

Levemir[®] (insulina detemir)
w leczeniu cukrzycy typu 2

Analiza problemu decyzyjnego

Wersja 1.0

Kraków 2013

Wykonawca:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Autorzy:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

* - autor do korespondencji: [Redacted]

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 11 kwietnia 2013 r.

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Streszczenie | 5 |
| Wykaz skrótów..... | 8 |
| 1 Analiza problemu decyzyjnego | 10 |
| 1.1 Cel analizy problemu zdrowotnego..... | 11 |
| 1.1 Opis problemu zdrowotnego..... | 11 |
| 1.1.1 Cukrzyca typu 2 (ICD-10: E11) | 11 |
| 1.1.2 Epidemiologia | 11 |
| 1.1.3 Etiologia i patofizjologia | 13 |
| 1.1.4 Objawy..... | 14 |
| 1.1.5 Rozpoznanie | 15 |
| 1.1.6 Przebieg naturalny..... | 15 |
| 1.1.7 Powikłania | 16 |
| 1.1.8 Leczenie | 17 |
| 1.2 Wytyczne praktyki klinicznej w terapii cukrzycy typu 2 | 25 |
| | 25 |
| 1.2.2 Standardy postępowania na świecie. | 26 |
| 1.3 Rekomendacje agencji HTA dotyczące stosowania LAA..... | 31 |
| 1.3.1 Rekomendacje AOTM..... | 32 |
| | 32 |
| 1.4 Wybór populacji docelowej..... | 34 |
| 1.4.1 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej..... | 34 |
| 1.5 Liczebność populacji docelowej | 35 |
| 1.6 Opis ocenianej interwencji – Levemir (insulina detemir)® | 39 |
| 1.6.1 Zagadnienia rejestracyjne | 39 |
| 1.6.2 Grupa farmakoterapeutyczna | 39 |
| 1.6.3 Kod ATC | 39 |
| 1.6.4 Dostępne preparaty..... | 39 |
| 1.6.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne | 39 |
| 1.6.6 Wskazania..... | 41 |
| 1.6.7 Dawkowanie i sposób podawania | 41 |
| 1.6.8 Przeciwwskazania | 44 |
| 1.6.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania | 44 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1.6.10 | Wpływ na płodność, ciążę i laktację | 46 |
| 1.6.11 | Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji | 47 |
| 1.6.12 | Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn | 48 |
| | [REDACTED] | 48 |
| 1.7 | Dobór komparatorów – [REDACTED] | 49 |
| 1.8 | Dobór punktów końcowych | 53 |
| 1.9 | Zakres analiz | 54 |
| 1.9.1 | Analiza efektywności klinicznej | 54 |
| 1.9.2 | Analiza ekonomiczna | 55 |
| 1.9.3 | Analiza wpływu na system ochrony zdrowia..... | 56 |
| 2 | Piśmiennictwo | 58 |
| 3 | Załączniki..... | 64 |
| 3.1 | Opis komparatorów..... | 65 |
| 3.1.1 | Opis komparatora - [REDACTED] | 65 |
| 3.1.2 | Opis komparatora - [REDACTED] | 68 |
| 3.1.3 | Opis komparatora - [REDACTED] | 71 |
| 3.1.4 | Opis komparatora - [REDACTED] | 73 |
| 3.1.5 | Opis komparatora - [REDACTED] | 77 |
| 3.1.6 | Opis komparatora - [REDACTED] | 80 |
| 3.2 | Status refundacyjny preparatów insulin refundowanych w warunkach polskich | 83 |
| | [REDACTED] | |
| 3.4 | Spis tabel | 86 |
| 3.5 | Spis wykresów | 87 |

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy jest zdefiniowanie schematu PICO oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania długo działającego analogu insuliny detemir (Levemir®) w leczeniu cukrzycy typu 2.

Opis problemu zdrowotnego

Cukrzyca jest chorobą metaboliczną, charakteryzującą się hiperglikemią spowodowaną defektem wydzielania i/lub działania insuliny, która może prowadzić do uszkodzenia różnych narządów. Najczęstszą formą cukrzycy jest cukrzyca typu 2 (DM2, z ang. *Diabetes Mellitus Type 2*).

Chorobowość na DM2 wzrasta wraz z wiekiem, zwłaszcza między 40. a 60. r.ż. Wskaźnik chorobowości w odniesieniu do cukrzycy wynosi średnio 3,5%. Wskaźnik częstości DM2 standaryzowany dla całej populacji Polskiej wynosi 5,37% i wykazuje stałą tendencję wzrostową, a liczbowo odpowiada to ponad 2 milionom osób chorujących na tę postać cukrzycy. Aktualna zapadalność (na 100 tysięcy osób na rok) określana jest na poziomie około 200.

U ponad połowy osób z cukrzycą objawy nie występują. Oznaki wskazujące na możliwość wystąpienia cukrzycy obejmują: zmniejszenie masy ciała, wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie i pojawienie się zmian ropnych na skórze oraz stanów zapalnych narządów moczowo-płciowych. Wczesne rozpoznawanie oraz szybkie wdrożenie leczenia jest istotnym czynnikiem w zapobieganiu powikłań cukrzycy. Chorobę rozpoznaje się na podstawie 3 wyników: 1) przy charakterystycznych objawach hiperglikemii (np. wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie), gdy stężenie glukozy w cytoplazmie jest większe lub równe 200 mg/dl (11,1 mmol/l); w przypadku, gdy stężenie jest < 200 mg/dl (< 11,1 mmol/l) należy wykonać oznaczenie glikemii na czczo w osoczu krwi żyłnej; 2) przy braku występowania objawów lub przy współistnieniu objawów i glikemii przygodnej < 200

mg/dl (< 11,1 mmol/l) glikemię na czczo należy oznaczyć 2-krotnie w kolejnych dniach, a wynikiem wskazującym na cukrzycę jest glikemia dwukrotnie większa lub równa 126 mg/dl (7,0 mmol/l); w sytuacji, gdy jednokrotny pomiar glikemii na czczo wyniesie 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l), a także wówczas, gdy przy glikemii poniżej 100 mg/dl (5,6 mmol/l) istnieje uzasadnione podejrzenie nietolerancji glukozy i cukrzycy, wskazane jest przeprowadzenie doustnego testu tolerancji glukozy; 3) gdy stężenie glukozy w drugiej godzinie OGTT jest większe lub równe 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

Niewyrównanie metaboliczne w przebiegu cukrzycy stanowi przyczynę szybszego rozwoju powikłań: ostrych (kwasica i śpiączka ketonowa, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolarny, kwasica mleczanowa, hipoglikemia polekowa) i późnych (ocznych: retinopatia cukrzycowa, porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia refrakcji, zaćma i jaskra wtórna krwotoczna; nefropatia cukrzycowa, neuropatia cukrzycowa, zespół stopy cukrzycowej, powikłania makroangiopatyczne, zmiany skórne, zmiany stawowe, zmiany kostne, zaburzenia psychologiczne i psychiczne).

Leczenie DM2 musi uwzględniać oba mechanizmy patogenetyczne tego typu cukrzycy, powinno być progresywne i dostosowane etapami do rozwoju choroby. Integralną część poprawnego leczenia cukrzycy stanowi monitorowanie i ocena glikemii (samokontrola glikemii z użyciem glukometrów, oznaczenie hemoglobiny glikowanej [HbA1c]). Celem terapii cukrzycy typu 2 w zakresie glikemii jest osiągnięcie kryterium wyrównania gospodarki węglowodanowej, wynoszącego w zależności od rekomendującego towarzystwa: $\leq 7\%$ lub $\leq 6,5\%$ w DM2 j.

W cukrzycy typu 2 podstawowym zadaniem jest nie tylko utrzymanie dobrej kontroli metabolicznej choroby, ale także redukcja nadmiaru masy ciała i jej utrzymanie. Większość chorych na cukrzycę typu 2 ma znaczną nadwagę i nie ma wątpliwości, że otyłość odgrywa istotną rolę w patofizjologii tej choroby. Niekorzystny wpływ nadmiernej masy ciała na wyrównanie glikemii wiąże się ze zwią-

szeniem insulinooporności, zwłaszcza jeżeli występuje otyłość trzewna. Ponadto, u tych chorych na cukrzycę, u których występuje nadwaga, stwierdza się częstsze występowanie innych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia profilu lipidowego.

W leczeniu cukrzycy typu 2, poza dietą i wysiłkiem fizycznym, które rekomendowane są na każdym etapie choroby, wyróżnia się leczenie farmakologiczne, początkowo za pomocą terapii doustnej a w przypadku wyczerpania się skuteczności tej opcji za pomocą– insulinoterapii. Insulinoterapia, z uwagi na progresywny charakter cukrzycy typu 2 stanowi na pewnym etapie jedyną metodę dla wielu pacjentów opcję terapeutyczną, umożliwiającą uzyskanie normoglikemii.

Definicja populacji docelowej

[Redacted text]

Obecna praktyka kliniczna

[Redacted text]

[Redacted text]

Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania insuliny detemir w leczeniu chorych na DM2

Zgodnie ze standardami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, długo działające analogi insuliny, które obejmują insulinę detemir, stosowane są zarówno w postaci pojedynczych wstrzyknięć, jak również jako insulina bazowa w algorytmie wielokrotnych wstrzyknięć.

