająco kontrolować glikemii za pomocą diety i aktywności fizycznej, i u których nie można stosować MET, ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję;
- dwulekowej terapii doustnej w skojarzeniu z:
 - MET, u dorosłych pacjentów (zwłaszcza u pacjentów z nadwagą), u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania w monoterapii maksymalnych tolerowanych dawek MET,
 - SU, tylko u dorosłych pacjentów z nietolerancją MET lub u których MET jest przeciwwskazana; u pacjentów, u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania w monoterapii maksymalnych tolerowanych dawek SU;
- w trójlekowej terapii doustnej w skojarzeniu z:
 - MET i SU, u dorosłych pacjentów (zwłaszcza pacjentów z nadwagą), u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania dwulekowej terapii doustnej. [64, 65]

Pioglitazon jest również wskazany w leczeniu skojarzonym z insuliną u dorosłych pacjentów z T2DM niedostatecznie kontrolowaną za pomocą insuliny, którzy nie mogą stosować MET w związku z przeciwwskazaniami lub nietolerancją. [64, 65]

Po wdrożeniu leczenia pioglitazonem należy kontrolować pacjentów po 3 do 6 miesiącach w celu oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie. [64, 65]

Dawkowanie i schemat leczenia: Preparat w postaci doustnych tabletek należy przyjmować raz na dobę w czasie posiłku lub między posiłkami, popijając szklanką wody. Leczenie należy rozpocząć od dawki 15 mg lub 30 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej 45 mg na dobę. W przypadku leczenia skojarzonego z insuliną, po rozpoczęciu leczenia pioglitazonem można kontynuować podawanie aktualnie stosowanej dawki insuliny. Jeśli u pacjenta wystąpi hipoglikemia, należy zmniejszyć dawkę insuliny. [64, 65]

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancje pomocniczą,
- występująca obecnie lub w wywiadzie niewydolność serca (stopień I-IV wg klasyfikacji NYHA),
- zaburzona czynność wątroby,
- kwasica ketonowa,
- rak pęcherza moczowego występujący aktualnie lub w wywiadzie,
- niezbadany krwimocz. [64, 65]

Działania niepożądane: Zestawienie działań niepożądanych przedstawiono poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Częstość występowania działań niepożądanych dla pioglitazonu [64, 65]

Schemat stosowania	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
Monoterapia	x	zakażenia górnych dróg oddechowych, hipoestezja, zaburzenia wzroku, złamania kości, zwiększenie masy ciała	zapalenie zatok, bezsenność, rak pęcherza moczowego
+MET	x	zakażenia górnych dróg oddechowych, niedokrwistość, hipoestezja, bóle głowy, zaburzenia wzroku, złamania kości, ból stawów, krwimocz, zaburzenia erekcji, zwiększenie masy ciała	zapalenie zatok, bezsenność, rak pęcherza moczowego, wzdęcia,
+SU	x	zakażenia górnych dróg oddechowych, hipoestezja, zawroty głowy, wzdęcia, złamania kości, zwiększenie masy ciała	zapalenie zatok, hipoglikemia, wzmożone łaknienie, bóle głowy, bezsenność, zaburzenia wzroku, rak pęcherza moczowego, potliwość, cukromocz, białkomocz, znużenie, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej
PIO			
+MET+SU	hipoglikemia	zakażenia górnych dróg oddechowych, hipoestezja, złamania kości, ból stawów, zwiększenie masy ciała, wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	zapalenie zatok, bezsenność, rak pęcherza moczowego
+insulina	obrzęk	zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, hipoglikemia, hipoestezja, duszność, złamania kości, ból stawów, ból pleców, zwiększenie masy ciała	zapalenie zatok, bezsenność, rak pęcherza moczowego

Rejestracja: Pioglitazon po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu na terenie UE 11.10.2000 r., a ostatnie przedłużenie zostało wydane 31.10.2010 r. [64, 65]

Refundacja: Pioglitazon aktualnie nie jest refundowany w Polsce. [47]

Wytwórcy i preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce: zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych na terytorium Polski dopuszczony do obrotu jest jeden preparat zawierające pioglitazon – Cetoglitazone (Actavis Ltd.). [53]

5.2.7. Inhibitory SGLT-2

W Polsce dostępne są dwa preparaty należące do grupy inhibitorów SGLT-2: kanagliflozyna i dapagliflozyna. [66, 67]

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, inne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z wyjątkiem insuliny (Kanagliflozyna: kod ATC: A10BX11, Dapagliflozyna kod ATC: A10BX09) [66, 67]

Mechanizm działania: Zarówno dapagliflozyna jak i kanagliflozyna to selektywne inhibitory transportera SGLT-2 w komórkach nerkek. Wpływają na poprawę kontroli glikemii zarówno na czczo, jak i po posiłku w sposób niezależny od insuliny poprzez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w filtracji kłębuszkowej, prowadząc tym samym do wydalania nadmiaru glukozy z moczem. [66, 67]

Wskazania do stosowania: inhibitory SGLT-2 wskazane są do stosowania u pacjentów dorosłych z T2DM, gdy dieta oraz ćwiczenia fizyczne nie zapewniają właściwej kontroli poziomu glukozy we krwi oraz u których nie można zastosować metforminy (monoterapia) lub w skojarzeniu z innymi produktami w tym insulina, gdy razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają one właściwej kontroli glikemii. [66, 67]

Dawkowanie i schemat leczenia: Kanagliflozyna stosowana doustnie, bezpośrednio przed pierwszym posiłkiem. Dawka początkowa wynosi 100 mg raz na dobę, może być zwieszona do 300 mg na dobę u pacjentów wymagających lepszej kontroli glikemii, u których nie została zaburzona filtracja kłębuszkowa. Dapagliflozyna stosowana w formie doustnej w dawce 10 mg raz na dobę, niezależnie od posiłków i pory dnia. [66, 67]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [66, 67]

Działania niepożądane: Występujące bardzo często po zastosowaniu Kanagliflozyny to kandydoza sromu i pochwy, hipoglikemia, występujące często: zaparcia, pragnienie, nudności, wielomocz lub częstomocz, zakażenie dróg moczowych, zapalenie żołądki i/lub napletka, dyslipidemia, zwiększony hematokryt. Związane z leczeniem Dapagliflozyną występujące często to hipoglikemie (gdy stosowana w skojarzeniu z MET lub SU), występujące często: zapalenie sromu i pochwy, zapalenie

zołądźci, prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych, zakażeniu układu moczowego, ból pleców, dysuria, wielomocz, dyslipidemia, zwiększony hematokryt. [66, 67]

Rejestracja: Preparat Forxiga (dapagliflozyna) został dopuszczony do obrotu na terenie UE w dniu 12.11.2012 roku, Preparat Invokana (Kanagliflozyna) został dopuszczony do obrotu na terenie UE w dniu 15.11.2013 roku. [66, 67]

Refundacja: Żaden z omawianych preparatów nie jest refundowany w Polsce. [53]

6. AKTUALNY STATUS FINANSOWANIA ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH

6.1. Finansowanie insuliny glargine w Polsce i w innych krajach Europy

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dn. 24 lutego 2014 roku IGLar jest finansowana w Polsce ze środków publicznych w ramach listy leków refundowanych. W przypadku T2DM obecne wskazanie refundacyjne dotyczy wyłącznie chorych leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy, u których stwierdza się poziom HbA1c \geq 8% lub też nawracające epizody ciężkiej albo nocnej hipoglikemii. [33] Dodatkowo, IGLar jest również refundowana u chorych z T1DM w wieku od 2 lat, a także u pacjentów z cukrzycą o znanej etiologii zgodnie z definicją wg. WHO. We wszystkich wskazaniach IGLar jest refundowana na poziomie 70%.

W większości krajów Europy IGLar refundowana jest zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, jednakże w części krajów stosowane są dodatkowe ograniczenia, dopuszczające finansowanie IGLar wyłącznie u wybranych pacjentów, spełniających dodatkowe (tj. nieujęte w ChPL) kryteria kwalifikacji. Zazwyczaj dotyczą one niepowodzenia wcześniejszej terapii (najczęściej NPH), zdefiniowanego jako niemożność uzyskania docelowego poziomu HbA1c i/lub obecność hipoglikemii. W niektórych przypadkach konieczne jest również spełnienie dodatkowych kryteriów związanych z masą ciała (np. BMI > 30 kg/m²). Szczegóły dotyczące zasad refundacji IGLar w różnych krajach europejskich przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 14).

Tabela 14.
Status refundacyjny IGLar w innych krajach europejskich

Kraj	Refundacja	Restrykcje refundacyjne	Poziom refundacji	Szczegóły
Polska	TAK/NIE	x	70%	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
Austria	TAK	2 linia	100% ³	W przypadku nawracających, objawowych hipoglikemii nocnych oraz dla pacjentów zagrożonych dużym ryzykiem hipoglikemii

Kraj	Refundacja	Restrykcje refundacyjne	Poziom refundacji	Szczegóły
Belgia	TAK	2 linia ^a	100%	W terapii dodanej do OAD po wcześniejszym niepowodzeniu NPH lub MIX (w jednorazowym podaniu), zdefiniowanym jako HbA1c > 7,5% lub ciężkie hipoglikemie (przy HbA1c > 7,5% utrzymującym się przez 6 mies. możliwość dodania RAIA), w terapii dodanej do bolusa po niepowodzeniu terapii dodanej do OAD oraz u pacjentów wymagających uprzednio dwóch wstrzyknięć insuliny <u>Refundacja odnawialna, co 12 mies. przy HbA1c < 7,5% przez 3 mies. lub przy braku hipoglikemii ciężkich, jeżeli były obecne we wcześniejszej terapii</u>
Bulgaria	TAK	2 linia	100% ^b	Po niepowodzeniu NPH stosowanej przez 6 mies., z towarzyszącym HbA1c > 9%, BMI > 30 kg/m ² , częstymi hipoglikemiami nocnymi oraz FPG > 10 mmol/L Refundacja na 6 miesięcy, do odnowienia wymagana jest ponowna ocena dokumentacji medycznej pacjenta.
Cypr	TAK	BRAK	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi
Czechy	TAK	BRAK	90% lub 94% ^c	Po niepowodzeniu dotychczasowego leczenia, zdefiniowanym jako HbA1c > 6% lub po niepowodzeniu insuliny ludzkiej, zdefiniowanym jako ciężkie, nawracające hipoglikemie. IGlar nie jest wskazana w dalszym leczeniu, jeśli po 3 mies. nie nastąpi poprawa kontroli glikemii
Dania	TAK	BRAK	do 100% ^d	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi
Estonia	TAK	BRAK	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi
Finlandia	TAK	BRAK	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi
Francja	TAK	BRAK	65 lub 100% ^e	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi
Grecja	TAK	BRAK	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi
Hiszpania	TAK	BRAK	90%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi; dotyczy przewlekłe chorych
Holandia	TAK	BRAK	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi
Irlandia	TAK	BRAK	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi
Liechtenstein	TAK	BRAK	90%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi
Litwa	TAK	BRAK	100% ^b	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi
Luksemburg	TAK	BRAK	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi
Łotwa	TAK	2 linia	100%	HbA1c > 7% po niepowodzeniu NPH oraz diety po 6 mies., oraz występowanie ciężkich hipoglikemii lub stężenie peptydu C < 1,1 ng/ml
Malta	TAK	BRAK	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi
Niemcy	TAK	BRAK	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi
Norwegia	TAK	2 linia	62-100% ^d	Po niepowodzeniu terapii NPH, zdefiniowanym jako częste lub ciężkie nocne hipoglikemie lub szerokie wahania glikemii (dla T2DM ostatni wynik pomiaru HbA1c musi zostać udokumentowany)
Portugalia	TAK w T1DM	BRAK	90%	Formalnie tylko T1DM. Z uwagi na wysokość przewidzianego w budżecie limitu finansowania terapii IGLar i brak formalnych ścieżek ubiegania się o terapię refundację otrzymują również pacjenci T2DM
Rumunia	TAK	BRAK	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi

