

Levemir[®] (insulina detemir)

w leczeniu cukrzycy typu 2

Analiza problemu decyzyjnego

Wersja 2.1

Kraków 2014

Wykonawca:

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. +48 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy:

██

████████████████████████████████████

██

████████████████████████████████████

████████████████████████████████

██

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 2.1 – ostatnia aktualizacja dnia 18 sierpnia 2014 r.

Spis treści

Streszczenie	5
Wykaz skrótów.....	8
1 Analiza problemu decyzyjnego	10
1.1 Cel analizy problemu zdrowotnego.....	11
1.2 Opis problemu zdrowotnego.....	11
1.2.1 Cukrzyca typu 2 (ICD-10: E11)	11
1.2.2 Epidemiologia	11
1.2.3 Etiologia i patofizjologia	13
1.2.4 Objawy.....	14
1.2.5 Rozpoznanie	15
1.2.6 Przebieg naturalny.....	15
1.2.7 Powikłania	16
1.2.8 Leczenie	17
1.3 Wytyczne praktyki klinicznej w terapii cukrzycy typu 2	25
1.3.1 Standardy postępowania w Polsce. Zalecenia PTD	25
1.3.2 Standardy postępowania na świecie.	26
1.4 Polska praktyka kliniczna.....	32
1.5 Rekomendacje agencji HTA dotyczące stosowania LAA.....	33
1.5.1 Rekomendacje AOTM.....	33
1.5.2 Rekomendacje zagraniczne	33
1.6 Wybór populacji docelowej.....	36
1.6.1 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej.....	36
1.7 Liczebność populacji docelowej	38
1.8 Opis ocenianej interwencji – Levemir (insulina detemir)®	45
1.8.1 Zagadnienia rejestracyjne	45
1.8.2 Grupa farmakoterapeutyczna	45
1.8.3 Kod ATC	45
1.8.4 Dostępne preparaty.....	45
1.8.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	45
1.8.6 Wskazania.....	47
1.8.7 Dawkowanie i sposób podawania	47
1.8.8 Przeciwwskazania	50

1.8.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	50
1.8.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację	52
1.8.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	53
1.8.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	53
1.8.13	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	54
1.9	Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru	55
1.10	Dobór punktów końcowych	59
1.11	Zakres analiz	60
1.11.1	Analiza efektywności klinicznej	60
1.11.2	Analiza ekonomiczna	61
1.11.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	63
2	Piśmiennictwo	64
3	Załączniki	72
3.1	Opis komparatorów	73
3.1.1	Opis komparatora - insulina izofanowa (<i>Insulatard</i>)	73
3.1.2	Opis komparatora - insulina neutralna (<i>Gensulin R</i> ®)	76
3.1.3	Opis komparatora - insulina aspart (<i>NovoRapid</i> ®)	78
3.1.4	Opis komparatora - insulina glulizyna (<i>Apidra</i> ®)	82
3.1.5	Opis komparatora - insulina lispro (<i>Humalog</i> ®)	85
3.2	Status refundacyjny preparatów insulin refundowanych w warunkach polskich	88
3.3	Wkład autorów w opracowanie raportu	93
3.4	Spis tabel	94
3.5	Spis wykresów	94

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 ≥ 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 (ocnych: 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.

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 zwięks-

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 dla wielu pacjentów na pewnym etapie jedyną opcję terapeutyczną, umożliwiającą uzyskanie normoglikemii.

Definicja populacji docelowej

Obecnie refundacją w typie 2 cukrzycy objęta jest populacja chorych leczonych uprzednio insuliną NPH bez wyrównania glikemii (definiowanego poprzez HbA1c oraz/lub epizody hipoglikemii ciężkiej lub nocnej). Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego oraz stanowiskiem Ministerstwa Zdrowia poprzez insulinę NPH należy rozumieć każdą insulinę zawierającą w swoim składzie domieszkę protaminy, a zatem również mieszanki insulin analogowych oraz ludzkich. Z tego względu obecnie kryteria refundacyjne spełniają wszyscy pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni wcześniej insulinami, u których istnieją podstawy kliniczne do zmiany tej terapii (brak wyrównania glikemii). Do refundacji w świetle obecnego wskazania nie są natomiast uprawnieni chorzy, którzy nie otrzymywali wcześniej insulinoterapii, bowiem w przypadku pacjentów leczonych obecnie insuliną, ale z prawidłowym wyrównaniem glikemii nie ma uzasadnienia klinicznego do dokonywania zmiany terapii. Rozszerzenie obecnego wskazania refundacyjnego o grupę pacjentów, którzy wymagają inicjacji terapii insuliną, skutkować będzie udostępnieniem terapii dla całej grupy chorych z cukrzycą typu 2. Taką populację docelową zdefiniowano we wniosku refundacyjnym, natomiast ocenie ze szczególnym uwzględnieniem poddano podgrupę chorych nie spełniających aktualnych kryteriów refundacyjnych, a zatem pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną. Kryte-

ria definiujące tę populację określono zgodnie z obecną praktyką kliniczną.

Obecna praktyka kliniczna

Według rekomendacji Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) leczenie cukrzycy typu 2 składa się z czterech etapów: 1) modyfikacja stylu życia; 2) terapia doustna skojarzona; 3) insulino-terapia prosta; 4) intensywna insulino-terapia. Modyfikacja stylu życia znajduje zastosowanie na każdym etapie leczenia, natomiast leczenie farmakologiczne jest stopniowo intensyfikowane, od stosowania metforminy w monoterapii, przez skojarzone leczenie metforminy z pochodnymi sulfonilomocznika, do iniekcji podskórnych insuliny.