Interwencja – insulina detemir

Levemir (insulina detemir) jest rozpuszczalnym, długo działającym analogiem insuliny o wydłużonym czasie działania, stosowanym jako insulina bazowa.

Preparat Levemir (insulina detemir) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii europejskiej 1 czerwca 2004 roku.

Levemir może być stosowany samodzielnie jako insulina bazowa (*basal*) lub w skojarzeniu z insuliną szybko/krótko działającą podawaną w okresie okołoposiłkowym (*bolus*). Może także być stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi albo może być dodany do leczenia liraglutylem.

W skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i po dodaniu do leczenia liraglutylem, zalecane jest stosowanie raz na dobę w dawce początkowej 10 j. lub 0,1–0,2 j./kg. Dawka produktu Levemir powinna być dostosowywana indywidualnie do potrzeb pacjenta.

Dobór komparatorów

[Redacted text]

- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dobór punktów końcowych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wykaz skrótów

| | |
|-----------------------|---|
| ACE | Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologiczne (z ang. <i>American Collage of Endocrinology</i>) |
| ACE-I | inhibitory konwertazy angiotensyny (z ang. <i>Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors</i>) |
| ALT | aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Aminotransferase</i>) |
| AOTM | Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| ARB | antagoniści receptora angiotensyny II (z ang. <i>Angiotensin Receptor Blockers</i>) |
| AST | aminotransferaza asparaginowa (z ang. <i>Aspartate Aminotransferase</i>) |
| AUC | pole powierzchni pod krzywą (z ang. <i>Area Under Curve</i>) |
| BMI | wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>) |
| CrCl | klirens kreatyniny (z ang. <i>Creatinine Clearance</i>) |
| DM2 | cukrzyca typu 2 (z ang. <i>Diabetes Mellitus Type 2</i>) |
| DPP-4 | inhibitory peptydazy dipeptydowej IV (z ang. <i>Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors</i>) |
| eGFR | estymowany współczynnik przesączania komórkowego (z ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>) |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>) |
| FGP | stężenie glukozy w osoczu na czczo (z ang. <i>Fasting Plasma Glucose</i>) |
| GFR | współczynnik przesączania kłębuszkowego (z ang. <i>Glomerular Filtration Rates</i>) |
| GGN | górną granicę normy |
| GIP | glukozależny polipeptyd insulinotropowy (z ang. <i>glucose-dependent insulinotropic polypeptide</i>) |
| GLP-1 | peptyd glukagonopodobny 1 (z ang. <i>Glucagon-Like Peptide 1</i>) |
| Hb | hemoglobina |
| HbA1c | hemoglobina glikowana (zawartość wyrażona jako odsetek całkowitego stężenia hemoglobiny) |
| HDL | lipoproteiny o wysokiej gęstości (z ang. <i>High Density Lipoprotien</i>) |
| HOMA beta-cell | wskaźnik modelu homeostazy dotyczący funkcji komórek β trzustki (z ang. <i>Homeostasis Model Assessment-β Cell Function</i>) |
| IGF-1 | czynnik wzrostu insulinopodobny (z ang. <i>Insulin-like Growth Factor-1</i>) |
| LDL | lipoproteiny o niskiej gęstości (z ang. <i>Low Density Lipoprotein</i>) |
| NICE | <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> |
| NPH | insulina NPH (z ang. <i>Neutral Protamine Hagedorn</i>) |
| NYHA | <i>New York Heart Association</i> |
| OGTT | doustny test tolerancji glukozy (z ang. <i>Oral Glucose-Tolerance Test</i>) |
| PEDF | czynnik pochodzący z nabłonka barwnikowego siatkówki (z ang. <i>Pigment Epithelium Derived Factor</i>) |
| PICO | schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>) |
| PTD | Polskie Towarzystwo Diabetologiczne |
| PTH | parathormon |

| | |
|---------------|--|
| QALY | lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>) |
| SGLT1 | inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 1 (z ang. <i>Sodium Glucose Co-Transporter Type 1</i>) |
| SLGT2 | inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (z ang. <i>Sodium Glucose Co-Transporter Type 2</i>) |
| VEGF | czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (z ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>) |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>) |
| WOBASZ | Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności |

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1 Cel analizy problemu zdrowotnego

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PICO oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania długo działającego analogu insuliny detemir (Levemir®) w leczeniu cukrzycy typu 2.

1.1 Opis problemu zdrowotnego

1.1.1 Cukrzyca typu 2 (ICD-10: E11)

Cukrzycą nazywa się grupę chorób metabolicznych, których cechą charakterystyczną jest występowanie hiperglikemii spowodowanej defektem wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia prowadzi do uszkodzeń, niewydolności i zaburzeń czynności różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych (*SPTD 2012*). Najczęstszą formą cukrzycy jest cukrzyca typu 2 (DM2, z ang. *Diabetes Mellitus Type 2*), należąca do najbardziej rozpowszechnionych chorób przewlekłych (*Matecki 2007*). Jest to schorzenie wielogenowe, w którym poza czynnikami genetycznymi, dużą rolę odgrywają czynniki środowiskowe. Aktualnie uważa się, że część genów odpowiedzialnych za DM2 może być aktywowana przez czynniki środowiskowe (*Godziejewska-Zawada 2008*). Cukrzyca typu 2 związana jest ściśle z otyłością oraz nadwagą, i charakteryzuje się niezdolnością do odpowiedniej regulacji poziomu glukozy we krwi (*Yates 2009*). Poza uszkodzeniem 3 zasadniczych narządów związanych z gospodarką węglowodanową (trzustki, wątroby i mięśni), patofizjologicznie obserwuje się również inne zaburzenia: hiperglukagonemię, przyspieszone opróżnianie żołądka i oporność na inkretyny lub ich niedobór (*Davidson 2009*).

1.1.2 Epidemiologia

Liczne badania wskazują na rosnącą gwałtownie liczbę chorych na cukrzycę (*Luźniak 2009*). Jest to związane z szeregiem czynników, między innymi starzeniem się populacji oraz zmianami stylu życia, zwłaszcza dietetycznymi: łatwą dostępnością pokarmów bogatych w tłuszcz i węglowodany proste (*Godziejewska-Zawada 2008*). Chorobowość na DM2 wzrasta wraz z wiekiem, ulegając zwielokrotnieniu między 40. a 60. rokiem życia (*Matecki 2007, Polakowska 2011*). Globalnie przewiduje się, że chorobowość związana z cukrzycą, z której od 90% do 95% stanowi DM2, wzrośnie z poziomu 171 milionów chorych w 2000 roku do 366 milionów pacjentów w roku 2030 – wg danych WHO liczba chorych na cukrzycę w Polsce będzie się wtedy zawierać w zakresie 2,2-2,5 mln (*Davidson 2009, Polakowska 2011*). W Polsce wskaźnik chorobowości w odniesieniu do cukrzycy typu 2 w roku 2002 wynosił 4-7% w populacji wielkomiejskiej i 2-4% dla pozostałej ludności. Średnio, aktualnie wynosi on 3,5% (wg WHO) – jest to wartość zbliżona do tej w większości krajów europejskich oraz w Stanach

Zjednoczonych, gdzie mieści się ona w granicach odpowiednio między 2-6% i 2-4% (Nowakowski 2002, Sieradzki 2012). Wskaźnik częstości DM2 standaryzowany dla całej populacji Polskiej wynosi 5,37% i wykazuje stałą tendencję wzrostową, co liczbowo odpowiada to ponad 2 milionom osób chorujących na tę postać cukrzycy. Dla zobrazowania światowej sytuacji w poniższej tabeli zestawiono liczbowe dane dotyczące występowania cukrzycy typu 2 w różnych krajach (██████████).

Tabela 1. Liczba chorych z cukrzycą typu 2 w poszczególnych krajach (██████████).

| ██████████ | ██████████ |
|------------|------------|
| ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ |

Aktualna zapadalność (w przeliczeniu na 100 tysięcy osób na rok) określana jest na poziomie około 200 osób (Sieradzki 2012). W badaniu WOBASZ (Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności) wykazano, że cukrzyca występowała u 6,8% osób z reprezentatywnej dla populacji polskiej grupy pacjentów w wieku od 20 do 74 lat. Odnotowano także nieco wyższą zapadalność w podgrupie mężczyzn w porównaniu do podgrupy kobiet, odpowiednio 7,4% vs 6,2%. W badaniu stwierdzono, że zapadalność na cukrzycę w Polsce jest porównywalna do średnich wartości tego parametru na świecie. Dodatkowo szacuje się, że około 10% populacji polskiej można zaliczyć do tzw. stanu przedcukrzycowego o podobnym znaczeniu patogennym, jak cukrzyca (Korzeniowska 2008, Polakowska 2011).

Z kolei wskaźnik umieralności związanej z cukrzycą mieści się w zakresie od 13 do 14 na 100 tysięcy – na przełomie lat kształtował się on następująco: w 1990 roku wynosił 15,2 na 100 tysięcy, w 1995 roku 13,0 na 100 tysięcy, a w 1996 roku 13,1 na 100 tysięcy. W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat umieralności na cukrzycę na świecie w odniesieniu do Polski (██████████).