Kraj	Refundacja	Restrykcje refundacyjne	Poziom refundacji	Szczegóły
Słowacja	TAK	2 linia	97-100% ^c	Po niepowodzeniu terapii insuliną bazalną, MIX lub intensywną insulinoterapią z towarzyszącym HbA1c >7%, częstymi hipoglikemiami (≥3 udokumentowane/mies.) lub z istotnymi zaburzeniami wzroku lub motoryki górnych kończyn, po niepowodzeniu terapii skojarzonej dwoma OAD w maksymalnych dawkach, z towarzyszącym HbA1c >7% u pacjentów z BMI >30 kg/m ² oraz innymi objawami zespołu metabolicznego (nadciśnienie, zaburzenia gospodarki lipidowej)
Słowenia	TAK	2 linia	100%	W przypadku ciężkiej niekontrolowanej cukrzycy
Szwajcaria	TAK	BRAK	90%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi
Szwecja	TAK	BRAK	Do 100% ^d	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi
Węgry	TAK	2 linia	50% ^c lub 100%	50% refundacji: T2DM po niepowodzeniu min. 3 mies. terapii OAD, zdefiniowanym jako HbA1c >7%. Insulina glargine dodana do terapii doustnej. 100% refundacji: T2DM po niepowodzeniu NPH (min. 3 wstrzyknięcia/dobę), z towarzyszącymi epizodami ciężkich hipoglikemii (przed upływem 3 mies. stosowania NPH) lub 3 hipoglikemie/miesiąc oraz utrzymujący się poziom HbA1c >8% (po trwającej min. 3 mies. terapii NPH). <u>Refundacja podtrzymana po 12 mies., jeżeli dwa pomiary HbA1c wskazują na wartość <8% lub dochodzi do zniesienia ciężkich hipoglikemii (dorośli) lub HbA1c <8% lub 2-procentowa redukcja HbA1c (pacjenci <18 lat). Brak osiągnięcia docelowych wartości stanowi podstawę do powrotu na terapię NPH lub utrzymywania IGlaz z 50-procentową odpłatnością. Po roku pacjent może się ponownie ubiegać o 100-procentową refundację, jeżeli osiągnął docelowe wartości HbA1c lub roczna terapia NPH nie jest skuteczna (HbA1c ≥8, lub występują min. 3 hipoglikemie/mies.)</u>
Wielka Brytania	TAK	2 linia	100%	T2DM: po niepowodzeniu NPH z towarzyszącym HbA1c >7,5%, u pacjentów z hipoglikemią ograniczającą codzienne funkcjonowanie, lub gdy stosowanie NPH wymaga dwóch wstrzyknięć na dobę w skojarzeniu z OAD, lub stosowanie NPH jest niemożliwe z uwagi na trudności w obsługiwaniu systemu do podawania NPH, oraz u pacjentów potrzebujących pomocy medycznej w podawaniu insuliny
Włochy	TAK	BRAK	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi

a) 1 linia dla pacjentów leczonych w schemacie basal-bolus objętych umową (konwencją) diabetologiczną potrzebujących 2 lub więcej wstrzyknięć insuliny.

b) Dotyczy wstrzykiwacza Solostar, wstrzykiwacz Optilan nie jest stosowany.

c) W zależności od preparatu (wstrzykiwacz wielorazowy lub jednorazowy).

d) Wysokość refundacji uzależniona od wydatków pacjenta na leki.

e) 100% dla przewlekłe chorych, 65% dla pozostałych.

6.2. Rekomendacje finansowe agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych insuliny w terapii T2DM. W tym celu przeszukane zostały strony internetowe agencji HTA działających w Polsce (AOTM), Wielkiej Brytanii (NICE), Szkocji (NHS Scotland), Australii (PBAC), Francji (HAS) oraz Kanadzie (CADTH).

Wśród odnalezionych dokumentów, zawierających rekomendacje refundacyjne w terapii T2DM, zaden nie dotyczył współfinansowania ze środków publicznych insulin ludzkich (NPH). Wynika to z faktu, że należą one do grupy leków o ugruntowanej pozycji na rynku, od dawna dostępnych w lecznictwie otwartym, a w takich sytuacjach agencje niezwykle rzadko opiniują zasadność umieszczenia preparatów w wykazach świadczeń gwarantowanych.

We wszystkich agencjach oceniano natomiast możliwość refundowania LAA (IGlar, IDet) w T2DM. W Polsce Prezes AOTM w stanowiskach nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. oraz 92/2013 z dnia 29.07.2013 opowiada się za finansowaniem produktów leczniczych Lantus (insulina glargine) oraz Levemir (insulina detemir) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie. [68, 69]

Wśród zagranicznych agencji HTA jedynie kanadyjski CADTH nie przychylił się do finansowania ze środków publicznych LAA, argumentując swoje stanowisko zbyt wysokim kosztem preparatów, pomimo udowodnionej w badaniach RCT ich przewagi nad NPH w zakresie redukcji ryzyka hipoglikemii. [70, 71] Brytyjskie agencje HTA (NICE oraz NHS Scotland) wyznaczyły grupę pacjentów z T2DM, dla których lek ten powinien być współfinansowany ze środków publicznych. W grupę tę wpisują się pacjenci, którzy przy iniekcjach insuliny potrzebują pomocy medycznej oraz którzy doświadczają epizodów hipoglikemii wpływających znacząco na ich styl życia. Pozytywną rekomendację w sprawie finansowania terapii IGlar oraz IDet u chorych z T2DM wydały również francuska agencja HAS oraz australijski PBAC, który w swoim stanowisku nie nakłada dodatkowych obostrzeń na poziom refundowania obu preparatów. [72–77]

Szczegóły oraz podsumowanie dotyczące rekomendacji finansowych przedstawiają tabele poniżej. (Tabela 15, Tabela 16, Tabela 17).

Tabela 15.
Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących IGlar, IDet oraz NPH w leczeniu cukrzycy typu 2

Insulina	Rekomendacje dotyczące finansowania terapii T2DM					
	AOTM	NICE	NHS Scotland	PBAC	CADTH	HAS
IGlar	POZYTYWNA*	POZYTYWNA *	POZYTYWNA *	POZYTYWNA	NEGATYWNA	POZYTYWNA *
IDet	POZYTYWNA*	POZYTYWNA *	POZYTYWNA *	POZYTYWNA	NEGATYWNA	POZYTYWNA *
NPH	BRAK	BRAK	BRAK	BRAK	BRAK	BRAK

*rekomendowana warunkowo

Tabela 16.
Rekomendacje wydane przez agencje HTA dotyczące stosowania insuliny glargine

Agencja HTA	Rekomendacja	Szczegóły
AOTM	Pozytywna	Rekomenduje dla pacjentów z T2DM, leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie. [68]
NICE	Pozytywna	Rekomenduje warunkowo dla pacjentów z T2DM, którzy: potrzebują profesjonalnej pomocy medycznej przy wykonaniu iniekcji insuliny, doświadczają częstych hipoglikemii wpływających znacząco na styl życia, potrzebują dwóch iniekcji insuliny bazalnej na dobę w skojarzeniu z OAD lub doświadczają epizodów hipoglikemii w trakcie terapii NPH. [72, 73]
NHS Scotland	Pozytywna	W T2DM dopuszczone jest warunkowe finansowanie, gdy u pacjenta występują częste hipoglikemie, lub gdy wymaga on profesjonalnej pomocy medycznej przy wykonaniu iniekcji insuliny. [74]
PBAC	Pozytywna	Rekomenduje w leczeniu pacjentów z T2DM ze względu na zmniejszenie występowanie częstości hipoglikemii. [75, 76]
HAS	Pozytywna	Rekomenduje w leczeniu pacjentów z T2DM. [79]
CADTH	Negatywna	Nie rekomenduje w leczeniu pacjentów z T2DM ze względu na wysoki koszt IGLar i brak jednoznacznych dowodów na przewagę nad NPH. [80]

Tabela 17.
Rekomendacje wydane przez agencje HTA dotyczące stosowania insuliny detemir

Agencja HTA	Rekomendacja	Szczegóły
AOTM	Pozytywna	Rekomenduje dla pacjentów z T2DM, leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie [69]
NICE	Pozytywna	Rekomenduje warunkowo dla pacjentów T2DM, którzy: potrzebują profesjonalnej pomocy medycznej przy wykonaniu iniekcji insuliny, doświadczają częstych hipoglikemii wpływających znacząco na styl życia, potrzebują dwóch iniekcji insuliny bazalnej na dobę w skojarzeniu z OAD lub doświadczają epizodów hipoglikemii w trakcie terapii NPH. [73]
NHS Scotland	Pozytywna	Rekomenduje warunkowo dla pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 2 roku życia z cukrzycą, którzy nie są w stanie osiągnąć dobrej kontroli glikemii za pomocą aktualnie stosowanej insuliny. [81]
PBAC	Pozytywna	Rekomenduje u pacjentów T2DM, którzy nie reagują na terapię OAD. [75, 77]
HAS	Pozytywna	Rekomenduje w leczeniu pacjentów z T2DM. [82, 83]
CADTH	Negatywna	Nie rekomenduje w leczeniu pacjentów T2DM ze względu na wysoki koszt IDet oraz brak przewagi nad NPH. [70, 71]

7. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

7.1. Cel wstępnej analizy klinicznej

Celem wstępnej analizy klinicznej było określenie ilości oraz jakości dostępnych dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej IGLar oraz jej potencjalnych komparatorów w terapii pacjentów z T2DM. W ramach wstępnej analizy klinicznej poszukiwano danych, które pozwoliłyby określić możliwość bezpośredniego lub pośredniego porównania efektywności klinicznej IGLar z opcjonalnymi sposobami postępowania w terapii T2DM.

W pierwszej kolejności poszukiwano wiarygodnych opracowań wtórnych, w drugiej kolejności dokonano uzupełniającego przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej (MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE) pod kątem identyfikacji pierwotnych prób klinicznych z randomizacją.

7.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

W ramach przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 25 opracowań wtórnych dedykowanych ocenie efektywności klinicznej insuliny w terapii T2DM. Szczegółowy opis przeglądów systematycznych zamieszczony został w dokumencie analizy klinicznej.

Na podstawie referencji zidentyfikowanych opracowań wtórnych odnaleziono 28 badań RCT, w których skuteczność i bezpieczeństwo insuliny glargine porównywano względem potencjalnych komparatorów. Dla wszystkich ocenianych opcji dostępne były porównania bezpośrednie (Tabela 18).

Populację docelową w większości badań stanowili pacjenci, którzy nie otrzymywali uprzednio terapii insuliną. W przypadku trzech badań: Massi-Benedetti 2003 (IGlar + OAD vs NPH + OAD) oraz Raskin 2009 i Hollander 2008 (IGlar + bolus + OAD vs IDet + bolus + OAD) populacje były mieszane pod względem wcześniejszego leczenia insuliną. Jednorodne grupy pacjentów w zakresie wcześniejszej insulinoterapii dostępne były wyłącznie w 6 badaniach (Schiel 2007, Koivisto 2011, Rosenstock 2001, GINGER, DURABLE 2 oraz Rosenstock 2008), przy czym w jednej pracy (Rosenstock 2008) wcześniej stosowaną insulinę stanowiła IGLar + OAD, a w badaniu ocenie poddano skuteczność intensyfikacji leczenia poprzez dodanie do uprzedniego schematu insuliny posiłkowej. W pozostałych pracach wcześniejszą terapię stanowiły mieszanki bądź rodzaj preparatu insulinowego nie został podany.

Tabela 18.
Zestawienie badań RCT dla IGLar w terapii T2DM

Interwencja	Publikacja	Wcześniejsze leczenie insuliną	Ref.
IGlar + OAD vs NPH + OAD	Hsia 2011	NIE	[84]

Interwencja	Publikacja	Wcześniejsze leczenie insuliną	Ref.
	Forst 2010	NIE	[85]
	Esposito 2008	NIE	[86]
	Eliaschewitz 2006	NIE	[87]
	Fritsche 2003	NIE	[88]
	Yki-Järvinen 2006	NIE	[89]
	Riddle 2003	NIE	[90]
	Massi-Benedetti 2003	TAK/NIE	[91]
	Strojek 2010	NIE	[92]
IGlar + OAD vs MIX	Janka 2005	NIE	[93]
	Schiel 2007	TAK	[94]
	Al.-Shaikh 2006	NIE	[95]
IGlar + OAD vs MIX + OAD	DURABLE	NIE	[96]
	Raskin 2005	NIE	[97]
	Kann 2006	NIE	[98]
	Robbins 2007	NIE	[99]
	Strojek 2009	NIE	[100]
IGlar + OAD vs IDet + OAD	Swinnen 2009	NIE	[101]
	Rosenstock 2008	NIE	[102]
IGlar + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD	Rosenstock 2001	TAK	[103]
	Koivisto 2011	TAK	[104]
IGlar + bolus ± OAD vs MIX ± OAD	Rosenstock 2008	TAK ^b	[105]
	Jain 2010	NIE	[106]
	Bowering 2012	NIE	[107]
	GINGER (Fritsche 2009)	TAK	[108]
	DURABLE 2 (Miser 2010)	TAK ^a	[109]
IGlar + bolus ± OAD vs IDet + bolus ± OAD	Raskin 2009	TAK/NIE	[110]
	Hollander 2008	TAK/NIE	[111]

a) pacjenci po insulinoterapii IGlAr lub terapii MIX;
b) pacjenci po IGlAr + OAD – intensyfikacja leczenia.

8. KOSZTY TERAPII

W niniejszym rozdziale przedstawiono szacunkowe koszty leczenia pacjentów z T2DM za pomocą insuliny oraz terapii nieinsulinowych. Uwzględniono koszty poszczególnych preparatów.