Wskazania do rozpoczęcia insulino-terapii w toku leczenia cukrzycy typu 2 obejmują chorych z niedawno rozpoznaną cukrzycą, u których stwierdza się glikemię ≥ 300 mg/dl z objawami hiperglikemii oraz pacjentów z wtórną nieskutecznością leków doustnych, tj. z utrzymującym się HbA1c $> 7\%$ pomimo intensyfikacji terapii.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, [REDAKTOWANE] w polskiej praktyce klinicznej rozpoczęcie leczenia farmakologicznego odbywa się zawsze od leczenia doustnego, insulina nie jest inicjowana z pominięciem tego etapu. Momentem rozpoczynania insulino-terapii jest zgodnie z opinią eksperta „nieskuteczność (HbA1c $> 7\%$) modelu dwulekowego (np. najczęściej metformina z sulfonilomocznikiem) lub rzadziej 3 lekowego”.

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 (DM2), jak również jako insulina bazowa w algorytmie wielokrotnych wstrzyknięć (DM1).

Interwencja – insulina detemir

Levemir (insulina detemir) jest rozpuszczalnym, długo działającym analogiem insuliny o wydłużo-

nym 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 przeciw cukrzycowymi albo może być dodany do leczenia liraglutylem.

W skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi 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

Wybór komparatorów przeprowadzony został zgodnie z wytycznymi AOTM oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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 (MZ 02/04/2012). Z uwagi na różnice w algorytmie postępowania w przypadku chorych leczonych uprzednio insuliną (populacja objęta refundacją) oraz pacjentów nieleczonych insuliną (populacja, o którą rozszerzone zostanie obecne wskazanie refundacyjne) wybór komparatorów przeprowadzono odrębnie dla obu tych grup chorych.

Jako komparatory dla insulinoterapii przy pomocy insuliny detemir w **populacji pacjentów uprzednio nieleczonych** należy przyjąć:

- **(NPH + OAD)** insulina NPH z towarzyszącym leczeniem doustnym,
- **(MIX ± OAD)** mieszanki insuliny ludzkiej lub analogowej ± leczenie doustne.

W grupie pacjentów leczonych uprzednio insulinami jako komparatory wskazano:

- **(NPH ± OAD)** insulina NPH z towarzyszącym leczeniem doustnym,
- **(NPH + BOLUS ± OAD)** insulina NPH z insuliną okołoposiłkową (ang. *prandial*) ± leczenie doustne,
- **(MIX ± OAD)** mieszanki insuliny ludzkiej lub analogowej ± leczenie doustne.

Dobór punktów końcowych

Uwzględniając charakter ocenianego problemu zdrowotnego, w analizie należy uwzględnić następujące punkty końcowe:

- zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c po 12 tygodniach leczenia;
- odsetek chorych uzyskujących docelowy poziom glikemii
- odsetek chorych uzyskujących docelowy poziom glikemii bez hipoglikemii;
- zmiana stężenia glukozy na czczo (FPG lub FBG);
- częstości występowania przypadków hipoglikemii (ogółem, łagodnej, ciężkiej, nocnej, objawowej) wyrażony jako liczba chorych ze zdarzeniem lub liczba epizodów na osobę-okres;
- zmiana masy ciała;
- jakość życia oraz satysfakcja z leczenia;
- dawkowanie insuliny;
- bezpieczeństwo.

Podstawową jednostkę wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny stanowić lata życia skorygowane o jakość (z ang. *quality adjusted life years, QALY*).

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

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>)
FPG	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	górna granica 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.

1.2 Opis problemu zdrowotnego

1.2.1 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 2014). 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).

1.2.2 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 chorych na tę postać cukrzycy. Dla zobrazowania światowej sytuacji w poniższej tabeli zestawiono liczbowe dane dotyczące występowania cukrzycy typu 2 w różnych krajach (*Chojnowski 2009*).

Tabela 1. Liczba chorych z cukrzycą typu 2 w poszczególnych krajach (Chojnowski 2009).

Kraj	Szacunkowe liczby bezwzględne (mln)
Indie	20,8
Chiny	17,1
Stany Zjednoczone	14,3
Rosja	9,2
Japonia	6,5
Brazylia	5,3
Indonezja	4,9
Pakistan	4,7
Meksyk	4,2
Ukraina	3,7
Polska	2,0

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 (*Chojnowski 2009*).

Tabela 2. Umieralność na cukrzycę na świecie (*Chojnowski 2009*).