Tabela 2. Umieralność na cukrzycę na świecie ([REDACTED]).

| [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

1.1.3 Etiologia i patofizjologia

Cukrzyca typu 2 stanowi jeden z czterech typów etiologicznych cukrzycy. Ogólnie może ona występować w różnych stadiach klinicznych, zasadniczo związanych z poziomami kontroli glikemii: od normoglikemii, przez stan przedcukrzycowy (nieprawidłowa glikemia na czczo, upośledzona tolerancja glukozy) i cukrzycę niewymagającą stosowania insuliny do jej wyrównania, cukrzycę wymagającą stosowania insuliny do osiągnięcia kontroli glikemii, aż do cukrzycy wymagającej insuliny do przeżycia (Godziejewska-Zawada 2008). Dwoma podstawowymi mechanizmami prowadzącymi do hiperglikemii (podwyższonego poziomu glukozy we krwi) wynikającej ze względnego niedoboru insuliny są: upośledzenie wydzielania tego hormonu oraz obniżona wrażliwość na insulinę (Matecki 2007). Cukrzyca typu 2 związana jest klasycznie z insulinooopornością, jednakże w wielu populacjach istotna jest również utrata funkcjonalności komórek β trzustki (Nussey 2001). Za czynniki powiązane z insulinooopornością uważa się postępującą wraz z wiekiem akumulację trzewnej tkanki tłuszczowej oraz zmniejszenie aktywności fizycznej. Na poziomie komórkowym wyróżnia się następujące mechanizmy:

akumulacja lipidów w miocytach, spadek stężenia adipokin zwiększających wrażliwość na insulinę oraz wzrost stężenia leptyn i cytokin prozapalnych (Matecki 2007). Deficyty hormonalne w DM2 wiążą się również z nieprawidłowościami w wydzielaniu przez komórki β trzustki amyliny, glukagonu przez komórki α trzustki oraz hormonu inkretynowego GLP-1 i glukozozależnego polipeptydu insulino-tropowego (GIP). Dodatkowo w patogenezie cukrzycy obserwuje się także przyspieszoną lipolizę, hiperglukagonemię oraz oporność na inkretyny lub ich niedobór. Również ilość produkowanej przez komórki bazalne wątroby glukozy jest znacząco podwyższona, co związane jest ze wzrostem stężenia glukagonu w osoczu na czczo (Davidson 2009).

Aktualnie rozważane są różne hipotezy dotyczące rozwoju DM2, w tym:

- hipoteza „oszczędnego genotypu” – mówi o tym, że cechy genetyczne niektórych populacji, które miały wpływ na przeżycie w warunkach ograniczonego dostępu do pokarmu, stały się szkodliwe i predysponują do rozwoju cukrzycy z uwagi na obfitą podaż pożywienia i zmniejszenie aktywności fizycznej;
- hipoteza „płodowa” – zakłada, że zmniejszenie liczby komórek β trzustki oraz insulinooporność mięśni szkieletowych jest wynikiem niedożywienia w okresie życia płodowego (Korzniowska 2008).

1.1.4 Objawy

U ponad połowy osób z cukrzycą objawy nie występują na wczesnym etapie choroby. Oznaki wskazujące na możliwość wystąpienia cukrzycy obejmują: zmniejszenie masy ciała, wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie i pojawienie się zmian ropnych na skórze oraz stanów zapalnych narządów moczowo-płciowych. Dodatkowo cukrzyca może wystąpić u osób z grup ryzyka, które cechuje:

- nadwaga lub otyłość ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ i/lub obwód w talii $> 80 \text{ cm}$ dla kobiet lub $> 94 \text{ cm}$ dla mężczyzn);
- cukrzyca występująca w rodzinie (rodzice lub rodzeństwo);
- mała aktywność fizyczna;
- grupy środowiskowe lub etniczne częściej narażone na cukrzycę;
- osoby, u których w poprzednim badaniu stwierdzono stan przedcukrzycowy (nieprawidłowa glikemia na czczo – $100\text{-}125 \text{ mg/dl}$ [$5,6\text{-}6,9 \text{ mmol/l}$] i/lub nieprawidłowa tolerancja glukozy w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy: glikemia $140\text{-}199 \text{ mg/dl}$ [$7,8\text{-}11 \text{ mmol/l}$]);
- przebyta cukrzyca ciążowa;
- kobiety, które urodziły dziecko o masie ciała $> 4 \text{ kg}$;
- nadciśnienie tętnicze ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$);

- hiperlipidemia [stężenie cholesterolu frakcji HDL < 40 mg/dl (< 1 mmol/l) i/lub trójglicerydów > 150 mg/dl (> 1,7 mmol/l)];
- zespół policystycznych jajników;
- choroba układu sercowo-naczyniowego (SPTD 2012).

1.1.5 Rozpoznanie

Wczesne rozpoznawanie oraz szybkie wdrożenie leczenia jest istotnym czynnikiem w zapobieganiu powikłań cukrzycy. Badania przesiewowe w kierunku cukrzycy przy braku czynników ryzyka wykonuje się u osób powyżej 45 roku życia raz na trzy lata, natomiast w wyżej wymienionych grupach ryzyka co roku, niezależnie od wieku (Godziejewska-Zawada 2008). W przypadku cukrzycy typu 2 badania przesiewowe przeprowadza się z wykorzystaniem oznaczania glikemii na czczo (FGP, z ang. *fasting plasma glucose*) lub doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, z ang. *oral glucose tolerance test*) z użyciem 75 g glukozy rozpuszczonej w 250 ml wody (SPTD 2012).

- [redacted]

1.1.6 Przebieg naturalny

DM2 jest schorzeniem o bardzo dynamicznie zmieniającym się w przebiegu – od dominującej insulinooporności, przez kompensacyjną hiperinsulinemię, aż do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek β trzustki. Na początku rozwoju choroby zmniejszoną wrażliwość na insulinę kompensuje intensywniejsze jej wydzielanie przez komórki β . W przypadku współwystępowania uwarunkowanego wielogenowo defektu wydzielania insuliny szybko dochodzi również do wyczerpania rezerw wydzielniczych komórek β . Gdy sprawność wydzielnicza komórek β jest duża, hiperinsulinomia może utrzymywać się długo, ale w konsekwencji także sprzyjać postępowi miażdżycy. W momencie wyczerpywania się rezerw wydzielniczych komórek β , poza lekami poprawiającymi insulinowrażliwość, wdraża się leki pobudzające wydzielanie insuliny. Dalsza degradacja rezerw komórek β prowadzi jednak do nieskuteczności doustnych leków przeciwcukrzycowych i wymaga rozpoczęcia leczenia insuliną (Sieradzki 2012).

1.1.7 Powikłania

Niewyrównanie metaboliczne w przebiegu cukrzycy stanowi przyczyną szybszego rozwoju zróżnicowanych powikłań, wśród których wymienić należy:

- ostre powikłania cukrzycy:
 - kwasica i śpiączka ketonowa – zespół zaburzeń przemiany węglowodanowej, tłuszczowej, białkowej oraz gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej, powstających w wyniku nagłego i znacznego niedoboru insuliny; cechą charakterystyczną jest obecność ciał ketonowych w surowicy i w moczu;
 - zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny – ostry zespół zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej oraz w mniejszym stopniu przemiany węglowodanowej, tłuszczowej, białkowej, spowodowany nagłym niedoborem insuliny; rozwija się najczęściej u chorych na cukrzycę typu 2 z zachowanym resztkowym wydzielaniem insuliny, głównie pod wpływem czynnika wyzwalającego; charakteryzuje się znaczną hiperglikemią, zwiększoną osmolalnością osocza i znacznym odwodnieniem;

- kwasica mleczanowa – kwasica metaboliczna z dużą luką anionową i ze stężeniem mleczanów w surowicy > 5 mmol/l – rozwija się na skutek nasilenia beztlenowej przemiany glukozy;
- hipoglikemia polekowa – zmniejszenie glikemii < 3,0 mmol/l, niezależnie od występowania objawów hipoglikemii, które mogą się pojawiać przy mniejszych wartościach glikemii lub występować, gdy glikemia przekracza jeszcze 5,6 mmol/l, ale gwałtownie się zmniejszyła;
- przewlekłe (późne) powikłania cukrzycy – w powikłaniach tych istotną rolę mogą odgrywać makroangiopatia (prowadząca do zwiększenia ryzyka sercowo-naczyniowego oraz uszkodzenia nerek), pierwotne zmiany metaboliczne (w neuropatii i zaćmie cukrzycowej), ale także zaburzenia małych naczyń dotyczące całego ustroju (**mikroangiopatia**); do powikłań cukrzycy należą:
 - powikłania oczne:
 - retinopatia cukrzycowa – podstawową przyczyną jest hiperglikemia i nadciśnienie tętnicze, do tego dochodzą także procesy prowadzące do nasilenia stresu oksydacyjnego i nadmierne wytwarzania czynników wzrostowych, takich jak IGF-1, VEGF i PEDF;
 - inne powikłania: porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia refrakcji, zaćma i jaskra wtórna krwotoczna;
 - nefropatia cukrzycowa – czynnościowe i strukturalne uszkodzenie nerek, rozwijające się w wyniku przewlekłej hiperglikemii;
 - neuropatia cukrzycowa – najczęstsze przewlekłe powikłanie cukrzycy: u 25% chorych występują objawy podmiotowe, natomiast w badaniu neurologicznym neuropatię wykrywa się u 50% chorych, zaś w badaniu neurofizjologicznym u 90%;
 - zespół stopy cukrzycowej – owrzodzenie lub zniszczenia tkanek głębokich stopy oraz występowanie zaburzeń neurologicznych i choroby naczyń obwodowych w kończynach dolnych o różnym stopniu zaawansowania;
 - powikłania makroangiopatyczne – znaczne przyspieszenie rozwoju miażdżycy, a także ryzyko występowania zaburzeń lipidowych, choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu, niedokrwienia kończyn dolnych czy nadciśnienia tętniczego;
 - zmiany skórne obejmujące zmiany zanikowe skóry, pęcherzycę cukrzycową, tłuszczowate obumierania skóry, rumieniec cukrzycowy, plamicę cukrzycową, cukrzycową twardzinę obrzękową, zakażenia skóry, złogi lipidowe i rogowacenie ciemne;
 - zmiany stawowe: zespół ograniczonej ruchomości stawów (cheiroartropatia), zespół cieśni nadgarstka, choroba Dupuytrena i staw Charcota (neuroosteoartropatia);

- o zmiany kostne: osteopenia osteoporoza uogólniona, osteoporoza miejscowa;
- o zaburzenia psychologiczne i psychiczne – najczęściej występują depresja i nerwica lękowa (Sieradzki 2012).