8.1. Koszty insulinoterapii

8.1.1. Ceny leków

Koszty poszczególnych preparatów insuliny wyznaczono w oparciu o odpowiednie obwieszczenie Ministra Zdrowia. [47] Poniżej zestawiono ceny detaliczne poszczególnych preparatów insuliny obowiązujące od dnia 24 czerwca 2014 roku wraz z informacją o poziomie odpłatności (Tabela 19).

Tabela 19.
Ceny detaliczne poszczególnych preparatów insuliny aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego

Preparat	Opakowanie	Cena detaliczna [zł]	Koszt NFZ [zł]	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Mieszanki insuliny					
Insuman Comb 25, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	102,71	93,68	ryczałt	9,03
Mixtard 30 Penfill, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	106,92	93,68	ryczałt	13,24
Mixtard 40 Penfill, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	108,24	93,68	ryczałt	14,56
Mixtard 50 Penfill, 100 j.m./ml	5 x 3 ml	108,24	93,68	ryczałt	14,56
Polhumin Mix - 2, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	97,23	93,23	ryczałt	4,00
Polhumin Mix - 3, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	97,23	93,23	ryczałt	4,00
Polhumin Mix - 4, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	97,23	93,23	ryczałt	4,00
Polhumin Mix - 5, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	97,23	93,23	ryczałt	4,00
Gensulin M30 (30/70), 100 j.m./ml	1 fiol.a 10 ml	66,81	61,92	ryczałt	4,89
Gensulin M30 (30/70), 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	97,68	93,68	ryczałt	4,00
Gensulin M40 (40/60), 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	97,68	93,68	ryczałt	4,00
Gensulin M50 (50/50), 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	97,68	93,68	ryczałt	4,00
Humulin M3 (30/70), 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	99,67	93,68	ryczałt	5,99
Insuman Comb 25 SoloStar, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	97,23	93,23	ryczałt	4,00
Mieszanki analogowe					
NovoMix 30 Penfill, 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	136,41	93,68	ryczałt	42,73
NovoMix 50 Penfill, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	136,41	93,68	ryczałt	42,73
Humalog Mix25, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	133,87	93,68	ryczałt	40,19
Humalog Mix50, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	133,87	93,68	ryczałt	40,19

Preparat	Opakowanie	Cena detaliczna [zł]	Koszt NFZ [zł]	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Insuliny ludzkie o pośrednim czasie działania					
Gensulin N, 100 j.m./ml	1 fiol.a 10 ml	66,81	61,92	ryczałt	4,89
Gensulin N, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	97,68	93,68	ryczałt	4,00
Humulin N, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	99,67	93,68	ryczałt	5,99
Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	97,23	93,23	ryczałt	4,00
Polhumlin N, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	97,23	93,23	ryczałt	4,00
Insulatard Penfill, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	102,92	93,68	ryczałt	9,24
Insuman Basal, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	102,71	93,68	ryczałt	9,03
Długo działające analogi					
Lantus, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	242,64	169,85	30%	72,79
Lantus, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml	242,64	169,85	30%	72,79
Levemir, 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml (Penfil)	249,02	169,85	30%	79,17

8.1.2. Koszty leków

Koszty terapii poszczególnymi preparatami insulin wyznaczono, obliczając - na podstawie cen oraz wielkości opakowań poszczególnych preparatów - koszt jednostki każdego z preparatów. Dawki dobowe poszczególnych preparatów insulin określono na podstawie publikowanych przez WHO dawek DDD (*Defined Daily Dose*). [112] Zgodnie z nimi, średnia dawka dobową każdej z insulin wynosi 40 jednostek. Na tej podstawie oszacowano miesięczny koszt stosowania poszczególnych preparatów.

Szacowany miesięczny koszt terapii za DDD preparatami insulin należących do grupy LAA wynosi 194 zł, w przypadku IGlar, oraz 199 zł w przypadku IDet. Miesięczny koszt terapii ponoszony przez NFZ wynosi około 136 zł.

Szacowany całkowity miesięczny koszt terapii za DDD preparatami insulin z grupy mieszanek ludzkich wynosi, w zależności od stosowanego preparatu, od około 78 zł do około 87 zł. Miesięczny koszt terapii pacjenta ponoszony przez NFZ wynosi około 75 zł.

Szacowany całkowity miesięczny koszt terapii za DDD preparatami insulin z grupy mieszanek analogowych wynosi, w zależności od stosowanego preparatu, od około 107 zł do około 109 zł. Miesięczny koszt terapii pacjenta ponoszony przez NFZ wynosi około 75 zł.

Szacowany miesięczny koszt terapii za DDD preparatami insulin z grupy insulin ludzkich o pośrednim czasie działania wynosi, w zależności od stosowanego preparatu, od około 78 zł do około 82 zł. Miesięczny koszt terapii pacjenta ponoszony przez NFZ wynosi około 75 zł.

Tabela 20.
Miesięczne koszty stosowania w dawkach równych DDD poszczególnych preparatów insuliny

Preparat	Opakowanie	Miesięczny koszt [zł]	Miesięczny koszt NFZ [zł]	Miesięczny koszt pacjent [zł]
Mieszanki insuliny ludzkiej				
Insuman Comb 25, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	82,17	74,94	7,22
Mixtard 30 Penfill, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	85,54	74,94	10,59
Mixtard 40 Penfill, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	86,59	74,94	11,65
Mixtard 50 Penfill, 100 j.m/ml	5 x 3 ml	86,59	74,94	11,65
Polhumin Mix-2, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	77,78	74,58	3,20
Polhumin Mix-3, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	77,78	74,58	3,20
Polhumin Mix-4, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	77,78	74,58	3,20
Polhumin Mix-5, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	77,78	74,58	3,20
Gensulin M30 (30/70), 100 j.m./ml	1 fiol.a 10 ml	80,17	74,30	5,87
Gensulin M30 (30/70), 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	78,14	74,94	3,20
Gensulin M40 (40/60), 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	78,14	74,94	3,20
Gensulin M50 (50/50), 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	78,14	74,94	3,20
Humulin M3 (30/70), 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	79,74	74,94	4,79
Insuman Comb 25 SoloStar, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	77,78	74,58	3,20
Mieszanki analogowe				
NovoMix 30 Penfill, 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	109,13	74,94	34,18
NovoMix 50 Penfill, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	109,13	74,94	34,18
Humalog Mix25, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	107,10	74,94	32,15
Humalog Mix50, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	107,10	74,94	32,15
Insuliny ludzkie o pośrednim czasie działania				
Gensulin N, 100 j.m./ml	1 fiol.a 10 ml	80,17	74,30	5,87
Gensulin N, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	78,14	74,94	3,20
Humulin N, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	79,74	74,94	4,79
Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	77,78	74,58	3,20
Polhumin N, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	77,78	74,58	3,20
Insulatard Penfill, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	82,34	74,94	7,39
Insuman Basal, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	82,17	74,94	7,22
Długo działające analogi				
Levemir, 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml (Penfil)	199,22	135,88	63,34
Lantus, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3ml	194,11	135,88	58,23
Lantus, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml	194,11	135,88	58,23

8.1.3. Sposób i poziom finansowania interwencji refundowanych

IGlar objęta została refundacją ze środków publicznych w ramach listy leków refundowanych u pacjentów z T2DM leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii. Obecnie, spośród technologii opcjonalnych dla IGLar w Polsce finansowaniem ze środków publicznych objęto preparaty insulin obejmujące mieszanki insulin ludzkich, mieszanki analogów insuliny, insuliny ludzkie o pośrednim czasie działania oraz długodziałający analog insuliny – IDet.

IGlar oraz IDet wydawane są za odpłatnością 30%, a ich koszt dla pacjenta wynosi 72,79 zł w przypadku IGLar oraz 79,17 zł w przypadku IDet za opakowanie. Pozostałe preparaty insulinowe wydane są za odpłatnością ryczałtową a ich koszt dla pacjenta za opakowanie wynosi od 4 do 14,56 zł w przypadku mieszanek insulin ludzkich, od 40,19 do 42,73 zł w przypadku mieszanek analogów insuliny oraz od 4 do 9,24 zł w przypadku insulin ludzkich o pośrednim czasie działania.

Szczegółowe informacje odnośnie cen oraz sposobu i poziomu finansowania IGLar oraz opcjonalnych terapii insulinowych stosowanych w T2DM przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 21)

Tabela 21
Zestawienie cen refundowanych terapii insulinowych wraz ze sposobem i poziomem finansowania.

Nazwa handlowa	Postać	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Wskazanie refundacyjne w T2DM	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Mieszanki insulin										
Insuman Comb 25	zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml			85,68	89,96	102,71	97,68	ryczałt	9,03
Mixtard 30 Penfill	zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml			89,68	94,16	106,92	97,68	ryczałt	13,24
Mixtard 40 Penfill	zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml			90,94	95,49	108,24	97,68	ryczałt	14,56
Mixtard 50 Penfill	zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml			90,94	95,49	108,24	97,68	ryczałt	14,56
Polhumin Mix - 2	zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	Cukrzyca	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczałt	4
Polhumin Mix - 3	zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml			80,46	84,48	97,23	97,23	ryczałt	4
Polhumin Mix - 4	zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml			80,46	84,48	97,23	97,23	ryczałt	4
Polhumin Mix - 5	zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml			80,46	84,48	97,23	97,23	ryczałt	4
Gensulin M30 (30/70)	zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.a 10 ml			53,95	56,65	66,81	65,12	ryczałt	4,89
Gensulin M30 (30/70)	zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml			80,89	84,93	97,68	97,68	ryczałt	4

Nazwa handlowa	Postać	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Wskazanie refundacyjne w T2DM	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	j.m./ml									
Gensulin M40 (40/60)	zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml			80,89	84,93	97,68	97,68	ryczałt	4
Gensulin M50 (50/50)	zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml			80,89	84,93	97,68	97,68	ryczałt	4
Humulin M3 (30/70)	zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml			82,78	86,92	99,67	97,68	ryczałt	5,99
Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu	zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml			80,46	84,48	97,23	97,23	ryczałt	4
Mieszanki analogowe										
NovoMix 30 Penfill	zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml			117,77	123,66	136,41	97,68	ryczałt	42,73
NovoMix 50 Penfill	zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml			117,77	123,66	136,41	97,68	ryczałt	42,73
Humalog Mix25	zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml			115,35	121,12	133,87	97,68	ryczałt	40,19
Humalog Mix50	zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml			115,35	121,12	133,87	97,68	ryczałt	40,19
Insuliny ludzkie o pośrednim czasie działania										
Gensulin N	zawiesina do wstrzykiwań, 100	1 fiol.a 10 ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny	Cukrzyca	53,95	56,65	66,81	65,12	ryczałt	4,89

Nazwa handlowa	Postać	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Wskazanie refundacyjne w T2DM	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	j.m./ml		ludzkie i analogi insulin ludzkich							
Gensulin N	zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml		80,89	84,93	97,68	97,68	ryczałt	4	
Humulin N	zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml		82,78	86,92	99,67	97,68	ryczałt	5,99	
Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu	zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml		80,46	84,48	97,23	97,23	ryczałt	4	
Polhumin N	zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml		80,46	84,48	97,23	97,23	ryczałt	4	
Insulatard Penfill	zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml		85,88	90,17	102,92	97,68	ryczałt	9,24	
Insuman Basal	zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml		85,68	89,96	102,71	97,68	ryczałt	9,03	

Nazwa handlowa	Postać	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Wskazanie refundacyjne w T2DM	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Długo działające analogi										
Levemir	roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł,a 3ml (Penfil)	14,3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	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 udokumentowanym i nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii	219,91	230,91	249,02	242,64	30%	79,17
Lantus	roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml		213,84	224,53	242,64	242,64	30%	72,79	
Lantus	roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar)		213,84	224,53	242,64	242,64	30%	72,79	

8.2. Koszty terapii nieinsulinowych

8.2.1. Dawkowanie leków hipoglikemizujących

Dawkowanie leków przeciwcukrzycowych z grupy agonistów GLP-1, inhibitorów DPP-4, inhibitorów α -glukozydazy oraz TZD określono na podstawie obowiązujących charakterystyk produktów leczniczych (ChPL). Szczegółowe zestawienie możliwych schematów dawkowania poszczególnych opcji terapeutycznych zamieszczono poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.
Dawkowanie nieinsulinowych leków przeciwcukrzycowych

Lek	Dawka początkowa (dobowa)	Dawka podtrzymująca (dobowa)	Źródło
Agoniści receptora GLP-1			
Liksysenatyd	Przez pierwsze 2 tyg. 10 μ g	20 μ g	ChPL Lyxumia [56]
Eksenatyd	Przez min. pierwszy mies. 10 μ g (2 x 5 μ g)	20 μ g (2 x 10 μ g)	ChPL Byetta [55]
Liraglutyd	Przez min. pierwszy tydz. 0,6 mg	1,2 mg (lub 1,8 mg) ^a	ChPL Victoza [54]
Inhibitory DPP-4			
Sitagliptyna	x	100 mg	ChPL Januvia [61]
Wildagliptyna	x	100 mg ^b	ChPL Galvus [60]
Saksagliptyna	x	5 mg	ChPL Onglyza [58]
Linagliptyna	x	5 mg	ChPL Trajenta [59]
Inhibitory α-glukozydazy			
Akarboza	3 dni: 50 mg 3 dni: 100 mg (2x50 mg) 7 dni: 150 mg (3x50 mg) 3 dni: 200 mg (2x50 mg+100mg) 3 dni: 250 mg (1x50 mg+2x100 mg)	300 mg (3x100 mg) od 4 tyg.	ChPL Glucobay [62]
Tiazolidynediony			
Pioglitazon	15 mg lub 30 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej 45 mg raz na dobę	45 mg ^c	ChPL Glustin [64]
Inhibitory SGLT-2			
Kanagliflozyna	100–300 mg 1x/d	100–300 mg	ChPL Invocana [67]
Biguanidy			
Metformina	Najczęściej: 500–850 mg 2–3 razy, maks. 3 g w 2–3 dawkach /d	1000-1500 mg	ChPL METFORMAX [46]
Pochodne Sulfonilomocznika			
Glimepirydy	Początkowo 1 mg na dobę	2, 3 lub 4 mg na dobę	ChPL Glimepiryd [49]

a) Oczekuje się, że część pacjentów skorzysta ze zwiększenia dawki z 1,2 mg do 1,8 mg w zależności od odpowiedzi klinicznej.

b) W terapii dwulekowej w skojarzeniu z SU zalecana dawka wynosi 50 mg.

c) Maksymalna zalecana dawka, ChPL nie określa jednoznacznie dawki docelowej.