Kraj	Szacunkowe liczby bezwzględne (U/100000)
Kanada	14,9
Stany Zjednoczone	16,7
Chiny	6,2
Japonia	7,9
Izrael	14,7
Australia	12,8
Austria	15,7
Dania	16,1
Finlandia	8,6
Malta	30,8
Niemcy	16,4
Polska	12,2
Szwecja	16,7
Wielka Brytania	13,3
Rosja	4,2
Portoryko	42,6

1.2.3 Etiologia i patofizjologia

Cukrzyca typu 2 stanowi jeden z czterech typów etiologicznych cukrzycy. Może ona objawiać się w różnych stadiach zaawansowania klinicznego, 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 (*Małecki 2007*). Cukrzyca typu 2 związana jest klasycznie z insulinoopornością, jednakże w wielu populacjach istotna jest

również utrata funkcjonalności komórek β trzustki (Nussey 2001). Za czynniki powiązane z insulinoo-
pornością 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 adipokina zwiększającego wrażliwość na insulinę
oraz wzrost stężenia leptyn i cytokin prozapalnych (Matecki 2007). Deficyty hormonalne w DM2 wią-
żą się również z nieprawidłowościami w wydzielaniu przez komórki β trzustki amyliny, glukagonu
przez komórki α trzustki oraz hormonu inkretynowego GLP-1 i glukozozależnego polipeptydu insuli-
notropowego (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 zmniej-
szenie aktywności fizycznej;
- hipoteza „płodowa” – zakłada, że zmniejszenie liczby komórek β trzustki oraz insulinoo-
porność mięśni szkieletowych jest wynikiem niedożywienia w okresie życia płodowego (Korze-
niowska 2008).

1.2.4 Objawy

U ponad połowy osób z cukrzycą objawy nie występują na wczesnym etapie choroby. Oznaki wskazu-
jące 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 kg;
- nadciśnienie tętnicze ($\geq 140/90$ 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 2013).

1.2.5 Rozpoznanie

Wczesne rozpoznawanie oraz szybkie wdrożenie leczenia jest istotnym czynnikiem mogącym wpływać na rozwój powikłań cukrzycy. Badania przesiewowe w kierunku cukrzycy, przy braku czynników ryzyka jej występowania, 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 obciążenia glukozą (OGTT, z ang. *oral glucose tolerance test*) z użyciem 75 g glukozy rozpuszczonej w 250 ml wody (SPTD 2013). Cukrzycę rozpoznaje się na w 3 sytuacjach:

- przy charakterystycznych objawach hiperglikemii (np. wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie), gdy stężenie glukozy w surowicy 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;
- 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 uzyskanie wyniku dwukrotnie większego lub równego 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 obciążenia glukozą;
- gdy stężenie glukozy w drugiej godzinie OGTT jest większe lub równe 200 mg/dl (11,1 mmol/l) (Godziejewska-Zawada 2008, Sieradzki 2012, SPTD 2013).

1.2.6 Przebieg naturalny

DM2 jest schorzeniem o dynamicznym przebiegu – od dominującej insulinooporności, przez kompensacyjną hiperinsulinemię, aż do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek β trzustki. Na po-

czątku rozwoju choroby zmniejszoną wrażliwość na insulinę jest kompensowana przez intensywniejsze jej wydzielanie przez komórki β wysp Langerhansa. 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).

1.2.7 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-hiperosmolarny – 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 $> 5 \text{ mmol/l}$ – rozwija się na skutek nasilenia beztlenowej przemiany glukozy;
 - hipoglikemia polekowa – zmniejszenie glikemii $< 3,0 \text{ mmol/l}$, niezależnie od występowania objawów hipoglikemii, które mogą się pojawiać przy mniejszych wartościach glikemii lub występować, gdy glikemia przekracza jeszcze $5,6 \text{ mmol/l}$, 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);
- zmiany kostne: osteopenia osteoporoza uogólniona, osteoporoza miejscowa;
- zaburzenia psychologiczne i psychiczne – najczęściej występują depresja i nerwica lękowa (*Sieradzki 2012*).

1.2.8 Leczenie

Terapia DM2 musi uwzględniać oba mechanizmy patogenetyczne tego typu cukrzycy oraz powinna być progresywna i dostosowana etapami do rozwoju choroby (*SPTD 2013*).

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.

1.2.8.1 Cele terapeutyczne

Celem terapii cukrzycy typu 2 w zakresie glikemii jest osiągnięcie kryterium wyrównania gospodarki węglowodanowej, wynoszącego: $\leq 8\%$, $\leq 7\%$ lub $\leq 6,5\%$ zawartości HbA1c w przypadku DM2 (SPTD 2013).

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 (por. Rozdział 1.3)

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 cukrzycę, 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 cukrzycę typu 2 z nadwagą, ponieważ jej redukcja prowadzi do poprawy rokowania (Andre 2000).

Celem leczenia jest optymalne zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych poprzez redukcję wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mmHg. U chorych z nowo rozpoznany

nadciśnieniem tętniczym i bez powikłań narządowych nadciśnienia wskazane jest podjęcie próby uzyskania ciśnienia tętniczego < 130/80 mmHg. U pacjentów z towarzyszącą nefropatią zaleca się redukcję wartości ciśnienia poniżej 130/80 mmHg, ze względu na możliwość osiągnięcia dodatkowego efektu nefroprotekcijnego (*SPTD 2013*).

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 (*SPTD 2013*). 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.