1.1.8 Leczenie

Terapia DM2 musi uwzględniać oba mechanizmy patogenetyczne tego typu cukrzycy oraz powinna być progresywna i dostosowana etapami do rozwoju choroby (SPTD 2012).

Integralną część poprawnego leczenia cukrzycy stanowi monitorowanie i ocena glikemii. Pierwszym elementem monitorowania jest samokontrola glikemii z użyciem glukometrów. Ponadto stosuje się również oznaczenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c), które odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie, przy czym około 60% obecnej we krwi HbA1c powstaje w ciągu ostatniego miesiąca przed wykonaniem oznaczeń.

1.1.1.1 Cele terapeutyczne

Celem terapii cukrzycy typu 2 w zakresie glikemii jest osiągnięcie kryterium wyrównania gospodarki węglowodanowej, wynoszącego: $\leq 7\%$ lub $\leq 6,5\%$ zawartości HbA1c w przypadku DM2 (SPTD 2012).

Kryteria kontroli choroby różnią się w niewielkim zakresie, w zależności od rekomendującej organizacji. Bardziej szczegółowe informacje na ten temat zaprezentowano w podrozdziale dotyczącym klinicznych wytycznych leczenia cukrzycy [REDACTED]

Podstawowym celem terapeutycznym w DM2 jest zapewnienie właściwego wyrównania metabolicznego, a zatem **poprawa kontroli glikemii (docelowe HbA1c, FPG) bez jednoczesnego doprowadzania do stanów niedocukrzenia** (hipoglikemii), którą są stanowiskiem niekorzystnym i równie groźnym jak utrzymujący się stan hiperglikemii.

Rola hipoglikemii, której występowanie wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem występowania zgonów oraz powikłań sercowo-naczyniowych, znajduje odzwierciedlenie w zaleceniach klinicznych dotyczących leczenia cukrzycy, które u pacjentów z długo trwającą chorobą zakładają bardziej liberalne kryteria kontroli glikemii (wyższe dozwolone zawartości HbA1c), co zapobiegać ma stosowaniu zbyt agresywnej terapii hipoglikemizującej (ACE 2009).

W cukrzycy typu 2 podstawowym zadaniem jest nie tylko utrzymanie dobrej kontroli metabolicznej choroby, ale także **redukcja nadmiaru masy ciała i utrzymanie pożądanej masy ciała chorego**. Większość chorych na cukrzycę typu 2 ma znaczną nadwagę i nie ulega wątpliwości, że jest to istotny element patofizjologii cukrzycy. Niekorzystny wpływ nadmiernej masy ciała na wyrównanie glikemii

wiąże się ze zwiększeniem insulinooporności, zwłaszcza jeżeli występuje otyłość trzewna. Ponadto, u tych chorych na cukrzyce, u których występuje nadwaga, stwierdza się częstsze występowanie innych czynników ryzyka miażdżycy, takich jak nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia profilu lipidowego. Zmniejszenie masy ciała powinno stanowić istotny cel leczenia każdego chorego na cukrzyce typu 2 z nadwagą, ponieważ jej redukcja prowadzi do poprawy rokowania (*Andre 2000*)

Zazwyczaj początkowy etap postępowania terapeutycznego u pacjenta z noworozpoznaną DM2 polega na zmianie stylu życia (odpowiednia dieta i aktywność fizyczna). Dieta w DM2 ma na celu nie tylko utrzymanie dobrej kontroli metabolicznej choroby, ale także redukcję masy ciała (██████████). Pomimo właściwego stosowania się do zaleceń ruchowych i dietetycznych u wielu pacjentów na pewnym etapie rozwoju choroby dojdzie do konieczności intensyfikacji leczenia poprzez wdrożenie postępowania farmakologicznego (patrz rozdział poniżej). Algorytm wyboru leczenia cukrzycy typu 2

Początkowo leczenie DM2 obejmuje monoterapię doustnym lekiem nieinsulinowym, preferencyjnie (o ile nie wystąpią przeciwwskazania) z zastosowaniem metforminy lub u osób z nietolerancją metforminy – pochodnymi sulfonilomocznika. W drugiej fazie leczenia następuje skojarzenie różnego rodzaju leków doustnych z metforminą:

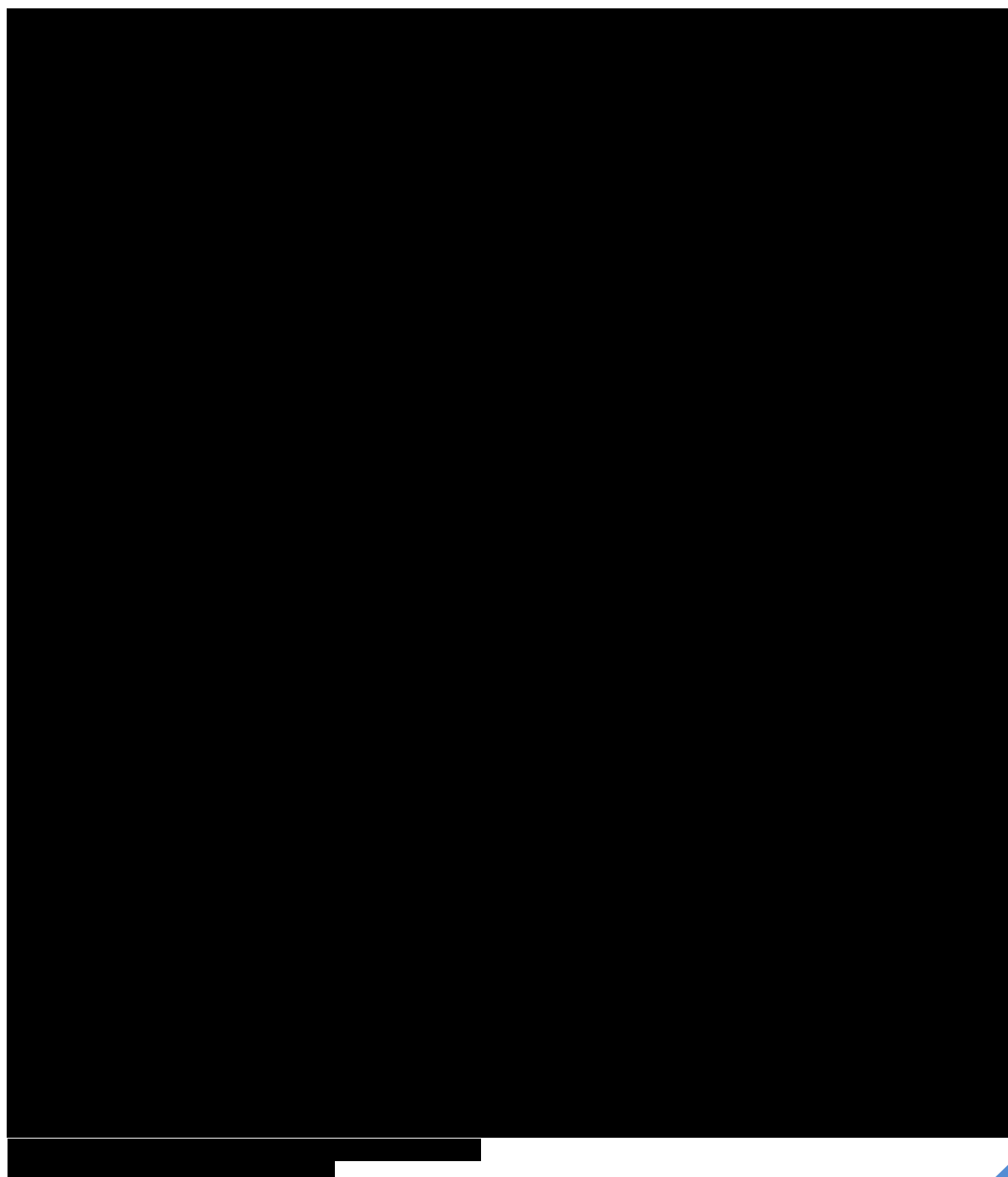
- Najpierw dołączenie pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DDP-4 lub agonisty receptora GLP-1);
- W razie niepowodzenia terapii dwulekowej dołączeniu do trzeciego preparatu nieinsulinowego pochodne sulfonilomocznika, inhibitory alfa-glukozydazy [akarboza], inhibitory DPP-4 oraz agonistów receptora GLP-1).