8.2.2. Ceny leków

Ceny detaliczne większości analizowanych leków zaczerpnięto z „Indeksu Leków” znajdującym się na portalu lekinfo24, w przypadku leków objętych refundacją korzystano z danych znajdujących się w obowiązującym wykazie leków refundowanych [47]. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące cen poszczególnych leków hipoglikemizujących (Tabela 23).

Tabela 23.
Ceny analizowanych leków hipoglikemizujących

Lek	Produkt leczniczy	Opakowanie	Liczba dawek dziennych/opakowanie	Cena za opakowanie	Źródło danych
Agoniści receptora GLP-1					
Liksysenatyd	Lyxumia	1 wstrzykiwacz 3 ml (po 14 dawek 10 µg)	7	269,00 zł	Portal lekinfo24
		1 wstrzykiwacz (14 dawek 20 µg)	14	536,00 zł	
Eksenatyd	Byetta	wstrzykiwacz 1,2 ml (60 dawek 5 µg)	30 ^a	540,00 zł ^a	Portal lekinfo24
		wstrzykiwacz 2,4 ml, (60 dawek 10 µg)	30	550,00 zł	
Liraglutyd	Victoza	2x3 ml (60 dawek po 0,6 mg/30 dawek 1,2 mg)	60/30	545,00 zł	Portal lekinfo24
Inhibitory DPP-4					
Sitagliptyna	Januvia Xelevia	28 tabl.	28	216,00 zł	Portal lekinfo24
Wildagliptyna	Galvus	28 tabl.	14	105,50zł	Portal lekinfo24
		56 tabl.	28	210,50zł	Portal lekinfo24
Saksagliptyna	Onglyza	30 tabl.	30	227,00 zł	Portal lekinfo24
Linagliptyna	Trajenta	30 tabl.	30	210,00 zł	Portal lekinfo24
Inhibitory α-glukozydazy					
Akarboza	Adeksa 100	30 tabl.	10	14,39 zł	Portal lekinfo24
	Glucobay 100	30 tabl.	10	17,83 zł	Portal lekinfo24
Tiazolidynediony					
Pioglitazon	Bioton 15	28 tabl.	28	31,00 zł	Portal lekinfo24
	Bioton 45	28 tabl.	28	49,00 zł	Portal lekinfo24
Inhibitory SGL T-2					
Kanagliflozyna	Invokana 100	30 tabl.	30	248,00 zł	Portal lekinfo24
	Invokana 300	30 tabl.	30	367,00 zł	Portal lekinfo24
Biguanidy					
Metformina	Metformin Bluefish	30 tabl.	15/25	5,55 zł	IkarPRO

	Glucophage XR	60 tabl.	60/40	42,00	lkarPRO
Pochodne Sulfonilomocznika					
Glimepirydy	Glimepiride Accord	30 tabl	30	10,23	lkarPRO
	Amaryl 3	30 tabl.	30	17,74	lkarPRO

a) Koszt w przypadku pierwszego miesiąca terapii.

8.2.3. Koszty poszczególnych opcji terapeutycznych

Przy wyznaczaniu kosztów poszczególnych opcji terapeutycznych w leczeniu T2DM po niepowodzeniu dwóch OAD lub insulinoterapii, przyjęto następujące założenia:

- dla każdego analizowanego leku obliczono koszt jednego miesiąca terapii, nie uwzględniając okresu dostosowywania dawki,
- koszty dziennej dawki zaokrąglono do drugiego miejsca po przecinku,
- koszt miesięcznej terapii obliczano mnożąc cenę dziennej dawki preparatu przez liczbę dni w mies. (przy założeniu 30 dni/miesiąc),

Koszty detaliczne pierwszego miesiąca terapii, w przypadku większości leków, mogą różnić się od kosztów ponoszonych w kolejnych miesiącach, ze względu na różnej długości okres dostosowywania dawki. Koszty miesięcznej terapii antagonistami GLP-1 wynoszą od 550 zł do 1138,70zł., w przypadku inhibitorów DPP-4 koszt jednego miesiąca terapii waha się w granicach od 210,00 zł do 231,30 zł. Najtańszy preparat z tej grupy, linagliptyna otrzymała jednak negatywną rekomendację finansową wydaną przez AOTM 12 marca 2012 roku. Szacunkowa cena miesięcznej terapii pioglitazonem wynosi 52,50–103,33 zł, natomiast kanagliflozyną od 248 zł do 367 zł miesięcznie. Najtańszymi opcjami terapeutycznymi są akarboza, metformina i pochodne sulfonilomocznika w przypadku których koszty leczenia wahają się odpowiednio w przedziałach 44,20–53,40 zł, 13,20–42,00 zł oraz 10,23–23,59 zł.

Zestawienie szacunkowych kosztów poszczególnych terapii zawiera Tabela 24.

Tabela 24.
Szacunkowe miesięczne koszty terapii poszczególnymi opcjami terapeutycznymi

Substancja czynna	Preparat	Dawka dzienna	Liczba dziennych dawek w opakowaniu	Koszt dziennej dawki	Koszt jednego mies. terapii
Agoniści GLP-1					
Liksyesnatyd	Lyxumia	20 µg	14	38,29 zł	1138,7 zł
Eksenatyd	Byetta	10 µg	30	18,33 zł	550 zł ^a
Liraglutyd	Victoza	6 mg/ml	30 ^b	18,17 zł	545,00 zł ^{a, c}
Inhibitory DPP-4					
Sitagliptyna	Januvia Xelevia	100 mg	28	7,71 zł	231,30 zł

Widagliptyna	Galvus	50 mg	14	7,54 zł	226,20 zł
			28	7,52 zł	225,60 zł
Saksagliptyna	Onglyza	5 mg	30	7,57 zł	227,00 zł
Linagliptyna	Trajenta	5 mg	30	7,00 zł	210,00 zł
Inhibitory α-glukozydazy					
Akarboza	Adeksa 100	300 mg	10	1,44 zł	44,20 zł
	Glucobay 100	300 mg	10	1,78 zł	53,40 zł
Tiazolidynediony					
Pioglitazon	Bioton 15	30 mg	9	3,44 zł	103,33 zł
	Bioton 45	45 mg	28	1,75 zł	52,50 zł
Inhibitory SGLT-2					
Kanagliflozyna	Invokana 100	30 tabl.	30	8,27 zł	248,00 zł
	Invokana 300	30 tabl.	30	12,23 zł	367,00 zł
Biguanidy					
Metformina	Metformin Bluefish 850 mg	1000-1500 mg	15/25	0,44 zł	13,20 zł
	Glucophage XR 1000 mg	1000-1500 mg	60/40	1,40 zł	42,00 zł
Pochodne Sulfonylomocznika					
Glimepirydy	Glimepiride Accord	2-4 mg	30	0,17 zł	10,23 zł
	Amaryl 3	2-4 mg	30	0,39 zł	23,59 zł

a) Koszt jednego opakowania leku.

b) Liczba dawek w przypadku dziennej dawki 1,2 mg.

c) Obliczenia przeprowadzono dla dziennej dawki podtrzymującej 1,2 mg.

8.2.4. Sposób i poziom finansowania interwencji refundowanych

Spośród wszystkich nieinsulinowych leków hipoglikemizujących jedynie metformina, pochodne sulfonylomocznika oraz akarboza stanowią opcje finansowane ze środków publicznych w Polsce, co odbywa się w ramach listy leków refundowanych. Metforminę oraz pochodne sulfonylomocznika są wydane z opłatnością ryczałtową, która kształtuje się w przypadku metforminy na poziomie od 3,20 do 28,42 zł za opakowanie, natomiast w przypadku pochodnych sulfonylomocznika od 3,20 zł do 24,43 zł. Akarbozę wydaje się za opłatnością 30%, a jej koszt dla pacjenta wynosi 2,53–24,20 zł za opakowanie. [47] Szczegółowe informacje odnośnie cen oraz sposobu i poziomu finansowania wszystkich preparatów stosowanych w terapii nieinsulinowej T2DM przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 25).

Tabela 25.
Zestawienie cen refundowanych terapii nieinsulinowych wraz ze sposobem i poziomem finansowania.

Nazwa handlowa	Postać	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Wskazanie refundacyjne	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Akarboza										
Adeksa	tabl., 50 mg	30 tabl.	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	Cukrzyca	5,21	5,47	7,57	7,2	30%	2,53
Adeksa	tabl., 100 mg	30 tabl.		Cukrzyca	10,23	10,74	14,39	14,39	30%	4,32
Glucobay 100	tabl., 100 mg	30 tabl.		Cukrzyca	13,5	14,18	17,83	14,39	30%	7,76
Glucobay 50	tabl., 50 mg	30 tabl.		Cukrzyca	10,97	11,52	13,63	7,2	30%	8,59
Glucobay 50	tabl., 50 mg	90 tabl.		Cukrzyca	32,94	34,59	39,31	21,59	30%	24,2
Gliklazyd										
Diabrezide	tabl., 80 mg	40 tabl.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	Cukrzyca	10,91	11,46	13,12	5,49	ryczałt	10,83
Diagen	tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.		Cukrzyca	14,53	15,26	17,63	8,23	ryczałt	12,6
Diaprel MR	tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.		Cukrzyca	22,68	23,81	26,18	8,23	ryczałt	21,15
Diaprel MR	tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.		Cukrzyca	21,55	22,63	25	8,23	ryczałt	19,97
Diazidan	tabl. powł., 80 mg	60 tabl.		Cukrzyca	14,36	15,08	17,45	8,23	ryczałt	12,42
Gliclada	tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.		Cukrzyca	14,53	15,26	17,63	8,23	ryczałt	12,6
Gliclada	tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 tabl.		Cukrzyca	21,79	22,88	26,2	12,35	ryczałt	18,65
Gliclada	tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.		Cukrzyca	14,53	15,26	17,63	8,23	ryczałt	12,6

Nazwa handlowa	Postać	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Wskazanie refundacyjne	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biocy
Gliclada	tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.		Cukrzyca	29,05	30,5	34,49	16,46	ryczałt	24,43
Symazide MR	tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.		Cukrzyca	14,36	15,08	17,45	8,23	ryczałt	12,42
Glimepiryd										
Amaryl 1	tabl., 1 mg	30 tabl.		Cukrzyca	4,61	4,84	6,09	4,12	ryczałt	5,17
Amaryl 2	tabl., 2 mg	30 tabl.		Cukrzyca	8,08	8,48	10,85	8,23	ryczałt	5,82
Amaryl 3	tabl., 3 mg	30 tabl.		Cukrzyca	13,74	14,43	17,74	12,35	ryczałt	10,19
Amaryl 4	tabl., 4 mg	30 tabl.		Cukrzyca	11,88	12,47	16,46	16,46	ryczałt	6,4
Amaryl 4	tabl., 4 mg	30 tabl.		Cukrzyca	12,96	13,61	17,6	16,46	ryczałt	7,54
Avaron	tabl., 4 mg	30 tabl.		Cukrzyca	13,93	14,63	18,62	16,46	ryczałt	8,56
Avaron	tabl., 3 mg	30 tabl.		Cukrzyca	10,15	10,66	13,97	12,35	ryczałt	6,42
Avaron	tabl., 2 mg	30 tabl.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	Cukrzyca	6,75	7,09	9,45	8,23	ryczałt	4,42
Avaron	tabl., 1 mg	30 tabl.		Cukrzyca	3,35	3,52	4,77	4,12	ryczałt	3,85
Avaron	tabl., 1 mg	30 tabl.		Cukrzyca	3,35	3,52	4,77	4,12	ryczałt	3,85
Avaron	tabl., 2 mg	30 tabl.		Cukrzyca	6,75	7,09	9,45	8,23	ryczałt	4,42
Avaron	tabl., 3 mg	30 tabl.		Cukrzyca	10,15	10,66	13,97	12,35	ryczałt	6,42
Avaron	tabl., 4 mg	30 tabl.		Cukrzyca	13,93	14,63	18,62	16,46	ryczałt	8,56
Diaril	tabl., 1 mg	30 tabl.		Cukrzyca	4,32	4,54	5,79	4,12	ryczałt	4,87
Diaril	tabl., 2 mg	30 tabl.	Cukrzyca	7,56	7,94	10,31	8,23	ryczałt	5,28	
Diaril	tabl., 3 mg	30 tabl.	Cukrzyca	9,94	10,44	13,75	12,35	ryczałt	6,2	
Diaril	tabl., 4 mg	30 tabl.	Cukrzyca	13,82	14,51	18,51	16,46	ryczałt	8,45	