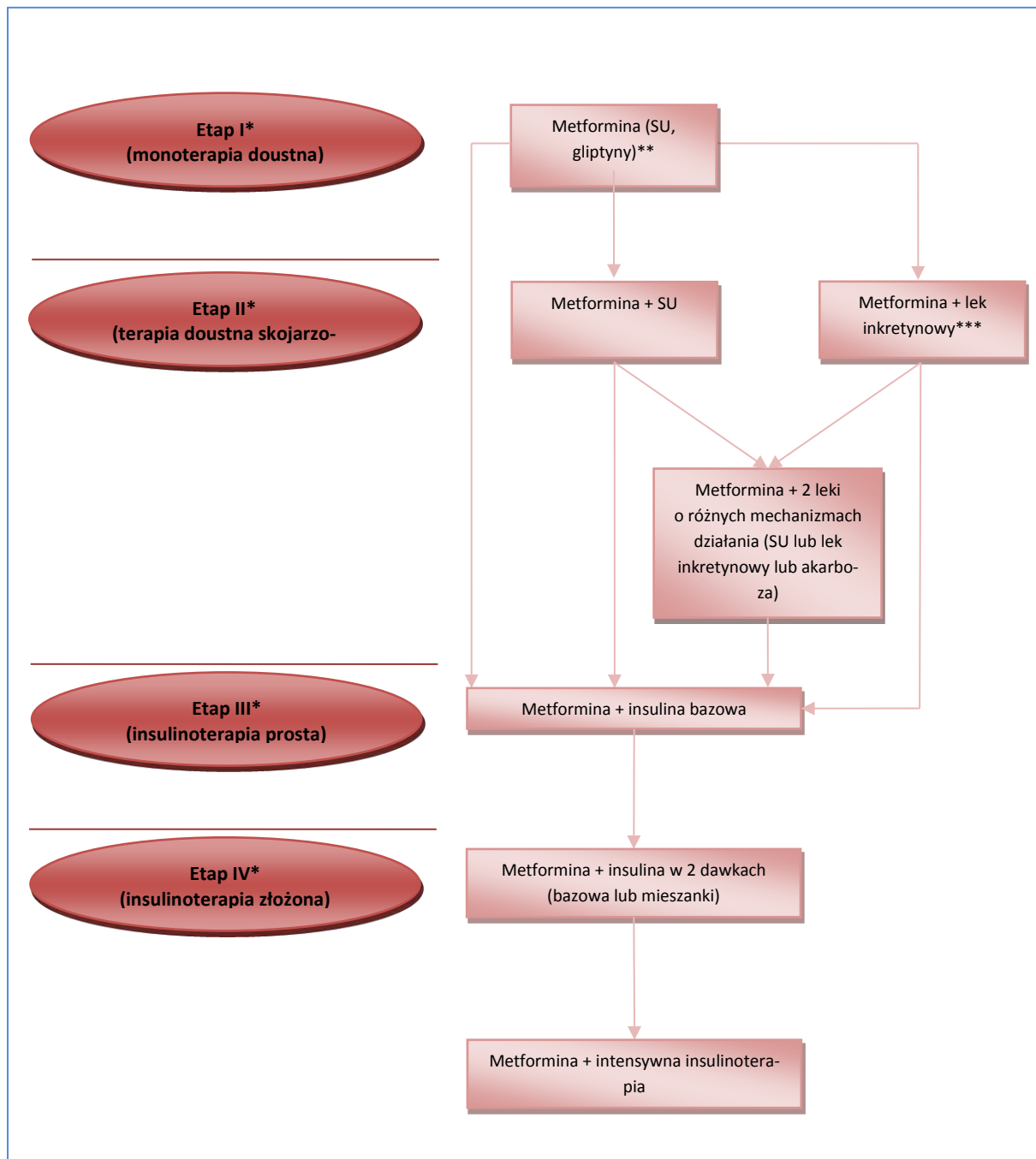
Początkowo leczenie DM2 obejmuje monoterapię doustnym lekiem nieinsulinowym, preferencyjnie (o ile nie wystąpią przeciwwskazania) z zastosowaniem metforminy lub u osób z nietolerancją metforminy – pochodnymi sulfonilomocznika. W drugiej fazie leczenia następuje skojarzenie różnego rodzaju leków doustnych 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 terapeuty) 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 bazal+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 2013*).

Na poniższym wykresie przedstawiono schemat leczenia cukrzycy typu 2.

Wykres 1. Szczegółowy schemat leczenia cukrzycy typu 2 (za SPTD 2013).



* na każdym etapie leczenia zaleca się modyfikację stylu życia;
 ** rzadko, ewentualnie u osób szczupłych;
 *** agonista GLP-1 lub gliptyna;
 SU pochodna sulfonilomocznika.

1.2.8.2 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 2013). Szczegółowe wskazania do wprowadzenia insulinoterapii w leczeniu cukrzycy typu 2, pochodzące ze Standardów PTD zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wskazania do wdrożenia insulinoterapii (SPTD 2013).

Grupa wskazań	Wskazania szczegółowe
Czasowe	<ul style="list-style-type: none"> • Dekompensacja cukrzycy wywołana przemijającymi przyczynami (infekcja, uraz, kortykoterapia itp.) • Zabieg chirurgiczny • Udar mózgu • Zabieg przezskórnej wewnątrznaczyniowej angioplastyki wieńcowej • Ostry zespół wieńcowy • Inne ostre schorzenia wymagające hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej
Wskazania związane z poziomem glikemii	<ul style="list-style-type: none"> • Niedawno rozpoznana cukrzyca (z możliwością powrotu do typowego algorytmu): glikemia ≥ 300 mg/dl (16,7 mmol/l) ze współistniejącymi objawami klinicznymi hiperglikemii • Wtórna nieskuteczność leków doustnych (hba1c > 7% mimo intensyfikacji terapii behawioralnej)
Wskazania do rozpoczęcia insulinoterapii, niezależnie od wartości glikemii:	<ul style="list-style-type: none"> • Cięża • Cukrzyca typu LADA (<i>latent autoimmune diabetes in adults</i>) • Cukrzyca związana z mukowiscydozą • Życzenie pacjenta

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 zawiesiną 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 (Sieradzki 2012).