W algorytmie postępowania etap intensyfikacji terapii nie insulinowej może zostać pominięty (w zależności od tego stopnia kontroli glikemii i decyzji terapeutycznej) i pacjent może zostać od razu do wdrożenia terapii insulinowej. Pierwszym jej etapem jest insulinoterapia prosta z wykorzystaniem insuliny bazowej (insulina ludzka o pośrednim czasie działania (NPH), analog długo działający (LAA)) z kontynuacją metforminy, szczególnie u pacjentów bez redukcji masy ciała. Ostatni etap leczenia DM2

to zastosowanie insulinoterapii intensywnej na którą składa się połączenie insuliny bazowej z iniekcjami insuliny podawanej okołoposiłkowo (tzw. schemat baza+bolus). Pacjenci mają także alternatywę w postaci mieszanek insulinowych. Ich stosowanie może być rozpoczęte bezpośrednio po terapii nieinsulinowej, jak również po wyczerpaniu się skuteczności terapii insuliną bolusową, a przed wdrożeniem schematu bazal+bolus (*Sieradzki 2012, SPTD 2012*).

Na poniższym wykresie przedstawiono schemat leczenia cukrzycy typu 2.

Wykres 1. Szczegółowy schemat leczenia cukrzycy typu 2





1.1.8.1 Insulinoterapia

Podawanie insuliny w cukrzycy typu 2 rozpoczynamy w momencie, gdy maksymalne dawki dwóch lub trzech leków doustnych lub GLP-1 lub leczenie metforminą wraz z terapią behawioralną nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii (Godziejewska-Zawada 2008). Zgodnie z opinią ekspertów Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego insulinoterapia może stanowić formę leczenia początkowego, mającego na celu osiągnięcie kontroli glikemii u pacjentów z jej wysokimi poziomami w momencie rozpoznania cukrzycy (SPTD 2012). Szczegółowe wskazania do wprowadzenia insulinoterapii w leczeniu cukrzycy typu 2, pochodzące ze Standardów PTD zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wskazania do wdrożenia insulinoterapii

W terapii można stosować insulinę ludzką lub analogi insuliny, które są uzyskiwane dzięki metodom inżynierii genetycznej. Wyróżnia się insuliny o przedłużonym czasie działania, w grupie których wymieniane są: insulina ludzka o pośrednim czasie działania (NPH) oraz długodziałające analogi insuliny ludzkich (LAA), w tym insulina detemir oraz insulina glargine. Ponadto na rynku dostępne są także preparaty o skróconym czasie działania, w tym szybko działające analogi insuliny ludzkiej (insulin aspart, glulizyna i lispro) oraz krótko działająca insulina ludzka (neutralna) Ponadto występują również insuliny złożone (tzw. mieszanki insulinowe), które zawierają w sobie preparaty o wydłużonym i skróconym czasie działania, co powoduje, że pojedyncze wstrzyknięcie prowadzi do 2 szczytów stężenia insuliny we krwi. Wyróżnia się mieszaniny szybko działającego analogu insuliny z zawieszoną protaminową tego analogu (skutkuje to wydłużeniem czasu jego działania) oraz mieszaniny krótko działających insuliny ludzkich z ludzką insuliną izofanową o pośrednim czasie działania (Godziejewska-

Zawada 2008, Sieradzki 2012). W poniższej tabeli zestawiono poszczególne rodzaje insulin, początek oraz czas ich działania.

Tabela 4. Rodzaje insulin oraz czas ich działania ([REDACTED]).

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Mieszanki insulinowe różnią się proporcją insuliny krótko oraz średnio długo działającej, co skutkuje odmiennym profilem ich działania i daje możliwość jego lepszego dopasowania do dobowego profilu zapotrzebowania na insulinę danego chorego.

Tabela 5. Rodzaje mieszanek insulin z zawartością insuliny szybko/krótkodziałającej ([REDACTED]).

| [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

Insulinoterapia prosta

W insulinoterapii prostej stosuje się pojedyncze wstrzyknięcia insuliny średnio długo działającej lub długo działającego analogu. U pacjentów z silnie wyrażonym zjawiskiem brzasku, tj. wysokimi wartościami glikemii w godzinach porannych, insulinę wstrzykuje się w godzinach wieczornych, natomiast przy wysokich glikemiach w ciągu dnia insulinę należy podawać rano. Jeżeli dobowe zapotrzebowanie na insulinę przekracza u pacjenta 40 j., rozważyć należy stosowanie insulin średnio długo działających w dwóch wstrzyknięciach lub mieszanek, a w przypadku zapotrzebowania powyżej 80 j. wskazane

jest rozważenie trzeciego wstrzyknięcia insuliny krótkodziałającej/analogu szybko działającego (*Sieradzki 2012, SPTD 2012*).

Insulinoterapia złożona

W ramach insulinoterapii złożonej wymienić należy algorytmy oparte na mieszankach insuliny średnio długo- z krótko działającą oraz tzw. **insulinoterapię intensywną**, gdzie krótko działająca insulina dodawana jest do długodziałającej przed każdym posiłkiem, w dawce dostosowanej do składu posiłku oraz planowanego zapotrzebowania. Ten ostatni sposób leczenia cechuje najlepsze odwzorowanie dobowego wydzielania insuliny przez zdrową trzustkę oraz największa elastyczność w stosunku do trybu życia chorego. Z kolei insulinoterapia przy pomocy mieszanek jest dla chorego mniej obciążająca, wymaga mniejszej liczby iniekcji, ale gorzej kontroluje glikemię poposiłkową, wymaga uregulowanego trybu życia ze stałymi porami przyjmowania posiłków (██████████, *Sieradzki 2012*).

Intensywna insulinoterapia nakłada na chorego oraz personel opiekujący się chorym szereg obowiązków, których wypełnienie jest nieodzownym elementem takiej formy leczenia. Należy wymienić wśród nich (██████████):

- konieczność codziennej samokontroli glikemii,
- samodzielne podejmowanie przez chorego decyzji o modyfikacji dawki insuliny i ewentualnych dawkach dodatkowych w zależności od wyników oznaczeń glukozy, zapotrzebowania energetycznego oraz aktywności fizycznej,
- precyzyjne określenie docelowych wartości glikemii,
- odpowiednią edukację terapeutyczną i żywieniową, jak również odpowiednią motywację chorego,
- możliwość szybkiego kontaktu z zespołem prowadzącym leczenie.

Potencjalny promitotyczny efekt insulin i ich wpływ na rozwój nowotworów

Warto zwrócić uwagę na fakt, iż w ostatnich latach pojawiły się doniesienia mogące wskazywać na podwyższone u chorych leczonych insuliną ryzyko występowania nowotworów, co tłumaczone jest potencjalnym promitotycznym efektem wywieranym przez długodziałające analogi insuliny. Należy jednak podkreślić, że wspomniane obserwacje nie zostały wystarczająco udokumentowane, ponadto dotyczą insuliny glargine, w mniejszym zaś stopniu insuliny detemir (*Poon 2010*). Na poziomie molekularnym efekt promitotyczny tłumaczony jest z dłuższą w stosunku do naturalnej insuliny interakcją długodziałającego analogu z receptorami insuliny (h-IR) oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu h-IGF-1R, która występuje w przypadku insuliny glargine. W porównaniu do insuliny glargine, insulina

detemir wykazuje słabszą zdolność do wiązania się z tym receptorem i niższy potencjał mitotyczny, nie powodując zagrożeń związanych z tym efektem (*Poon 2010*). Rada Konsultacyjna AOTM na posiedzeniu z dnia 29 marca 2010 roku wydała komunikat, w którym stwierdza, że w świetle dostępnych dowodów naukowych stosowanie insuliny detemir nie wiąże się z istotnym ryzykiem zwiększonej częstości występowania nowotworów (*RK AOTM 2010/03/29*).

1.2 Wytyczne praktyki klinicznej w terapii cukrzycy typu 2

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.2.1 Standardy postępowania na świecie.