Nazwa handlowa	Postać	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Wskazanie refundacyjne	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Glibetic 1 mg	tabl., 1 mg	30 tabl.		Cukrzyca	3,89	4,08	5,33	4,12	ryczałt	4,41
Glibetic 2 mg	tabl., 2 mg	30 tabl.		Cukrzyca	7,86	8,25	10,62	8,23	ryczałt	5,59
Glibetic 3 mg	tabl., 3 mg	30 tabl.		Cukrzyca	11,56	12,14	15,45	12,35	ryczałt	7,9
Glibetic 4 mg	tabl., 4 mg	30 tabl.		Cukrzyca	13,82	14,51	18,51	16,46	ryczałt	8,45
Glidiamid	tabl. powł., 1 mg	30 tabl.		Cukrzyca	3,56	3,74	4,99	4,12	ryczałt	4,07
Glidiamid	tabl. powł., 2 mg	30 tabl.		Cukrzyca	6,91	7,26	9,63	8,23	ryczałt	4,6
Glidiamid	tabl. powł., 3 mg	30 tabl.		Cukrzyca	11,34	11,91	15,22	12,35	ryczałt	7,67
Glidiamid	tabl. powł., 4 mg	30 tabl.		Cukrzyca	13,93	14,63	18,62	16,46	ryczałt	8,56
GlimeHexal 1	tabl., 1 mg	30 tabl.		Cukrzyca	3,24	3,4	4,65	4,12	ryczałt	3,73
GlimeHexal 2	tabl., 2 mg	30 tabl.		Cukrzyca	6,75	7,09	9,45	8,23	ryczałt	4,42
GlimeHexal 3	tabl., 3 mg	30 tabl.		Cukrzyca	10,31	10,83	14,14	12,35	ryczałt	6,59
GlimeHexal 4	tabl., 4 mg	30 tabl.		Cukrzyca	13,93	14,63	18,62	16,46	ryczałt	8,56
GlimeHexal 6	tabl., 6 mg	30 tabl.		Cukrzyca	21,6	22,68	27,92	24,69	ryczałt	12,83
Glimepiride Accord	tabl., 1 mg	30 szt.		Cukrzyca	2,16	2,27	3,52	3,52	ryczałt	3,2
Glimepiride Accord	tabl., 2 mg	30 szt.		Cukrzyca	2,97	3,12	5,49	5,49	ryczałt	3,2
Glimepiride Accord	tabl., 3 mg	30 szt.		Cukrzyca	4,32	4,54	7,85	7,85	ryczałt	4,8
Glimepiride Accord	tabl., 4 mg	30 szt.		Cukrzyca	5,94	6,24	10,23	10,23	ryczałt	6,4
Glipid	tabl., 1 mg	30 tabl.		Cukrzyca	3,49	3,66	4,91	4,12	ryczałt	3,99
Glipid	tabl., 2 mg	30 tabl.		Cukrzyca	5,7	5,99	8,36	8,23	ryczałt	3,33
Glipid	tabl., 3 mg	30 tabl.		Cukrzyca	7,68	8,06	11,37	11,37	ryczałt	4,8
Glipid	tabl., 4 mg	30 tabl.		Cukrzyca	12,95	13,6	17,59	16,46	ryczałt	7,53
Glitoprel	tabl., 1 mg	30 tabl.		Cukrzyca	3,13	3,29	4,54	4,12	ryczałt	3,62

Nazwa handlowa	Postać	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Wskazanie refundacyjne	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Glitoprel	tabl., 2 mg	30 tabl.		Cukrzyca	6,42	6,74	9,11	8,23	ryczałt	4,08
Glitoprel	tabl., 3 mg	30 tabl.		Cukrzyca	9,61	10,09	13,4	12,35	ryczałt	5,85
Glitoprel	tabl., 4 mg	30 tabl.		Cukrzyca	12,84	13,48	17,47	16,46	ryczałt	7,41
Pemidal	tabl., 1 mg	30 tabl.		Cukrzyca	3,46	3,63	4,88	4,12	ryczałt	3,96
Pemidal	tabl., 2 mg	30 tabl.		Cukrzyca	6,91	7,26	9,63	8,23	ryczałt	4,6
Pemidal	tabl., 3 mg	30 tabl.		Cukrzyca	10,37	10,89	14,2	12,35	ryczałt	6,65
Pemidal	tabl., 4 mg	30 tabl.		Cukrzyca	13,82	14,51	18,51	16,46	ryczałt	8,45
Symglic	tabl., 1 mg	30 tabl.		Cukrzyca	3,13	3,29	4,54	4,12	ryczałt	3,62
Symglic	tabl., 2 mg	30 tabl.		Cukrzyca	5,78	6,07	8,44	8,23	ryczałt	3,41
Symglic	tabl., 3 mg	30 tabl.		Cukrzyca	7,78	8,17	11,47	11,47	ryczałt	4,8
Symglic	tabl., 6 mg	30 tabl.		Cukrzyca	20,81	21,85	27,09	24,69	ryczałt	12
Symglic	tabl., 4 mg	30 tabl.		Cukrzyca	10,8	11,34	15,33	15,33	ryczałt	6,4
Glipizyd										
Glipizide BP	tabl., 5 mg	30 tabl.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	Cukrzyca	5,4	5,67	6,92	4,12	ryczałt	6
Glukagon										
GlucaGen 1 mg HypoKit	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. (+1 rozp.)	85.0, Hormony trzustki - glukagon	Cukrzyca	51,82	54,41	64,35	64,35	ryczałt	3,2

Nazwa handlowa	Postać	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Wskazanie refundacyjne	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biocy
Metformina										
Avamina	tabl. powl., 500 mg	30 tabl.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	Cukrzyca	2,86	3	4,2	4,19	ryczałt	3,21
Avamina	tabl. powl., 500 mg	60 tabl.		Cukrzyca	5,72	6,01	8,3	8,3	ryczałt	3,2
Avamina	tabl. powl., 850 mg	30 tabl.		Cukrzyca	4,47	4,69	6,72	6,72	ryczałt	3,2
Avamina	tabl. powl., 850 mg	60 tabl.		Cukrzyca	9,72	10,21	13,75	13,75	ryczałt	3,2
Avamina	tabl. powl., 1000 mg	30 tabl.		Cukrzyca	5,5	5,78	8,08	8,08	ryczałt	3,2
Avamina	tabl. powl., 1000 mg	60 kaps.		Cukrzyca	11,44	12,01	15,91	15,91	ryczałt	3,2
Etform 500	tabl. powl., 500 mg	60 tabl.		Cukrzyca	5,72	6,01	8,3	8,3	ryczałt	3,2
Etform 500	tabl. powl., 500 mg	90 tabl.		Cukrzyca	8,42	8,84	12,05	12,05	ryczałt	3,2
Etform 850	tabl. powl., 850 mg	60 tabl.		Cukrzyca	7,99	8,39	11,93	11,93	ryczałt	3,2
Etform 850	tabl. powl., 850 mg	90 tabl.		Cukrzyca	12,96	13,61	18,17	18,17	ryczałt	4,08
Formetic	tabl. powl., 500 mg	30 tabl.		Cukrzyca	3,4	3,57	4,77	4,19	ryczałt	3,78
Formetic	tabl. powl., 500 mg	60 tabl.		Cukrzyca	6,8	7,14	9,44	8,39	ryczałt	4,25
Formetic	tabl. powl., 1000 mg	30 tabl.		Cukrzyca	5,78	6,07	8,37	8,37	ryczałt	3,2
Formetic	tabl. powl., 1000 mg	60 tabl.		Cukrzyca	11,88	12,47	16,37	16,37	ryczałt	3,2
Formetic	tabl. powl., 850 mg	30 tabl.		Cukrzyca	4,75	4,99	7,02	7,02	ryczałt	3,2
Formetic	tabl. powl., 850 mg	60 tabl.		Cukrzyca	9,5	9,98	13,52	13,52	ryczałt	3,2
Glucophage	tabl. powl., 850 mg	60 tabl.		Cukrzyca	9,91	10,41	13,95	13,95	ryczałt	3,2
Glucophage 1000	tabl. powl., 1000 mg	30 tabl.		Cukrzyca	5,99	6,29	8,59	8,39	ryczałt	3,4
Glucophage 500	tabl. powl., 500 mg	30 tabl.		Cukrzyca	4,03	4,23	5,43	4,19	ryczałt	4,44
Glucophage 850	tabl. powl., 850 mg	30 tabl.		Cukrzyca	5,8	6,09	8,12	7,13	ryczałt	4,19
Glucophage XR	tabl. o przedłużonym	30 tabl.	Cukrzyca	13,26	13,92	15,72	6,29	ryczałt	12,63	

Nazwa handlowa	Postać	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Wskazanie refundacyjne	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenie biocy
	uwalnianiu, 750 mg									
Glucophage XR	tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 tabl.		Cukrzyca	27,22	28,58	31,78	12,58	ryczałt	22,4
Glucophage XR	tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 tabl.		Cukrzyca	9,15	9,61	10,81	4,19	ryczałt	9,82
Glucophage XR	tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 tabl.		Cukrzyca	18,14	19,05	21,35	8,39	ryczałt	16,16
Glucophage XR	tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 tabl.		Cukrzyca	36,29	38,1	42	16,78	ryczałt	28,42
Metfogamma 1000	tabl. powł., 1000 mg	30 tabl.		Cukrzyca	5,4	5,67	7,97	7,97	ryczałt	3,2
Metfogamma 500	tabl. powł., 500 mg	30 tabl.		Cukrzyca	3,02	3,17	4,38	4,19	ryczałt	3,39
Metfogamma 850	tabl. powł., 850 mg	30 tabl.		Cukrzyca	4	4,2	6,23	6,23	ryczałt	3,2
Metformax 1000	tabl. powł., 1000 mg	30 szt.		Cukrzyca	5,72	6,01	8,3	8,3	ryczałt	3,2
Metformax 1000	tabl. powł., 1000 mg	60 szt.		Cukrzyca	11,44	12,01	15,91	15,91	ryczałt	3,2
Metformax 500	tabl., 500 mg	30 szt.		Cukrzyca	3,43	3,6	4,8	4,19	ryczałt	3,81
Metformax 500	tabl., 500 mg	60 tabl.		Cukrzyca	5,72	6,01	8,3	8,3	ryczałt	3,2
Metformax 850	tabl., 850 mg	30 szt.		Cukrzyca	5,29	5,55	7,58	7,13	ryczałt	3,65
Metformax 850	tabl., 850 mg	60 tabl.		Cukrzyca	9,72	10,21	13,75	13,75	ryczałt	3,2
Metformax SR 500	tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.		Cukrzyca	7,88	8,27	9,47	4,19	ryczałt	8,48
Metformin Bluefish	tabl. powł., 500 mg	30 tabl.		Cukrzyca	2,27	2,38	3,58	3,58	ryczałt	3,2
Metformin Bluefish	tabl. powł., 850 mg	30 tabl.		Cukrzyca	3,35	3,52	5,55	5,55	ryczałt	3,2
Metformin Bluefish	tabl. powł., 1000 mg	30 tabl.		Cukrzyca	4,27	4,48	6,78	6,78	ryczałt	3,2
Metformin Galena	tabl., 500 mg	30 tabl.		Cukrzyca	2,81	2,95	4,15	4,15	ryczałt	3,2