Grupa	Insulina	Początek działania	Czas działania
analogi insulin szybko działające (RAIA)	aspart	10-20 min	3-5 godz.
	glulizyna	10-20 min	3-5 godz.
	lispro	15 min	3-5 godz.
insuliny krótko działające (RHI)	neutralna	30 min	6-8 godz.
NPH	izofanowa (NPH)	0,5-1,5 godz.	18-20 godz.
analogi insulin długo działające (LAA)	detemir	1,5-2 godz.	≤ 24 godz.
	glargine	1,5-2 godz.	24 godz.

Mieszanki insulinowe różnią się proporcją insuliny krótko oraz średnio długodziałającej, 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/krótko działającej (Sieradzki 2012).

Rodzaje insulin w składzie mieszanki	Zawartość insuliny szybko lub krótko działającej
insulina aspart z zawiesiną protaminową insuliny aspart (analog insuliny)	30%, 50%
insulina lispro z zawiesiną protaminową insuliny lispro	25%, 50%
insulina dwufazowa, ludzka	10, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%

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 krótko działającej/analogu szybko działającego (Sieradzki 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 do dawana 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 *(SPTD 2013)*:

- 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 posie-

dzeniu 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*).

1.3 Wytyczne praktyki klinicznej w terapii cukrzycy typu 2

1.3.1 Standardy postępowania w Polsce. Zalecenia PTD

Według rekomendacji Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) kluczowe znaczenie w zapobieganiu i hamowaniu postępu przewlekłych powikłań cukrzycy (makro- i mikronaczyniowych) podczas wieloczynnikowego leczenia cukrzycy typu 2 ma obniżenie hiperglikemii. Redukcja zbyt wysokiego stężenia glukozy we krwi musi uwzględniać oba mechanizmy patogenetyczne cukrzycy typu 2 (SPTD 2014).

Zgodnie z opinią PTD, leczenie cukrzycy typu 2 składa się z czterech etapów:

- I. obejmuje modyfikację stylu życia (redukcję masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30-45 min/d, zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą lub, u osób bez nadwagi, z zachowaną funkcją komórek β albo w przypadku nietolerancji metforminy – pochodne sulfonilomocznika (SU); wskazania do zastosowania metforminy rozszerzone zostały do grupy chorych ze stanem przedcukrzycowym – zwłaszcza przy współwystępowaniu IFG oraz IGT.
- II. to terapia doustna skojarzona, w której do metforminy można dodać pochodną sulfonilomocznika, lek inkretynowy (inhibitor DPP-4, agonista receptora GLP-1), inhibitor SGLT-2 (dapagliflozyna) albo pioglitazon. Alternatywnie zastosować można terapię trójlekową polegającą na dołączeniu do metforminy dwóch innych leków, o różnych mechanizmach działania, z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α -glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4 lub agoniści receptora GLP-1;
- III. stanowi insulinoterapia prosta, przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długo działający), z możliwością równoczesnego stosowania metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze; w DM2 kryteria wdrożenia insulinoterapii obejmują:
 - o niedawno rozpoznaną cukrzycę (z możliwością powrotu do algorytmu dotychczasowego): glikemia ≥ 300 mg/dl (16,7 mmol/l) z współistniejącymi objawami klinicznymi hiperglikemii;
 - o wtórną nieskuteczność leków doustnych (HbA1c $> 7\%$ mimo intensyfikacji terapii behawioralnej);
- IV. ostatni etap, polegający na insulinoterapii złożonej z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze. W przypadku nieskuteczności takiej terapii zale-

cane jest zastosowanie dodatkowego leczenia hipoglikemizującego przy pomocy leku inkretynowego, gliptyny, inhibitora SGLT-2, pioglitazonu albo kilku z tych leków (*SPTD 2014*).

Przejsście do kolejnego etapu wyznacza stwierdzenie braku kontroli glikemii podczas leczenia schematami etapu niższego. Prawidłowe wartości stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo mieszczą się w zakresie 60-99 mg/dl, zaś hiperglikemię oznaczają wartości równe lub większe niż 100 mg/dl. Średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie, określa zawartość HbA1c. Odsetek HbA1c stanowi zatem retrospektywny wskaźnik glikemii i służy do oceny wyrównania metabolicznego cukrzycy w monitorowaniu przebiegu choroby (*Sieradzki 2012*).

Insulinoterapia wdrażana jest w 3. etapie leczenia, początkowo w postaci insulinoterapii prostej (pojedyncze wstrzyknięcie insuliny).

Kryterium ogólne wyrównania gospodarki węglowodanowej stanowi $HbA1c \leq 7,0\%$. Uzyskuje się go przy średnim stężeniu glukozy w osoczu wynoszącym około 150-160 mg/dl. Do momentu osiągnięcia wartości docelowych oznacza się go co 3 miesiące, a po ich uzyskaniu co 3-6 miesięcy. W czasie terapii należy także dążyć do utrzymania glikemii na czczo i przed posiłkami < 130 mg/dl, a glikemii poposiłkowej < 180 mg/dl (*Sieradzki 2012*).