[Redacted text block]

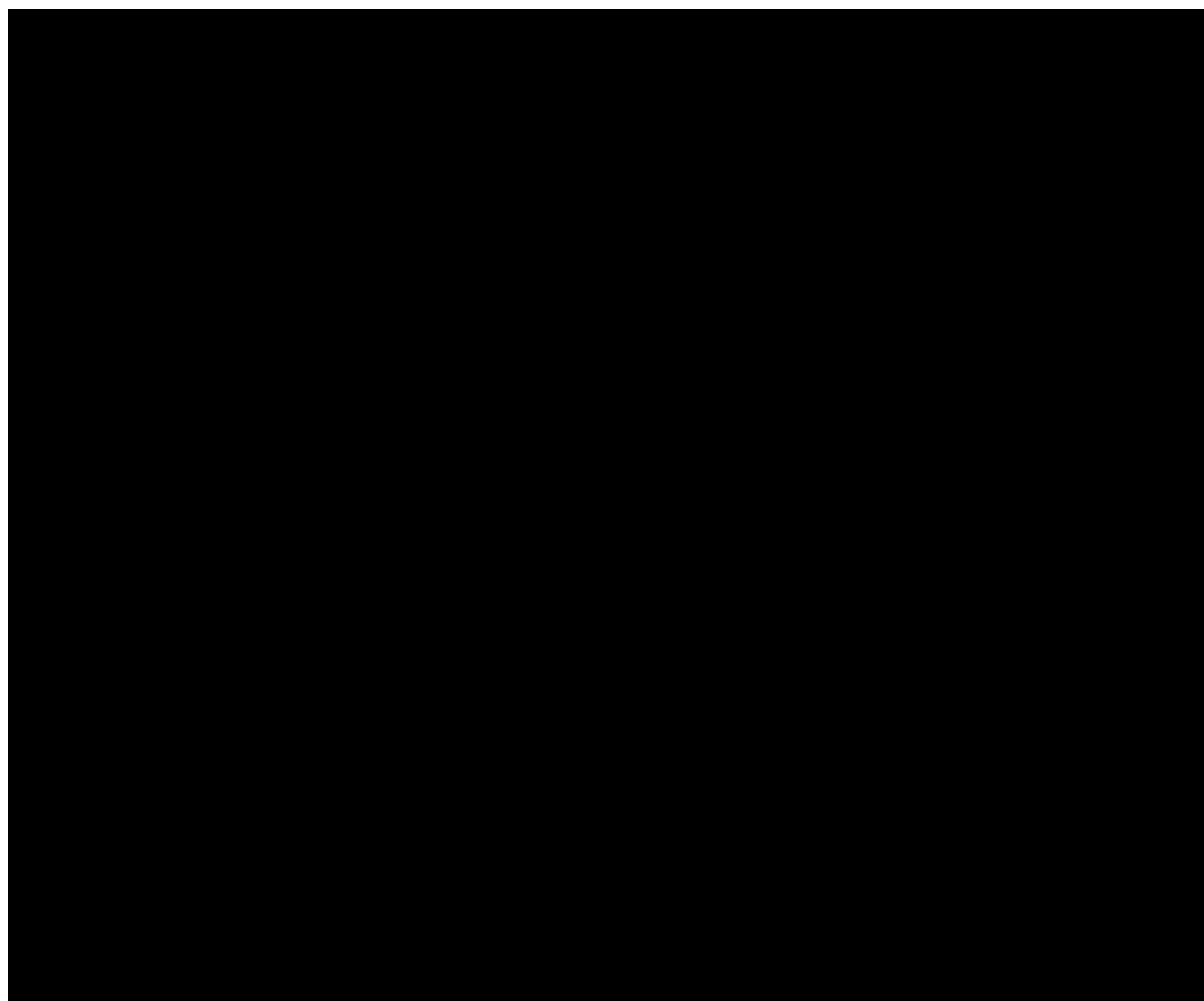
[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Tabela 6. Algorytm leczenia cukrzycy typu 2 wg IDF ([Redacted]).

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |



Wykres 2. Algorytm wyboru leczenia cukrzycy typu 2 wg [redacted]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

1.2.1.1 Wytyczne opracowane dla NHS (NICE oraz SIGN)

[Redacted text]

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted bullet point]

1.3 Rekomendacje agencji HTA dotyczące stosowania LAA

[Redacted text block]

1.3.1 Rekomendacje AOTM

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono pozytywne rekomendacje Prezesa AOTM dotyczące objęcia finansowaniem produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych 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 (REK 32/2013).

Należy jednocześnie zaznaczyć, że w roku 2008 Rada Konsultacyjna dała pozytywną rekomendację dla refundacji insuliny detemir w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, wskazując na lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do innych preparatów (AOTM RK 8/12/2008).

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
 - [Redacted list item]
- [Redacted text block]
- [Redacted list item]

[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]

1.4 Wybór populacji docelowej

1.4.1 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego *ChPL Levemir 2012*, insulina detemir jest wskazana w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



1.5 Liczebność populacji docelowej

[Redacted text block]

Tabela 7. Populacja pacjentów z T2DM (E.11 według ICD-10) i T1DM (E.10 według ICD-10) na podstawie danych NFZ ([Redacted])

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

W porównaniu z rokiem 2011 liczba chorych wg tego samego źródła zmniejszyła się, jednakże należy spodziewać się wzrostu tej liczby w najbliższych latach, z jednej strony z powodu utrzymującego się dotąd przyrostu polskiej populacji ogólnej oraz ze względu na opisywany w literaturze wzrost zachorowalności na cukrzycę.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Biorąc pod uwagę powyższe parametry epidemiologiczne, kolejne etapy obliczeń i uzyskaną liczebność populacji docelowej dla produktu Levemir® przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kalkulacja liczebności populacji docelowej dla insuliny detemir [Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | | [Redacted] |

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 9. Oszacowanie udziałów rodzajów cukrzycy w refundowanej sprzedaży [REDACTED].

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.6 Opis ocenianej interwencji – Levemir (insulina detemir)®

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 2 marca 2012 roku (*ChPL Levemir 2012*).

1.6.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dania.

Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/04/278/001, EU/1/04/278/002, EU/1/04/278/003

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 1 czerwca 2004

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 kwietnia 2009

1.6.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi insuliny do wstrzykiwań, długo działające.

1.6.3 Kod ATC

A10E05.

1.6.4 Dostępne preparaty

Levemir 100 j./ml roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu.

Levemir 100 j./ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie.

1.6.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Mechanizm działania

Levemir jest rozpuszczalnym, długo działającym analogiem insuliny o wydłużonym czasie działania, stosowanym jako insulina bazowa.

Działanie produktu Levemir polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi, występuje, gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, ułatwiając wychwyty glukozy i hamując jednocześnie uwalnianie glukozy z wątroby.

Wchłanianie

Maksymalne stężenie w osoczu występuje między 6 a 8 godziną po podaniu. W przypadku podawania dwa razy na dobę stan równowagi dynamicznej w osoczu występuje po 2-3 dawkach. Zmienność wchłaniania produktu Levemir pomiędzy poszczególnymi dawkami u tego samego pacjenta jest mniejsza w porównaniu z innymi insulinami bazowymi. Całkowita biodostępność insuliny detemir po podaniu podskórnym wynosi około 60%.

Dystrybucja

Wartość pozornej objętości dystrybucji dla produktu Levemir (w przybliżeniu 0,1 l/kg) wskazuje, że duża frakcja insuliny detemir krąży we krwi.

Wyniki badań in vitro i in vivo dotyczących wiązania z białkami sugerują, że nie zachodzą istotne klinicznie interakcje pomiędzy insuliną detemir, a kwasami tłuszczowymi lub innymi lekami wiążącymi się z białkami.

Biotransformacja

Rozpad insuliny detemir przebiega podobnie do rozpadu ludzkiej insuliny; wszystkie powstające metabolity są nieaktywne.

Eliminacja

Końcowy okres półtrwania po podaniu podskórnym zależy od szybkości wchłaniania z tkanki podskórnej. Końcowy okres półtrwania wynosi, w zależności od dawki, od 5 do 7 godzin.

Liniowość

Obserwuje się proporcjonalną zależność pomiędzy dawką a stężeniami (stężenie maksymalne, stopień absorpcji) po podskórnym podaniu w zakresie dawek terapeutycznych.

Nie zaobserwowano farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych interakcji pomiędzy liraglutylem i produktem Levemir podczas podawania pojedynczej dawki produktu Levemir 0,5 j./kg mc. w skojarzeniu z liraglutylem 1,8 mg w stanie równowagi pacjentom z cukrzycą typu 2.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych produktu Levemir pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku, a młodymi.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych produktu Levemir pomiędzy pacjentami z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, a zdrowymi.

Farmakokinetyka produktu Levemir nie została gruntownie przebadana w tych grupach, dlatego zaleca się dokładne monitorowanie glikemii u tych pacjentów.

Płeć

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych produktu Levemir pomiędzy pacjentami o różnej płci.

Dzieci i młodzież

Badano właściwości farmakokinetyczne produktu Levemir u dzieci (6–12 lat) i młodzieży (13–17 lat).

Wyniki porównano z wynikami badań u dorosłych z cukrzycą typu 1. Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych.

1.6.6 Wskazania

Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej.

1.6.7 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Siła działania analogów insuliny, w tym insuliny detemir wyrażana jest w jednostkach (j.), natomiast siła działania ludzkich insuliny wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.). 1 jednostka (j.) insuliny detemir odpowiada 1 jednostce międzynarodowej (j.m.) ludzkiej insuliny.

Levemir może być stosowany samodzielnie jako insulina bazowa (basal) lub w skojarzeniu z insuliną szybko działającą (bolus). Może także być stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi albo może być dodany do leczenia liraglutylem.

W skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i po dodaniu do leczenia liraglutydem, zalecane jest stosowanie raz na dobę w dawce początkowej 10 j. lub 0,1–0,2 j./kg. Dawka produktu Levemir powinna być dostosowywana indywidualnie do potrzeb pacjenta.

Tabela 11. Schemat dostosowywania dawki dla dorosłych pacjentów z cukrzycą.

| Średnie SMPG przed śniadaniem | Zmiana dawki produktu Levemir |
|---------------------------------------|-------------------------------|
| > 10 mmol/l (180 mg/dl) | + 8 j. |
| 9,1 – 10,0 mmol/l (163-180 mg/dl) | + 6 j. |
| 8,1 – 9,0 mmol/l (145 – 162 mg/dl) | + 4 j. |
| 7,1 – 8,0 mmol/l (127-144 mg/dl) | + 2 j. |
| 6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl) | +2 j. |
| W przypadku pojedynczego pomiaru SMPG | |
| 3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl) | - 2 j. |
| < 3,1 mmol/l (< 56 md/dl) | - 4 j. |

SMPG (z ang. *Self Monitored Plasma Glucose*) - samodzielny pomiar stężenia glukozy w osoczu.