Nazwa handlowa	Postać	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Wskazanie refundacyjne	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Metformin Galena	tabl., 850 mg	30 tabl.		Cukrzyca	4,75	4,99	7,02	7,02	ryczałt	3,2
Metifor	tabl., 500 mg	30 tabl.		Cukrzyca	2,81	2,95	4,15	4,15	ryczałt	3,2
Siofor 1000	tabl. powl., 1000 mg	30 tabl.		Cukrzyca	5,71	6	8,3	8,3	ryczałt	3,2
Siofor 1000	tabl. powl., 1000 mg	60 tabl.		Cukrzyca	11,43	12	15,9	15,9	ryczałt	3,2
Siofor 1000	tabl. powl., 1000 mg	90 tabl.		Cukrzyca	17,14	18	23,1	23,1	ryczałt	4,8
Siofor 1000	tabl. powl., 1000 mg	120 tabl.		Cukrzyca	22,85	23,99	30,09	30,09	ryczałt	6,4
Siofor 500	tabl. powl., 500 mg	90 tabl.		Cukrzyca	8,58	9,01	12,21	12,21	ryczałt	3,2
Siofor 500	tabl. powl., 500 mg	30 tabl.		Cukrzyca	3,24	3,4	4,6	4,19	ryczałt	3,61
Siofor 500	tabl. powl., 500 mg	60 tabl.		Cukrzyca	5,71	6	8,3	8,3	ryczałt	3,2
Siofor 500	tabl. powl., 500 mg	120 tabl.		Cukrzyca	11,44	12,01	15,91	15,91	ryczałt	3,2
Siofor 850	tabl. powl., 850 mg	90 tabl.		Cukrzyca	14,58	15,31	19,87	19,87	ryczałt	4,08
Siofor 850	tabl. powl., 850 mg	30 tabl.		Cukrzyca	4,86	5,1	7,13	7,13	ryczałt	3,2
Siofor 850	tabl. powl., 850 mg	60 szt.		Cukrzyca	9,72	10,21	13,75	13,75	ryczałt	3,2
Siofor 850	tabl. powl., 850 mg	120 tabl.		Cukrzyca	19,44	20,41	25,97	25,97	ryczałt	5,44

9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

9.1. Populacja docelowa

Zgodnie z aktualnym wskazaniem rejestracyjnym IGLar może być podawana u wszystkich pacjentów z T2DM, którzy wymagają insulinoterapii. Wytyczne polskie wydane przez PTD oraz niektóre zagraniczne towarzystwa (ADA/EASD, IDF/ISPAD) zalecają rozpoczęcie insulinoterapii u chorych dotychczas nieleczonych od preparatów o przedłużonym działaniu, przy czym żadna z dostępnych opcji nie jest preferowana, dlatego też w tym celu można wykorzystać zarówno LAA (IGlar, IDet), jak również NPH. Niektóre wytyczne praktyki klinicznej (NICE, SIGN) wskazują wprawdzie, że LAA (w tym IGLar) w porównaniu z NPH stanowią opcję o lepszym profilu bezpieczeństwa pod względem ryzyka wystąpienia hipoglikemii przy porównywalnej skuteczności, w związku z czym ich stosowanie powinno być zarezerwowane do wybranych sytuacji klinicznych, takich jak występowanie objawowych hipoglikemii lub brak właściwej kontroli glikemii w trakcie terapii NPH. Tym niemniej dostępne dowody naukowe wskazują, że korzyści ze stosowania LAA odnoszą wszyscy pacjenci, niezależnie od rodzaju wcześniejszego leczenia. Co więcej, zdecydowana większość dowodów naukowych dotyczących IGLar pochodzi z badań, w których populację stanowią pacjenci nieleczeni uprzednio insulinoterapią.

Obecnie, LAA refundowane są w Polsce wyłącznie u chorych leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy, u których stwierdza się poziom HbA1c $\geq 8\%$ lub też nawracające epizody ciężkiej albo nocnej hipoglikemii. [33] Analiza wskazań refundacyjnych IGLar wykazała, iż w większości krajów europejskich lek ten jest refundowany zgodnie z zaleceniami zawartymi we wskazaniach rejestracyjnych bez zastosowania dodatkowych restrykcji.

Podsumowując, wyższa korzyść stosowania IGLar w porównaniu z insuliną ludzką w leczeniu T2DM w dużej mierze związana jest z lepszym profilem bezpieczeństwa leku w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii, które stanowi nierozłączny element każdej insulinoterapii. Należy przy tym zwrócić uwagę, iż chorzy, u których doszło do wystąpienia hipoglikemii, mają skłonność do redukcji dawkowania leku w obawie przed kolejnymi epizodami, co z kolei może prowadzić do pogorszenia efektów terapeutycznych. [113, 114] W związku z tym wydaje się, że stosowanie terapii o wyższym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza u chorych rozpoczynających leczenie, posiadających niewielkie doświadczenia, w samokontroli glikemii może, w dłuższej perspektywie prowadzić do osiągnięcia lepszej kontroli cukrzycy. Dlatego też wydaje się, iż rozszerzenie finansowania IGLar do pełnej populacji chorych na T2DM wymagających leczenia insulinami stanowi podejście racjonalne w warunkach Polskich.

Wobec powyższego populację docelową w ramach analiz oceny technologii medycznych stanowią będą pacjenci z T2DM wymagający leczenia insuliną.

Szacowana wielkość populacji docelowej w T2DM

Prognozowaną wielkość populacji docelowej oraz szacunkową liczbę pacjentów, którzy w tej grupie chorych będą stosować IGlar, według scenariusza aktualnego oraz po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych dla LAA, podano poniżej (Tabela 26, Tabela 27). Oszacowania zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy wpływu na budżet, [115] stanowiącej część niniejszego raportu oceny technologii medycznej.

Tabela 26.
Liczba pacjentów w populacji docelowej na lata 2015-2016 [115]

Parametr	2015	2016
Liczba pacjentów z T2DM na insulinoterapii	██████	██████

Tabela 27.
Liczba pacjentów stosujących LAA (w tym insulinę glargine w populacji docelowej)

Scenariusz analizy	Rodzaj LAA	2015	2016
Scenariusz aktualny	IGlar	██████	██████
	IDet	██████	██████
	Łącznie	██████	██████
Scenariusz prognozowany	IGlar	██████	██████
	IDet	██████	██████
	Łącznie	██████	██████

9.2. Interwencja

Ocenianą interwencję stanowi **IGlar** w terapii dodanej do:

- OAD lub
- insuliny posiłkowej.

9.3. Komparatory

Do komparatorów dla IGlar w terapii T2DM w ramach analiz HTA należą:

- insulina ludzka (**NPH**) w terapii dodanej do OAD lub insuliny posiłkowej,
- insulina detemir (**IDet**) w terapii dodanej do OAD lub insuliny posiłkowej,
- mieszanki insulin lub analogów insulin ludzkich (**MIX**);

Uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Rozdz. 10.

9.4. Punkty końcowe

Selekcja punktów końcowych do analizy oceny efektywności klinicznej przeprowadzona została w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej. Zgodnie z ich brzmieniem podstawową miarą skuteczności terapii jest stopień wyrównania glikemii, tj. poziom glukozy we krwi lub w osoczu na czczo oraz poziom HbA1c osiągnany w trakcie leczenia. Oznaczenie poziomu glukozy informuje, czy kontrola glikemii jest aktualnie utrzymana i czy nie jest konieczne modyfikowanie dawki. Poziom HbA1c odzwierciedla średnią glikemię we krwi z ostatnich 3 miesięcy, toteż jest wyznacznikiem długoterminowej kontroli glikemii. W niektórych przypadkach kontrola glikemii nie jest osiągnięta przy jednorazowym podaniu insuliny i wymaga intensyfikacji leczenia związanego ze wzrostem dobowego zapotrzebowania na insulinę. W związku z tym w analizie klinicznej ocenie poddana zostanie również końcowa dawka dobową insuliny, na której pacjent osiągnął optymalizację leczenia.

Ponieważ chorzy z cukrzycą obciążeni są wyjściowo ryzykiem nadwagi lub otyłości, a dodatkowo sama insulinoterapia powoduje wzrost masy ciała, w ramach analizy klinicznej pod uwagę brany będzie również wpływ terapii na przyrost masy ciała. Dodatkowo istotnym z punktu widzenia analizy klinicznej jest wpływ terapii na ryzyko wystąpienia epizodów hipoglikemii. Stan ten stanowi zagrożenie dla zdrowia i życia, gdyż od stałych dostaw glukozy uzależniona jest prawidłowa praca układu nerwowego. W skrajnych przypadkach hipoglikemia prowadzi do utraty przytomności i zagraża życiu. Występujące hipoglikemie powodują obniżenie jakości życia, a ponadto pacjenci doświadczający hipoglikemii zwykle mają również trudności z uzyskaniem normoglikemii, gdyż w obawie przed kolejnymi epizodami hipoglikemii utrzymują wyższe niż zalecane wartości glikemii. [113, 114, 116]

W ramach analizy klinicznej przeprowadzona zostanie również analiza bezpieczeństwa terapii uwzględniająca ryzyko wystąpienia dowolnego działania niepożądanego, w tym również ciężkiego (ogółem oraz zgonów i nowotworów) oraz prowadzącego do przerwania leczenia. Ze względu na konieczność wykonywania u pacjentów wstrzyknięć insuliny z różną częstością, w zależności od schematu i/lub rodzaju preparatu, można spodziewać się różnic w częstości i/lub ryzyku powstawania reakcji w miejscu podania, dlatego w analizie klinicznej przy ocenie bezpieczeństwa uwzględniono również ten punkt końcowy.

Podsumowując, do punktów końcowych, które w ramach analizy klinicznej posłużą do oceny efektywności klinicznej należą:

- **Kontrola glikemii**
 - Odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA1c bez hipoglikemii,
 - wpływ na HbA1c (redukcja stężenia, osiągnięcie docelowych wartości)
 - wpływ na glikemię na czczo (redukcja FPG/FBG, osiągnięcie wartości docelowych);
- **kończąca dawka dobową insuliny,**
- **przyrost masy ciała,**
- **jakość życia (mierzona dowolną skalą) i satysfakcja z leczenia (wg DTSQ),**

- **epizody hipoglikemii:**
 - ogółem i/lub objawowe,
 - ciężkie,
 - nocne;
- **Działania niepożądane**
 - AEs: ogółem, prowadzące do utraty z badania, związane z leczeniem, reakcje w miejscu podania,
 - SAEs: ogółem oraz: zgony i nowotwory.

10. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORA

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w T2DM zalecane są różne schematy insulinoterapii w zależności od indywidualnego zapotrzebowania. W pierwszej kolejności zazwyczaj stosuje się insulinę bazalną o przedłużonym działaniu (NPH, IGlar lub IDet) w połączeniu z OAD, w przypadku trudności z osiągnięciem normoglikemii można rozważyć włączenie mieszanek insulinowych (ludzkich lub analogowych). W kolejnym etapie zaleca się stosowanie schematu intensywnej insulinoterapii złożonego z insuliny bazalnej (NPH, IGlar lub IDet) oraz insuliny bolusowej (ludzkiej lub analogowej).

Zgodnie z definicją, populację docelową stanowią wszyscy pacjenci z T2DM wymagający leczenia z wykorzystaniem insuliny. W przypadku osób dotychczas nieleczonych insulinami, wdrożenie terapii polega zazwyczaj na włączeniu preparatu insuliny o przedłużonym działaniu do dotychczasowego leczenia z wykorzystaniem OAD. Biorąc pod uwagę dostępne opcje terapeutyczne, w przypadku inicjacji insulinoterapii alternatywę dla schematu IGlar+OAD będą stanowiły insulina HPH oraz IDet w terapii dodanej do OAD. Dodatkowo, część pacjentów, zwłaszcza osoby z zaawansowaną cukrzycą, mogą wymagać bardziej zintensyfikowanej terapii pierwszej linii, w ramach której stosuje się mieszanki insulinowe, które również stanowią alternatywę wobec schematu IGlar+OAD. Wobec powyższego w przypadku chorych leczonych według schematu basal+OAD, insulina glargine będzie stanowić alternatywę terapeutyczną dla insuliny NPH lub IDet w terapii dodanej do OAD, a także mieszanek insulinowych, które mogą być stosowane w monoterapii lub w połączeniu z lekami doustnymi.

W cukrzycy typu 2 intensywną insulinoterapię z wykorzystaniem insuliny bazalnych oraz posiłkowych stosuje się u osób z zaawansowaną postacią choroby, którzy zazwyczaj nie uzyskują zadowalającej kontroli metabolicznej pomimo wcześniejszej insulinoterapii prostej. W tej populacji komparatorami dla IGlar+bolus będą zarówno IDet, jak również insulina NPH, obie w skojarzeniu z insulinami posiłkowymi. U części pacjentów, gdy uzasadnione jest zmniejszenie intensywności terapii przeciwcukrzycowej (np. występowanie hipoglikemii) lub gdy terapia metodą MDI jest trudna do zaakceptowania przez pacjenta, alternatywą mogą być również mieszanki insulinowe. Wobec powyższego w subpopulacji pacjentów kwalifikujących się do intensywnej insulinoterapii IGlar będzie stanowić opcję terapeutyczną dla insuliny NPH, IDet (dodanych do insuliny posiłkowej), a także dla mieszanek insulinowych.