1.3.2 Standardy postępowania na świecie.

1.3.2.1 Zalecenia IDF (z ang. *International Diabetes Federation*)

Międzynarodowa organizacja IDF w swoim dokumencie z roku 2012 przedstawiła globalne wytyczne postępowania u chorych z rozpoznaniem cukrzycy typu 2. W opinii panelu ekspertów celem zminimalizowania ryzyka występowania powikłań cukrzycy, należy tak modyfikować leczenie, aby utrzymywać zawartość HbA1c $< 7,0\%$. Mniej restrykcyjne normy mają zastosowanie u pacjentów z licznymi obciążeniami dodatkowymi, oraz w przypadkach występowania ciężkiej hipoglikemii w trakcie leczenia mającego prowadzić do osiągnięcia wartości docelowych (*IDF 2012*).

W zakresie kontroli glikemii wytyczne IDF wyróżniają 4 linie leczenia, warunkując zastosowanie kolejnej z nich brakiem osiągnięcia zamierzonych wartości HbA1c. Na wszystkich stopniach leczenia cukrzycy typu 2 należy stosować odpowiednie modyfikacje stylu życia pacjentów.

W pierwszej linii leczenia rozważyć należy włączenie farmakoterapii doustnej metforminą. W przypadku występowania przeciwwskazań do jej zastosowania, alternatywnie można rozpocząć leczenie pochodnymi sulfonylomocznika lub inhibitorem α -glukozydazy.

Druga linia leczenia cukrzycy zakłada poszerzenie wcześniejszej farmakoterapii o lek z grupy pochodnych sulfonilomocznika, podjęcia leczenia metforminą (jeżeli do tej chwili jej nie wprowadzono). Podobnie jak w leczeniu I linii, alternatywę stanowią inhibitory α -glukozydazy, oraz dodatkowo inhibitory DPP-4 i tiazolidynodiony.

Dalszy brak skuteczności w odniesieniu do osiągniętych zawartości HbA1c stanowi wskazanie do wprowadzenia **leczenia trzeciej linii**, tj. terapii łączonej insuliną podstawową (bazalną) lub mieszanką insulinową, lub też inhibitorami α -glukozydazy, inhibitorami DPP-4 albo tiazolidynodionami.

W czwartej linii leczenia podstawową metodą staje się insulinoterapia, która prowadzona może być w postaci wstrzyknięć insuliny podstawowej lub mieszanek insulin albo jako insulinoterapia intensywna (wstrzyknięcia insuliny podstawowej oraz dodatkowe dawki okołopożytkowe).

Algorytm leczenia cukrzycy proponowany przez ekspertów IDF ilustruje poniższa tabela.

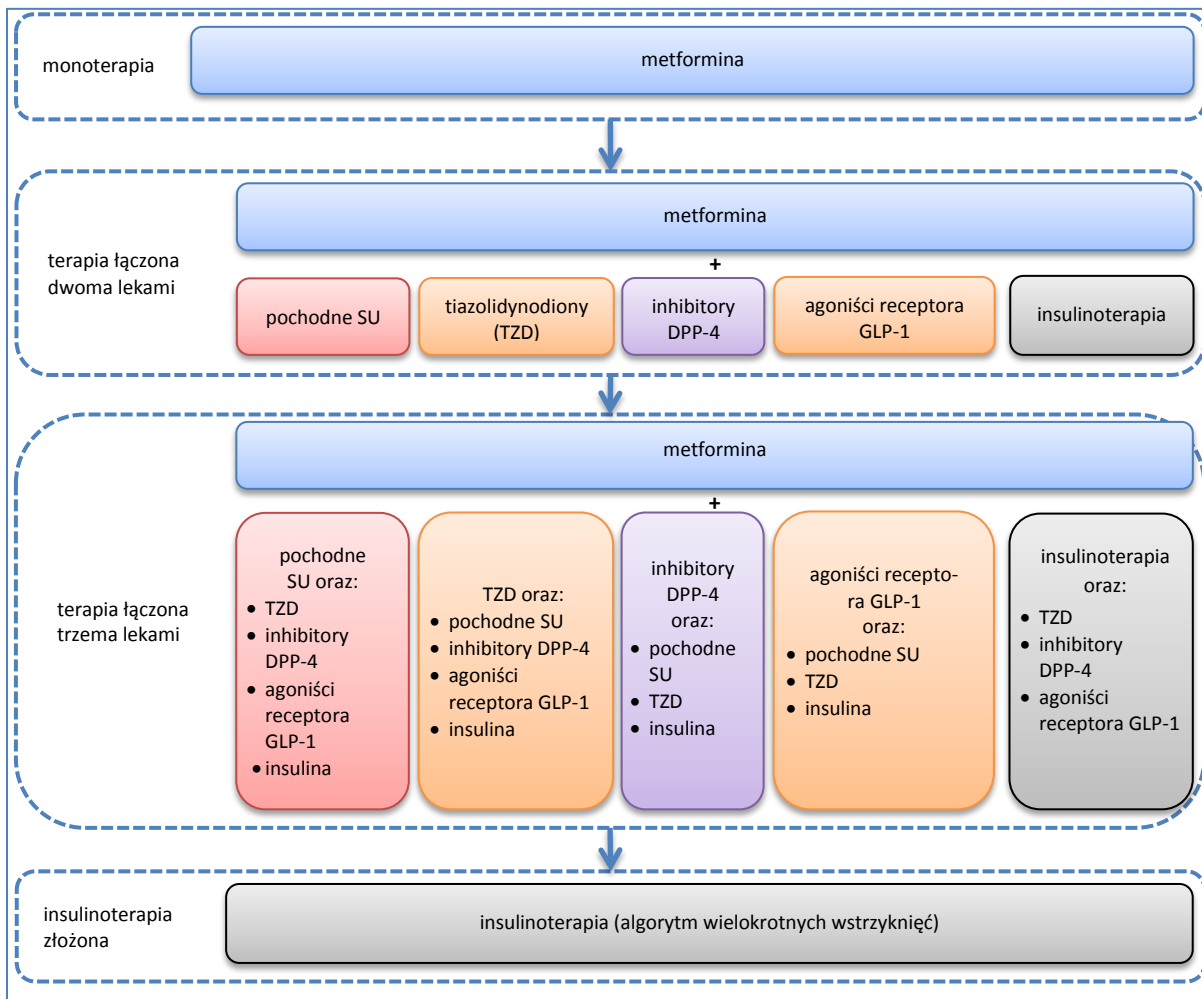
Tabela 6. Algorytm leczenia cukrzycy typu 2 wg IDF (IDF 2012).