Jeżeli Levemir stosowany jest jako insulina bazowa w schemacie basal–bolus, powinien być podawany raz lub dwa razy na dobę w zależności od zapotrzebowania pacjenta. Dawkę produktu Levemir należy dostosowywać indywidualnie.

Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w czasie równocześnie występujących chorób. Szczególnie grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Levemir może być stosowany u pacjentów w podeszłym wieku. Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, u pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki produktu Levemir do indywidualnych potrzeb.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby Zaburzenia czynności nerek lub wątroby mogą zmniejszać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę.

Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki produktu Levemir do indywidualnych potrzeb.

Dzieci i młodzież

Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Levemir u młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej w badaniach trwających do 12 miesięcy.

Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, u dzieci i młodzieży zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki produktu Levemir do indywidualnych potrzeb.

Nie przeprowadzono badań stosowania produktu Levemir u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych

Podczas zmiany z insulinowych produktów leczniczych o pośrednim lub długim czasie działania może być konieczne dostosowanie dawki i czasu podawania.

Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, w czasie zmiany stosowanego rodzaju insuliny i kilka tygodni po zmianie zaleca się dokładne monitorowanie stężenia glukozy.

Może zaistnieć konieczność dostosowania uzupełniającego leczenia przeciwcukrzycowego (dawki i (lub) czasu podawania z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub stosowanych krótko/szybko działających insulinowych produktów leczniczych).

Sposób podawania

Levemir jest długo działającym analogiem insuliny stosowanym jako insulina bazowa.

Levemir jest podawany tylko podskórnym. Produktu Levemir nie wolno podawać dożylnie, gdyż może spowodować ciężką hipoglikemię. Należy także unikać podania domięśniowego. Levemir nie może być stosowany w pompach insulinowych.

Levemir podaje się we wstrzyknięciu podskórnym w okolicę brzucha, udo, ramię, okolicę mięśnia naramiennego lub okolicę pośladkową. Miejsca wstrzyknięć, należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii. Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, długość działania będzie się różnić w zależności od dawki, miejsca wstrzyknięcia,

przepływu krwi, temperatury i poziomu aktywności fizycznej. Wstrzyknięcie może być wykonane o dowolnej porze dnia, ale każdego dnia o tej samej porze. Pacjentom wymagającym dwóch dawek w celu osiągnięcia optymalnej kontroli stężenia glukozy we krwi na dobę, wieczorną dawkę można podawać wieczorem lub przed snem.

Levemir Penfill jest przeznaczony do stosowania z systemami podawania insuliny firmy Novo Nordisk i igłami NovoFine lub NovoTwist. Pacjent powinien być poinformowany o nieużywaniu sfalszowanych igieł.

Do opakowania produktu Levemir Penfill dołączona jest ulotka ze szczegółową instrukcją użytkowania, do której należy się stosować

1.6.8 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

1.6.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem przed podróżą pomiędzy różnymi strefami czasowymi, gdyż może być konieczne przyjmowanie insuliny i posiłków o innych porach

Hiperglikemia

Nieodpowiednie dawkowanie lub przerwanie leczenia, szczególnie w cukrzycy typu 1, może prowadzić do hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej. Zwykle pierwsze objawy hiperglikemii pojawiają się stopniowo w ciągu kilku godzin lub dni, są to: wzmożone pragnienie, częstsze oddawanie moczu, nudności, wymioty, senność, zaczerwieniona sucha skóra, suchość w ustach, utrata apetytu oraz zapach acetonu w wydychanym powietrzu. W cukrzycy typu 1 nieleczona hiperglikemia może prowadzić do cukrzycowej kwasicy ketonowej, która stanowi zagrożenie życia.

Hipoglikemia

Pominięcie posiłku lub nieplanowany duży wysiłek fizyczny mogą prowadzić do hipoglikemii.

Hipoglikemia może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę.

U pacjentów, u których kontrola glikemii znacznie poprawiła się, np. w wyniku intensywnej insulino-terapii, mogą zmieniać się zwykłe dla nich objawy zapowiadające hipoglikemię, o czym powinni zo-

stać poinformowani. U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować.

Współistniejące choroby, zwłaszcza zakażenia i stany gorączkowe, zwykle zwiększają zapotrzebowania pacjenta na insulinę. Współistniejące choroby nerek, wątroby lub choroby mające wpływ na nadnercza, przysadkę lub tarczycę mogą wymagać zmiany dawek insuliny.

Jeśli pacjent zmienia leczenie z jednego typu insulinowego produktu leczniczego na inny, wczesne objawy zapowiadające hipoglikemię mogą ulec zmianie lub stać się mniej nasilone w porównaniu do objawów występujących podczas stosowania poprzedniego typu insuliny.

Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych

Zmiana typu lub rodzaju insuliny powinna odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Zmiany stężenia, rodzaju (wytwórca), typu, pochodzenia (zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i(lub) metody wytwarzania (rekombinowane DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) mogą spowodować potrzebę zmiany dawki. Pacjenci zmieniający leczenie z innej insuliny na Levemir mogą wymagać zmiany dawki w porównaniu z dotychczas przyjmowanymi insulinowymi produktami leczniczymi.

Jeśli dostosowanie dawki jest konieczne, może to nastąpić podczas podania pierwszej dawki lub w ciągu pierwszych tygodni lub miesięcy.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Tak, jak w przypadku leczenia każdą insuliną, mogą wystąpić reakcje w miejscu wstrzyknięcia: ból, zaczerwienienie, wysypka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie. Zmiany miejsc wstrzyknięć w obrębie jednego obszaru mogą zmniejszyć występowanie tych reakcji lub im zapobiec.

Reakcje zwykle ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni. W rzadkich przypadkach reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą wymagać przerwania leczenia produktem Levemir.

Hipoalbuminemia

Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężką hipoalbuminemią. U tych pacjentów zaleca się dokładne monitorowanie.

Stosowanie insuliny Levemir w skojarzeniu z pioglitazonem

Zgłaszane przypadki niewydolności serca związane z leczeniem pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną dotyczyły w szczególności pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności krążenia z przyczyn sercowych. Powinno to być brane pod uwagę w przypadku rozważania leczenia skojarzonego pioglitazonem i produktem Levemir. Jeśli stosuje się leczenie skojarzone, pacjentów należy obserwować, czy nie pojawią się u nich oznaki i objawy niewydolności serca, przyrost masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się objawów sercowych.

1.6.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Można rozważyć stosowanie produktu Levemir w okresie ciąży, natomiast potencjalne korzyści muszą przewyższać możliwe zwiększenie wystąpienia ryzyka działań niepożądanych w okresie ciąży.

Zwykle, w okresie ciąży lub jej planowania, u pacjentek z cukrzycą zalecana jest wzmożona kontrola i monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży i stopniowo zwiększa się w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży.

Po porodzie zapotrzebowanie na insulinę gwałtownie wraca do poziomu sprzed okresu ciąży.

U ciężarnych pacjentek z cukrzycą typu 1 (n=310) przeprowadzono otwarte, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z zastosowaniem leczenia produktem Levemir w schemacie basalbolus (n = 152) lub insuliną bazową NPH (n = 158) w skojarzeniu z produktem NovoRapid. Głównym celem badania była ocena wpływu produktu Levemir na kontrolę stężenia glukozy we krwi u ciężarnych pacjentek z cukrzycą.

Ogólny odsetek działań niepożądanych u matek był porównywalny w grupach pacjentek leczonych produktem Levemir i insuliną NPH; jednakże liczbowo większą częstość ciężkich działań niepożądanych zaobserwowano w przypadku zastosowania produktu Levemir niż po zastosowaniu insuliny NPH u matek (61 (40%) w porównaniu do 49 (31%)) i u noworodków (36 (24%) w porównaniu do 32 (20%)). U kobiet, które zaszły w ciążę po przeprowadzonej randomizacji, liczba urodzeń żywych dzieci wyniosła 50 (83%) w grupie stosujących Levemir i 55 (89%) w grupie stosujących insulinę NPH. Częstość wad wrodzonych wyniosła 4 (5%) u dzieci matek przyjmujących Levemir i 11 (7%) u dzieci matek przyjmujących insulinę NPH, w tym wad ciężkich 3 (4%) dla produktu Levemir i 3 (2%) dla insuliny NPH.

Dane po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek otrzymane z liczby 250 dodatkowych przypadków ciężarnych pacjentek leczonych produktem Levemir wykazały brak działań niepożądanych po zastosowaniu insuliny detemir w okresie ciąży oraz, że insulina detemir nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód i (lub) noworodka.

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy insulina detemir przenika do mleka ludzkiego. Nie wykazano żadnego wpływu stosowanej insuliny detemir na metabolizm noworodków i (lub) dzieci karmionych piersią. Insulina detemir jako peptyd trawiona jest do aminokwasów w ludzkim przewodzie pokarmowym.

Podczas karmienia piersią może zaistnieć konieczność dostosowania dawek insuliny oraz diety.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na płodność.

1.6.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiele produktów leczniczych ma wpływ na metabolizm glukozy.