Wobec powyższego w ramach analiz HTA:

- IGlar w schemacie z OAD powinna zostać porównana z:
 - mieszankami insulinowymi,
 - insuliną NPH dodaną do OAD,
 - IDet dodaną do OAD;
- IGlar w schemacie z insuliną bolusową powinna zostać porównana z:

- mieszankami insulinowymi,
- insuliną NPH dodaną do insuliny bolusowej,
- IDet dodaną do insuliny bolusowej.

Wszystkie powyższe opcje terapeutyczne są aktualnie dostępne oraz objęte refundacją ze środków publicznych w Polsce. Refundacja IDet, podobnie jak IGLar, jest ograniczona do chorych leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy, u których stwierdza się poziom HbA1c \geq 8% lub nawracające epizody ciężkiej albo nocnej hipoglikemii. [33] Należy się jednak spodziewać, że podjęcie decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych IGLar w T2DM spowoduje najpewniej rozszerzenie finansowania IDet (równocześnie lub z niewielkim przesunięciem czasowym). Oznacza to, że również IDet powinna zostać uwzględniona jako komparator w analizach dla IGLar.

11. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

11.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), abstrakty z konferencji naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznej.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzona zostanie ocena efektywności klinicznej IGLar względem odpowiednich komparatorów. W pierwszej kolejności poszukiwane będą dane, które umożliwią bezpośrednie porównanie IGLar z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi. We wstępnej analizie klinicznej wykazano, że dane z badań pozwalają na bezpośrednie porównanie IGLar z wszystkimi komparatorami.

Wstępna analiza kliniczna wskazuje na wystarczającą liczbę danych z badań RCT, które na etapie analizy klinicznej pozwolą na ocenę efektywności klinicznej IGLar w populacji docelowej. Badania RCT stanowią najbardziej wiarygodne źródło wnioskowania o względnej efektywności poszczególnych preparatów insuliny stosowanych w T2DM. Dodatkowo, w ramach analizy klinicznej przeprowadzone zostanie przeszukanie badań obserwacyjnych, które będą stanowiły uzupełniające źródło informacji o skuteczności IGLar w rzeczywistej praktyce klinicznej.

W analizie klinicznej przeprowadzona zostanie również poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem danych publikowanych na stronach EMA oraz FDA, a także publikowanych w innych źródłach informacji medycznej. Szczególna uwaga zwrócona zostanie na ocenę ryzyka wystąpienia nowotworów w trakcie terapii IGLar.

11.2. Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w oparciu o wyniki analizy efektywności klinicznej, a wybór metody przeprowadzenia porównań zostanie podjęty w zależności od istnienia lub braku różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy IGLar a komparatorami w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. W przypadku stwierdzenia obecności tych różnic przeprowadzona zostanie analiza kosztów-użyteczności, w której zostaną oszacowane koszty zyskanych lat życia, skorygowanych o jakość (QALY) dla każdego z porównań. W przeciwnym przypadku analiza przybierze formę analizy minimalizacji kosztów bądź kosztów-konsekwencji.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona poprzez dostosowanie modelu ekonomicznego *CORE Diabetes Model* do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia. Dostosowanie obejmie

w szczególności te parametry, których zmienność wynika z charakterystyk kliniczno-demograficznych populacji docelowej, a także danych kosztowych i danych dotyczących jakości życia pacjentów z cukrzycą w Polsce.

Biorąc pod uwagę przewlekły charakter cukrzycy, modelowanie zostanie przeprowadzone w dożywotnim horyzoncie czasowym. Koszty leczenia zostaną wyznaczone zarówno z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), jak i z perspektywy wspólnej, tj. płatnika publicznego i pacjentów w przypadku współpłacenia (NFZ + pacjenci).

Ocena opłacalności schematów terapeutycznych zawierających IGLar zostanie przeprowadzona przy uwzględnieniu warunków realizacji i finansowania świadczeń z zakresu leczenia cukrzycy w Polsce.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA obowiązującymi w Polsce, opublikowanymi przez AOTM. Ponadto, spełnione zostaną warunki z Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

11.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na budżet będzie oszacowanie wydatków płatnika w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla insuliny glargine (Lantus®) do całkowitej populacji pacjentów z T2DM wymagających terapii insulinowej.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Wybrany horyzont czasowy powinien pozwolić na ujęcie w analizie czasu do ustalenia równowagi na rynku insulin.

Analiza wpływu na budżet płatnika zostanie przeprowadzona metodą populacyjną. W analizie liczebność populacji docelowej oszacowana zostanie przy wykorzystaniu danych sprzedażowych. Oszacowania uwzględniać będą polskie dane dotyczące realnego dawkowania insulin stosowanego w Polsce. W analizie uwzględnione zostaną wyłącznie koszty insulin, jako różnicujące analizowane scenariusze refundacyjne.

W ramach analizy obliczone zostaną wydatki ponoszone aktualnie na insulinoterapię w populacji pacjentów z T2DM (scenariusz aktualny) oraz prognozowane wydatki w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla insuliny glargine (scenariusz prognozowany). W scenariuszu prognozowanym ujęte zostanie równoczesne, analogiczne jak dla insuliny glargine, rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla insuliny detemir (ze względu na dotychczasową ścieżkę

refundacyjną tych preparatów). Finalnie wyznaczone będą wydatki inkrementalne określające zmiany w wielkości refundacji insuliny, spowodowane wprowadzeniem analizowanych zmian refundacyjnych.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Skarżyńska-Duk J, Ryś P. (2012) Analiza Problemu Decyzyjnego. Zastosowanie insuliny glargine (Lantus®) w terapii cukrzycy typu 1 oraz w terapii cukrzycy typu 2. HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa.
2. Gajewski P (ed). *Interna Szczeklika 2013 Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2013.
3. (2012) Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care* 35 Suppl 1:S11–63.
4. GUS. (2011) Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. GUS.
5. Sieradzki J, Grzeszczak W, Karnafel W, Wierusz-Wysocka B, Manikowski A, Szymoński T. (2006) Badanie PolDiab, Część I. Analiza leczenia cukrzycy w Polsce. *Diabetologia Praktyczna* 7(1):
6. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga 10mg (dapagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. AOTM.
7. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. (2010) Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 87(1):4–14.
8. IDF. *IDF Diabetes Atlas, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.*
9. Sieradzki Jacek [red.]. *Cukrzyca*. Tom I. Gdańsk 2006.
10. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. (2014) Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. 3(Supl. A):
11. ORIGIN Trial Investigators, Mellbin LG, Rydén L, Riddle MC, Probstfield J, Rosenstock J, Díaz R, Yusuf S, Gerstein HC. (2013) Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur. Heart J.* 34(40):3137–3144.
12. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, Dudl RJ, Ismail-Beigi F, Kimel AR, Hoogwerf B, Horowitz KR, Savage PJ, Seaquist ER, Simmons DL, Sivitz VI, et al. (2010) The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 340:b4909.
13. Brod M, Wolden M, Christensen T, Bushnell DM. (2013) A nine country study of the burden of non-severe nocturnal hypoglycaemic events on diabetes management and daily function. *Diabetes Obes Metab* 15(6):546–557.
14. Ahrén B. (2013) Avoiding hypoglycemia: a key to success for glucose-lowering therapy in type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 9:155–163.
15. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger P-M. (2012) Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet. Med.* 29(5):682–689.
16. (1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352(9131):854–865.
17. Drabczyk R. Nefropatia cukrzycowa: Nefrologia - Medycyna Praktyczna. available at: <http://nefrologia.mp.pl/choroby/chorobyudoroslych/show.html?id=51924> (12.10.2012).
18. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. (2000) Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321(7258):405–412.
19. Royal College of Physicians. (2008) Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). National Collaborating Centre for Chronic Conditions available at: www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG66diabetesfullguideline.pdf.
20. Handelsman Y, Mechanick JL, Blonde L, Grunberger G, Bloomgarden ZT, Bray GA, Dagogo-Jack S, Davidson JA, Einhorn D, Ganda O, Garber AJ, Hirsch IB, Horton ES, Ismail-Beigi F, Jellinger PS, et al. (2011) American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract* 17(Suppl 2):1–53.
21. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, Handelsman Y, Horton ES, Lebovitz H, Levy P, Moghissi ES, Schwartz SS. (2009) Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 15(6):540–559.
22. Clinical Guidelines Task Force. (2012) Wytyczne IDF. Global Guideline for type 2 diabetes. International Diabetes Federation available at: <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf>.
23. American Diabetes Association. (2013) Wytyczne ADA. Standards of Medical Care in Diabetes--2014. *Diabetes Care* 37(Supplement_1):S14–S80.

24. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. (2012) Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 55:1577–1596.
25. CDA Clinical Practice Guidelines - Home. available at: <http://guidelines.diabetes.ca/> (16.4.2014).
26. (2013) Wytyczne IDF. Managing older people With type 2 diabetes. available at: <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-older-people-T2D.pdf>.
27. IDF, ISPAD. (2011) Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence. IDF available at: https://www.ispad.org/sites/default/files/resources/files/idf-ispad_diabetes_in_childhood_and_adolescence_guidelines_2011_0.pdf.
28. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. (2008) Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11983/40803/40803.pdf>.
29. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (2010) Management of diabetes: a national clinical guideline. available at: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>.
30. Cegedim Strategic Data. (2011) Insulinoterapia. Cegedim Strategic Data.
31. Charakterystyka produktu leczniczego (Lantus) glargine. available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf (3.3.2014).
32. PRESCRIBING INFORMATION (Lantus) glargine. available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021081s034lbl.pdf (3.3.2014).
33. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24.02.2014 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Ministerstwo Zdrowia RP.
34. Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na podstawie pozwoleń wydanych przez Radę UE lub Komisję Europejską. available at: http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal_czb_10052011.pdf (3.10.2012).
35. Charakterystyka produktu leczniczego (Levemir) detemir. available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000528/WC500036662.pdf (3.3.2014).
36. PRESCRIBING INFORMATION (Levemir) detemir. available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021536s041lbl.pdf (3.3.2014).
37. Charakterystyka produktu leczniczego (Insulatard Penfill) NPH. available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000441/WC500033307.pdf (3.10.2012).
38. Insulina ludzka, insulina izofanowa (opis profesjonalny): Lekarze pacjentom - aktualne informacje o lekach. available at: http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=405 (3.10.2012).
39. Cessal G. (2014) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia available at: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf (4.10.2012).
40. Charakterystyka produktu Leczniczego (Humalog Mix 25) mieszanka insulinowa. available at: http://www.emea.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000088/WC500050332.pdf (4.3.2014).
41. Charakterystyka Produktu Leczniczego (NocoMix 30 Penfill) mieszanki insulinowe. available at: http://www.emea.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000308/WC500029441.pdf (4.3.2014).
42. Charakterystyka Produktu Leczniczego (Insulin Human Winthrop Comb 15) mieszanki insulinowe. available at: http://www.emea.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000761/WC500033441.pdf (4.3.2014).
43. Charakterystyka produktu leczniczego (Humulin). available at: http://leki.urpl.gov.pl/files/HumulinN_R_M3.pdf (7.3.2014).
44. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products Humulin 70/30. available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails> (7.11.2012).
45. PRESCRIBING INFORMATION (HUMALOG) mieszanka insulinowa. available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021017s074lbl.pdf (4.10.2012).
46. Charakterystyka Produktu Leczniczego METFORMAX (Metformina). URPL available at: http://leki.urpl.gov.pl/files/Metformax_500.pdf.