Linia leczenia		Stosowana terapia	
I linia	metformina	–	pochodne sulfonilomocznika lub inhibitor α -glukozydazy
II linia	pochodne sulfonilomocznika	metformina (jeżeli nie została wcześniej zastosowana)	inhibitory α -glukozydazy lub inhibitory DPP-4 lub tiazolidynodiony
III linia	insulina podstawowa lub mieszanki insulin	inhibitory α -glukozydazy lub inhibitory DPP-4 lub tiazolidynodiony	antagoniści GLP-1
IV linia	insulina podstawowa + wstrzyknięcia okołopożytkowe	insulina podstawowa lub mieszanki insulin	–
metoda podstawowa		metoda alternatywna	

1.3.2.2 Zalecenia ADA (z ang. American Diabetes Association)

W roku 2014 opublikowane zostały wspólne wytyczne Amerykańskiego Stowarzyszenia Diabetologicznego (ADA), dotyczące leczenia chorych na cukrzycę typu 2 (ADA 2014). Podobnie jak w cytowanych wcześniej zaleceniach, głównym parametrem będącym podstawą oceny skuteczności leczenia jest zawartość hemoglobiny glikowanej (HbA1c), która docelowo nie powinna przekraczać 7%. Algorytm wyboru stosowanej metody leczenia zaprezentowany został na poniższym wykresie.

Wykres 2. Algorytm wyboru leczenia cukrzycy typu 2 wg ADA/EADS (ADA 2014).



Należy podkreślić, że w algorytmie proponowanym przez ekspertów ADA insulina może zostać włączona do leczenia już momencie braku skuteczności monoterapii metforminą (ADA 2014).

1.3.2.3 Wytyczne ACE (z ang. American College of Endocrinology)

Amerykańskie stowarzyszenie endokrynologów (z ang. American College of Endocrinology) rekomenduje surowsze kryteria kontroli glikemii, wskazując na docelowe zawartości HbA1c poniżej 6,5%. Dobór odpowiedniego leczenia zdaniem ekspertów ACE uzależniony jest od wyjściowej zawartości HbA1c (ACE 2009, AACE 2013).

U pacjentów z zawartością HbA1c poniżej 7,5% w **pierwszej kolejności** wskazane jest zastosowanie **monoterapii** jednym z leków doustnych (preferowana metformina, alternatywnie agoniści receptora GLP-1, inhibitory DPP-4 lub inhibitory α -glukozydazy, a w dalszej konieczności inhibitory SGLT-2, tiazolidynodiony lub pochodne sulfonilomocznika). Jako leczenie drugiej linii (w przypadku utrzymywania się zawartości HbA1c > 6,5% po 3 miesiącach farmakoterapii) w tej grupie chorych wskazana jest

terapia podwójna, obejmująca kombinacje metforminy lub innego leku pierwszej linii w połączeniu z (AACE 2013):

- agonistami receptora GLP-1, inhibitorem DPP-4, tiazolidynodionem, inhibitorem SGLT-2, insuliną podstawową, kolesewelamem, bromokryptyną, inhibitorem α -glukozydazy, pochodną sulfonylomocznika lub glinidem;

Dalsza modyfikacja leczenia (przy braku osiągnięcia celu terapeutycznego po 3 miesiącach terapii II linii) to wprowadzenie **terapii potrójnej** metforminą lub innym lekiem I linii, w połączeniu z agonistą receptora GLP-1, tiazolidynodionem, inhibitorem SGLT-2, insuliną podstawową, inhibitorem DPP-4, kolesewelamem, bromokryptyną, inhibitorem α -glukozydazy, pochodną sulfonylomocznika (AACE 2013).

W przypadku pacjentów z zawartością HbA1c w zakresie 7,6 do 9,0% leczenie od razu należy rozpocząć od terapii podwójnej: kombinacji metforminy (lub innego leku I linii), z agonistami receptora GLP-1, inhibitorami DPP-4, tiazolidynodionami, inhibitorami SGLT-2, insuliną podstawową, kolesewelamem, bromokryptyną, inhibitorem α -glukozydazy, pochodnymi sulfonylomocznika lub glinidami (AACE 2013).

Dalsza suboptymalna kontrola glikemii po 2-3 miesiącach leczenia powinna skutkować wdrożeniem terapii potrójnej, której kombinacje opisane zostały powyżej.

Jeżeli leczenie 3. linii przez kolejne 3 miesiące nie wystarczy dla osiągnięcia celów terapeutycznych, należy rozpocząć lub intensyfikować insulinoterapię (AACE 2014).