Zapotrzebowanie pacjentów na insulinę mogą zmniejszać następujące produkty: doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), salicylany, steroidy anaboliczne i sulfonamidy.

Zapotrzebowanie pacjentów na insulinę mogą zwiększać następujące produkty: doustne środki antykoncepcyjne, leki tiazydowe, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, sympatykomimetyki, hormon wzrostu i danazol.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Oktreotydy/lanreotydy mogą zmniejszać lub zwiększać zapotrzebowanie na insulinę.

Alkohol może nasilać lub zmniejszać hipoglikemizujące działanie insuliny.

1.6.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przypadku wystąpienia hipoglikemii może dojść do upośledzenia koncentracji i zwolnienia czasu reakcji. Może to stanowić ryzyko w sytuacjach, kiedy zdolności te są szczególnie ważne (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn).

Pacjenci powinni być odpowiednio poinstruowani, aby mogli podjąć odpowiednie środki ostrożności na wypadek wystąpienia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdu. Jest to szczególnie ważne u tych pacjentów, u których objawy zapowiadające hipoglikemię są słabo nasilone albo nie występują lub, u których hipoglikemia występuje często. W takich przypadkach należy dokładnie rozważyć, czy możliwe jest prowadzenie pojazdów.

██

██

████████████████████

1.7 Dobór komparatorów – [REDACTED]

Wybór komparatorów dokonany został z zachowaniem zgodności z aktualnymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiącymi załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (*AOTM 2010*) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 2012*).

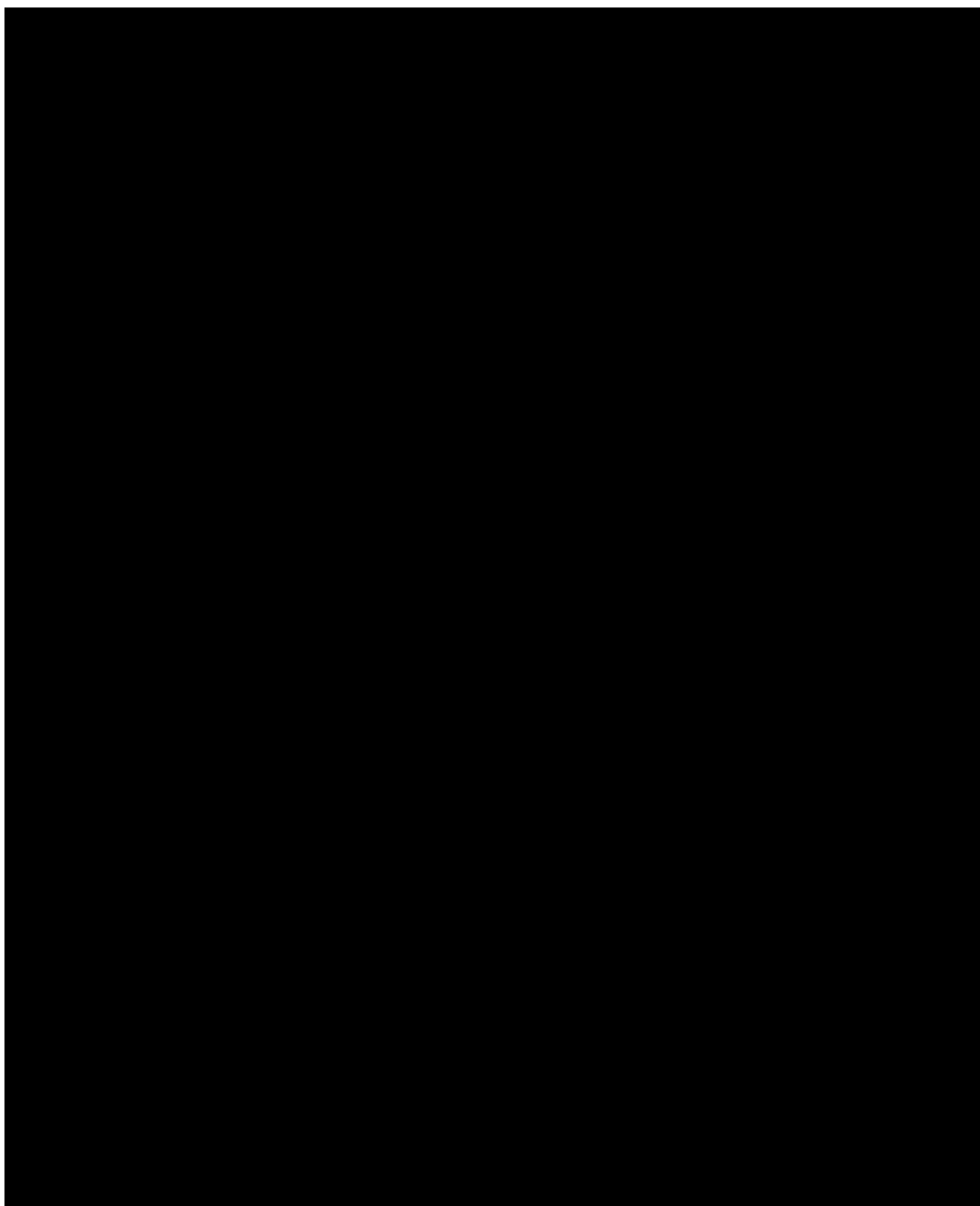
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block consisting of seven horizontal black bars]

Wykres 3.



[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.8 Dobór punktów końcowych

[Redacted content]

1.9 Zakres analiz

1.9.1 Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, posiadających wskazania do stosowania insulinoterapii. Zostanie ona przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 2012), oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 12. Schemat PICO.

| | |
|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

[REDACTED]

[REDACTED]

1.9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Levemir® w populacji docelowej określonej we wniosku, tj. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Z uwagi na znaczną złożoność rozważanego problemu zdrowotnego, związaną w szczególności z długookresowym wpływem na rozwój przewlekłych powikłań (mikro- i makroangiopatii), w ocenie kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia [REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted] i odległych konsekwencji zdrowotnych.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

1.9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza powinna być wykonana z zachowaniem zgodności z aktualnymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawar-

te w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 2012).

2 Piśmiennictwo

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

AOTM 2010

Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

AOTM AW 2013

Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulinum glargine) w terapii cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku 2-6 lat oraz w terapii cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4350-1/2013. Warszawa, marzec 2013.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| | |
|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |

| | |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

MZ 04/01/2012

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

| | |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

MZ 22/02/2013

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r.
DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.10. Dostępne on-line pod adresem:
<http://dziennikmz.mz.gov.pl/booktabs.html>
Data ostatniego dostępu 24 marca 2013 r.

| | |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

RK AOTM 2010/03/29

Opinia Rady Konsultacyjnej w sprawie oceny bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir (Levemir Penfill®). Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/opinie/Opinia%20LEVEMIR%20Penfill.pdf> Data ostatniego dostępu: 4 kwietnia 2013 r.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| | |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

Załączniki

Rozdział

III

3.1 Opis komparatorów

3.1.1 Opis komparatora - [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

3.1.3 Opis komparatora [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

3.1.4 Opis komparatora - [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

3.2 Status refundacyjny preparatów insulin refundowanych w warunkach polskich

Tabela 13. Refundowane dostępne w Polsce preparaty z grupy insulin oraz warunków refundacji dla wskazania cukrzyca (██████████).

| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |

| № | Imię i nazwisko | Adres | Telefon | Adres e-mail |
|------------|-----------------|------------|------------|--------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3 Spis tabel

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Liczba chorych z cukrzycą typu 2 w poszczególnych krajach ([REDACTED]). | 12 |
| Tabela 2. Umieralność na cukrzycę na świecie ([REDACTED]). | 13 |
| Tabela 3. Wskazania do wdrożenia insulinoterapii ([REDACTED]). | 21 |
| Tabela 4. Rodzaje insulin oraz czas ich działania ([REDACTED]). | 22 |
| Tabela 5. Rodzaje mieszanek insulin z zawartością insuliny szybko/krótkodziałającej ([REDACTED]). | 22 |
| Tabela 6. Algorytm leczenia cukrzycy typu 2 wg IDF ([REDACTED]). | 27 |
| Tabela 7. Populacja pacjentów z T2DM (E.11 według ICD-10) i T1DM (E.10 według ICD-10) na podstawie danych NFZ ([REDACTED]). | 35 |
| Tabela 8. Kalkulacja liczebności populacji docelowej dla insuliny detemir – [REDACTED] | 36 |
| Tabela 9. Oszacowanie udziałów rodzajów cukrzycy w refundowanej sprzedaży insuliny NPH. | 37 |
| Tabela 10. Kalkulacja liczebności populacji docelowej dla insuliny detemir [REDACTED] | 37 |
| Tabela 11. Schemat dostosowywania dawki dla dorosłych pacjentów z cukrzycą. | 42 |
| Tabela 12. Schemat PICO. | 54 |
| Tabela 13. Refundowane dostępne w Polsce preparaty z grupy insulin oraz warunków refundacji dla wskazania cukrzyca ([REDACTED]). | 83 |

3.4 Spis wykresów

| | |
|---|----|
| Wykres 1. Szczegółowy schemat leczenia cukrzycy typu 2 [redacted] | 20 |
| Wykres 2. Algorytm wyboru leczenia cukrzycy typu 2 wg [redacted] | 28 |
| Wykres 3. [redacted] | 51 |