47. Minister Zdrowia. (2014) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Ministerstwo Zdrowia RP available at: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html;jsessionid=C50810E1F5C6E9CBC610740AE311AF35?year=2014&act=56>.
48. Charakterystyka Produktu Leczniczego Glipizyd. URPL available at: <http://leki.urpl.gov.pl/files/GlipizideBP.pdf>.
49. Charakterystyka Produktu Leczniczego Glimepiryd. URPL available at: http://leki.urpl.gov.pl/files/Diaril_1.pdf.
50. Charakterystyka Produktu Leczniczego Glikwidon. Boehringer-igelheim available at: http://www.boehringer-igelheim.pl/content/dam/internet/opu/pl_PL/documents/Medical/Glurenorm_tabletki_30mg_SPC.pdf.
51. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gliclada (Glikazyd). URPL available at: http://leki.urpl.gov.pl/files/GLICLADA_30.pdf.
52. Charakterystyka Produktu Leczniczego Diabrezide (glikazyd). URPL available at: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Diabrezide80tabl.pdf>.
53. Leki w Polsce. available at: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>.
54. Charakterystyka Produktu Leczniczego Victoza (liraglutyd). EMEA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf.
55. Charakterystyka Produktu Leczniczego Byetaa (eksenatyd). EMEA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf.
56. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lyxumia (liksysenatyd). available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf.
57. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xelevia (sitagliptyna). EMEA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000762/WC500057864.pdf.
58. Charakterystyka Produktu Leczniczego Onglyza (Saxagliptyna). available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf.
59. Charakterystyka Produktu Leczniczego Trajenta (linagliptyna). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf.
60. Charakterystyka Produktu Leczniczego Galvus (wildagliptyna). available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf.
61. Charakterystyka Produktu Leczniczego januvia (sitagliptyna). EMEA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf.
62. Charakterystyka Produktu Leczniczego Glucobay (akarboza). URPL available at: http://leki.urpl.gov.pl/files/Glucobay_50.pdf.
63. Charakterystyka Produktu Leczniczego Akarboza. URPL available at: www.urpl.gov.pl/system/.../2011-07-15_SPC_AcarboseTechnimedede100.doc.
64. Charakterystyka Produktu Leczniczego Glustin (pioglitazon). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000286/WC500023368.pdf.
65. Charakterystyka Produktu Leczniczego Actos (pioglitazon). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000285/WC500021386.pdf.
66. Charakterystyka Produktu Leczniczego Dapagliflozin. EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf.
67. Charakterystyka Produktu Leczniczego Canagliflozin. EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf.
68. Rekomendacja nr 32/2013 z dnia 18.03.2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją leku Lantus, Insulinum glargine, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy ptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717 oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555, we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od conajmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c ≥ 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii

- zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat. available at: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf.
69. Rekomendacja nr 92 / 201 3 z dnia 29 I ipca 201 3 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Levemir (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie. AOTM available at: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/111/REK/RP_92_2013_Levemir.pdf.
 70. CADTH. (2009) CEDAC Final Recommendation Insulin Detemir (Levemir) Type 1 Diabetes Mellitus in Pediatric Patients. available at: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Levemir_Pediatrics_August_20_2009.pdf.
 71. CADTH. (2009) CEDAC Final Recommendation Insulin Detemir Resubmission #2 (Levemir) Type 1 or Type 2 Diabetes Mellitus in Adults. available at: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Levemir_Resubmission_Adults_August_20-2009.pdf.
 72. NICE. (2002) TA53 Diabetes (types 1 and 2) - long acting insulin analogues: guidance. Guidance/Technology Appraisals, available at: <http://publications.nice.org.uk/guidance-on-the-use-of-long-acting-insulin-analogues-for-the-treatment-of-diabetes-insulin-ta53> (7.4.2014).
 73. NICE. (2009) CG87 Type 2 diabetes - newer agents (a partial update of CG66): NICE guideline. Guidance/Clinical Guidelines, available at: <http://publications.nice.org.uk/type-2-diabetes-cg87> (7.4.2014).
 74. NHS Scotland. Insulin glargine 100 units/ml solution for injection in a prefilled pen (Lantus SoloStar)_Product Update.
 75. Tony Abbott MHR. (2006) Lantus and Levemir to be listed on PBS. Minister for Health and Ageing available at: <http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CB8QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.sanofi.com.au%2F%2Fau%2Fen%2Fdownload.jsp%3Ffile%3DE1D8298D-1511-4043-B65F-707D6817B9F8.pdf&ei=W2OtU8mTBJDy7AaX0YDgDw&usq=AFQjCNEM3enNDMdJnqFhkNe-9eWJt8LaHA&bvm=bv.69837884,d.ZGU>.
 76. (2006) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Lantus. PBAC available at: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006-03/insulin-glargine>.
 77. (2007) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Levemir. PBAC available at: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/F8553568639410BACA257BF0001F3F27/\\$File/Insulin%20detemir%20INNOLLET%20Novo%20Nordisk%207.6%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/F8553568639410BACA257BF0001F3F27/$File/Insulin%20detemir%20INNOLLET%20Novo%20Nordisk%207.6%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf).
 78. AOTM. (2008) Stanowisko nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny glargine (Lantus) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2. available at: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_rk_aotm_71_19_2008_insulina_glargine_Lantus.pdf.
 79. (2009) Haute Autorité de Santé - LANTUS 100 UI/mL, insuline glargine. Progrès thérapeutique mineur par comparaison aux autres insulines. available at: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_748385/fr/lantus?xtmc=&xtcr=4 (16.4.2014).
 80. (2006) CEDAC final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation. Insulin glargine resubmission. CEDAC available at: <http://200.17.141.110/pos/farmacia/especializacao/modulo4/lantus.pdf>.
 81. (2012) Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Levenir (780/12). available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/insulin_detemir_Levemir_ABB_FINAL_April_2012_for_websites.pdf.
 82. HAS. (2005) Haute Autorité de Santé - LEVEMIR PENFILL 100U/ml, solution injectable en cartouches (Boite de 5) LEVEMIR FLEXPEN 100U/ml, solution injectable en stylos pré-remplis (Boite de 5). available at: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_400209/fr/levemir-penfill-100u/ml-solution-injectable-en-cartouches-boite-de-5-levemir-flexpen-100u/ml-solution-injectable-en-stylos-pre-remplis-boite-de-5?xtmc=&xtcr=3 (16.4.2014).
 83. (2007) Haute Autorité de Santé - LEVEMIR PENFILL. available at: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_598147/fr/levemir-penfill?xtmc=&xtcr=2 (16.4.2014).
 84. Hsia SH. (2011) Insulin glargine compared to NPH among insulin-naïve, U.S. inner city, ethnic minority type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 91(3):293–299.
 85. Forst T, Larbig M, Hohberg C, Forst S, Diessel S, Borchert M, Roth W, Pfützner A. (2010) Adding insulin glargine vs. NPH insulin to metformin results in a more efficient postprandial beta-cell protection in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 12(5):437–441.
 86. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, Gualdiero R, Schisano B, Ceriello A, Beneduce F, Feola G, Giugliano D. (2008) Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemic control: a randomized trial. *Ann Intern Med* 149(8):531–539.
 87. 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. *Arch. Med. Res.* 37(4):495–501.

88. Fritsche A, Schweitzer MA, Häring H-U. (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):952–959.
89. Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen 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.
90. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. (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.
91. Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemer M. (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.
92. Strojek K, Shi C, Carey MA, Jacober SJ. (2010) Addition of insulin lispro protamine suspension or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens: a randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 12(10):916–922.
93. 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.
94. Schiel R, Muller UA. (2007) Efficacy and treatment satisfaction of once-daily insulin glargine plus one or two oral antidiabetic agents versus continuing premixed human insulin in patients with type 2 diabetes previously on long-term conventional insulin therapy: the Switch pilot study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 115(10):627–633.
95. 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. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 22(1):14–17.
96. Fahrback 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(1932-2968 (Electronic)):831–838.
97. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, Bode B, Garber A. (2005) Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 28(2):260–265.
98. Kann PH, Wascher T, Zackova V, Moeller J, Medding J, Szocs A, Mogan 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(9):527–532.
99. Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A, Goldberg RB, Moses RG, Pagkalos EM, Milicevic Z, Jones CA, Sarwat S, Tan MH. (2007) Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA1c and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. *Clin Ther* 29(11):2349–2364.
100. Strojek K, Bebakar W, Khutsoane D, Pesic M, Smahelova A, Thomsen H, 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. *Curr Med Res Opin* 28(12):2887–2894.
101. Swinnen SGHA, Snoek FJ, Dain M-P, DeVries JH, Hoekstra JBL, Holleman F. (2009) Rationale, design, and baseline data of the insulin glargine (Lantus) versus insulin detemir (Levemir) Treat-To-Target (L2T3) study: A multinational, randomized noninferiority trial of basal insulin initiation in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 11(11):739–743.
102. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. (2008) A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 51(3):408–416.
103. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, 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.
104. Koivisto V, Cleall S, Pontiroli AE, Giugliano D. (2011) Comparison of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine once daily in basal-bolus therapies with insulin lispro in type 2 diabetes patients: a prospective randomized open-label trial. *Diabetes Obes Metab* 13(12):1149–1157.
105. 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: prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. *Diabetes Care* 31(1):20–25.
106. Jain SM, Mao X, Escalante-Pulido M, Vorokhobina N, Lopez I, Ilag LL. (2010) Prandial-basal insulin regimens plus oral antihyperglycaemic agents to improve mealtime glycaemia: initiate and progressively advance insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 12(11):967–975.
107. Bowering K, Reed VA, Felicio J, Landry J, Ji L, Oliveira J. (2012) A study comparing insulin lispro mix 25 with glargine plus lispro therapy in patients with Type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on oral anti-hyperglycaemic medication: results of the PARADIGM study. *Diabet Med* 29(9):e263–e272.

108. Fritsche A, Larbig M, Owens D, Haring HU. (2010) Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes-results of the GINGER study. *Diabetes Obes Metab* 12(2):115–123.
109. Miser WF, Arakaki R, Jiang H, Scism-Bacon J, Anderson PW, Fahrback 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. *Clin Ther* 32(5):896–908.
110. Raskin P, Gylvin T, Weng W, Chaykin L. (2009) Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 25(6):542–548.
111. Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, Pedersen CB. (2008) A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 30(11):1976–1987.
112. ATC/DDD Index. available at: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (31.10.2012).
113. Kalra S, Mukherjee JJ, Venkataraman S, Bantwal G, Shaikh S, Saboo B, Das AK, Ramachandran A. (2013) Hypoglycemia: The neglected complication. *Indian J Endocrinol Metab* 17(5):819–834.
114. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger P-M. (2012) Factors associated with injection omission/non-adherence in the Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabetes Obes Metab* 14(12):1081–1087.
115. Gwiosda B, Pochopień M, Biernat P, Sekiewicz B, Plisko R. (2014) Analiza wpływu na budżet. Insulina glargine (Lantus®) w cukrzycy typu 2. HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa.
116. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. (2008) Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 25(3):245–254.

13. SPIS TABEL

Tabela 1.	Kryteria rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wg PTD [10].....	11
Tabela 2.	Kryteria kontroli glikemii i stopnia jej wyrównania.....	15
Tabela 3.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w cukrzycy.....	18
Tabela 4.	Charakterystyka pacjentów z cukrzycą typu 2 w Polsce na podstawie badania „Insulinoterapia”.....	24
Tabela 5.	Udziały poszczególnych preparatów insuliny w obrębie grup insuliny [30].....	26
Tabela 6.	Ocena dotychczasowej terapii wg lekarzy - najlepiej oceniane preparaty insuliny.....	27
Tabela 7.	Mieszanki insulinowe dopuszczone do obrotu w Polsce.....	33
Tabela 8.	Dawkowanie leków z grupy agonistów GLP-1 [54–56].....	37
Tabela 9.	Zestawienie działań niepożądanych dla leków z grupy agonistów GLP-1.....	37
Tabela 10.	Dawkowanie i sposób podawania inhibitorów DPP-4 [57–61].....	41
Tabela 11.	Zestawienie działań niepożądanych dla inhibitorów DPP-4 [57–61].....	41
Tabela 12.	Częstość występowania działań niepożądanych dla akarbozy [62, 63].....	43
Tabela 13.	Częstość występowania działań niepożądanych dla pioglitazonu [64, 65].....	45
Tabela 14.	Status refundacyjny IGLar w innych krajach europejskich.....	48
Tabela 15.	Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących IGLar, IDet oraz NPH w leczeniu cukrzycy typu 2.....	51
Tabela 16.	Rekomendacje wydane przez agencje HTA dotyczące stosowania insuliny glargine.....	52
Tabela 17.	Rekomendacje wydane przez agencje HTA dotyczące stosowania insuliny detemir.....	52
Tabela 18.	Zestawienie badań RCT dla IGLar w terapii T2DM.....	53
Tabela 19.	Ceny detaliczne poszczególnych preparatów insuliny aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.....	55
Tabela 20.	Miesięczne koszty stosowania w dawkach równych DDD poszczególnych preparatów insuliny.....	57
Tabela 21.	Zestawienie cen refundowanych terapii insulinowych wraz ze sposobem i poziomem finansowania.....	59
Tabela 22.	Dawkowanie nieinsulinowych leków przeciwcukrzycowych.....	63
Tabela 23.	Ceny analizowanych leków hipoglikemizujących.....	64
Tabela 24.	Szacunkowe miesięczne koszty terapii poszczególnymi opcjami terapeutycznymi.....	65
Tabela 25.	Zestawienie cen refundowanych terapii nieinsulinowych wraz ze sposobem i poziomem finansowania.....	67
Tabela 26.	Liczba pacjentów w populacji docelowej na lata 2015-2016 [115].....	75
Tabela 27.	Liczba pacjentów stosujących LAA (w tym insulinę glargine w populacji docelowej).....	75

14. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat postępowania terapeutycznego w T2DM (opracowanie własne na podstawie wytycznych praktyki klinicznej).....	23
Rysunek 2. Udział grup insulin w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 z insulinoterapią [30].....	25
Rysunek 3. Liczba dawek dobowych poszczególnych preparatów u pacjentów z cukrzycą typu 2 (uwzględniono insuliny bazalne i mieszanki).....	27
Rysunek 4. Powody przerywania insulinoterapii u pacjentów z cukrzycą typu 2.....	28