Stwierdzenie wartości HbA1c $> 9,0\%$, w zależności od obecności lub braku objawów powinno skutkować wdrożeniem odpowiednio terapii podwójnej albo potrójnej, lub u chorych objawowych rozpoczęciem insulinoterapii (AACE 2014).

Stosowanie insuliny powinno rozpoczynać się od włączenia insuliny podstawowej, której całkowita dzienna dawka (z ang. *Total Daily Dose*, TDD), powinna wynieść 0,1 do 0,2 U/kg mc. jeżeli zawartość HbA1c wynosi $< 8\%$ lub 0,2 do 0,3 U/kg przy zawartości HbA1c $> 8\%$. Brak wystarczającej kontroli glikemii przy takim dawkowaniu powinien skutkować intensyfikacją leczenia poprzez dodanie wstrzyknięć insuliny okołoposiłkowej.

1.3.2.4 Wytyczne opracowane dla NHS (NICE oraz SIGN)

NICE

Brytyjski *National Institute for Clinical Excellence*, w swoich wytycznych dotyczących cukrzycy typu 2 z maja 2009 roku definiuje docelowe zawartości HbA1c na poziomie 6,5%, wskazując jednocześnie że nie należy forsować intensywnego leczenia hipoglikemizującego celem osiągnięcia niższych zawartości hemoglobiny glikowanej (*NICE GC87*).

W przypadku braku adekwatnej kontroli glikemii przy pomocy modyfikacji diety oraz zmniejszenia masy ciała, u pacjentów z nadwagą lub otyłością, wskazane jest rozpoczęcie doustnej farmakoterapii metforminą. Podobnie w przypadkach pacjentów z prawidłową masą ciała, przy braku kontroli glikemii należy rozważyć podjęcie leczenia metforminą lub pochodnymi sulfonylomocznika.

Jako alternatywę dla pochodnych sulfonylomocznika, u pacjentów nie tolerujących takiego leczenia, z przeciwwskazaniami do ich stosowania lub narażonych na podwyższone ryzyko hipoglikemii, wytyczne NICE podają inhibitory DPP-4 oraz tiazolidinediony (*NICE GC 87*)

Trzecią linię leczenia, przy niewystarczającej kontroli glikemii w trakcie leczenia metforminą z pochodnymi sulfonylomocznika, stanowią analogi receptora GLP-1.

Wdrożenie insulinoterapii u pacjentów z nieprawidłowymi zawartościami HbA1c ($\geq 7,5\%$), pomimo stosowanego wcześniej leczenia hipoglikemizującego, uzależnione jest od zgody chorego. Insulinoterapię należy rozpoczynać od ludzkiej insuliny NPH, stosowanej w jednym lub dwóch wstrzyknięciach w ciągu doby.

Stosowanie długo działających analogów insuliny (LAA) stanowi alternatywę w wyselekcjonowanych przypadkach pacjentów:

- wymagających pomocy przy podawaniu insuliny, u których zastosowanie LAA zmniejsza liczbę wstrzyknięć do jednego na dobę, lub
- u których nawracające, objawowe hipoglikemie stanowią ograniczenie codziennej aktywności, lub
- bez stosowania LAA pacjent wymagał będzie dwukrotnych wstrzyknięć insuliny NPH w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi,
- chory nie jest w stanie stosować wstrzykiwaczy insuliny NPH.

SIGN

Z kolei opracowanie *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* odnoszące się do leczenia cukrzycy typu 2 wskazuje zawartość HbA1c na poziomie do 7,0% jako wartość docelową, mającą korzystny wpływ na zmniejszenie ryzyka powikłań makro- oraz mikroangiopatycznych (*SIGN 2010*).

Wytyczne SIGN podają metforminę jako **lek pierwszego rzutu** w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów otyłych lub z nadwagą. Z kolei pochodne sulfonilomocznika należy stosować w pierwszej linii u pacjentów bez nadwagi, którzy mają przeciwwskazania lub nie tolerują przyjmowania metforminy.

W leczeniu drugiej linii, gdy nie zostały osiągnięte docelowe wartości HbA1c, terapię należy poszerzyć o pochodne sulfonilomocznika lub tiazolidinediony (u pacjentów z ryzykiem hipoglikemii ale bez niewydolności serca) albo inhibitor DPP-4 (u pacjentów z ryzykiem hipoglikemii oraz przyrostem masy ciała).

Dalszy brak skuteczności leczenia metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika powinien skutkować:

- poszerzeniem farmakoterapii o tiazolidinediony lub inhibitory DPP-4 lub agonistów receptora GLP-1,
- albo rozpoczęciem insulinoaterapii **w postaci wieczornego wstrzyknięcia insuliny NPH (opcja pierwszego rzutu) lub, u chorych narażonych na ryzyko hipoglikemii, wstrzyknięciem długo działającego analogu insuliny (LAA).**

1.4 Polska praktyka kliniczna

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, [REDACTED] w polskiej praktyce klinicznej rozpoczęcie leczenia farmakologicznego w przypadku nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2 odbywa się zawsze od leczenia doustnego. Początkowe etapy postępowania terapeutycznego polegają na wdrożeniu monoterapii metforminą lub innym lekiem doustnym jeżeli metformina nie jest tolerowana. insulina nie jest inicjowana z pominięciem tego etapu. Momentem rozpoczynania insulinoterapii jest zgodnie z opinią eksperta „nieskuteczność (HbA1c > 7%) modelu dwulekowego (np. najczęściej metformina z sulfonilomocznikiem) lub rzadziej 3 lekowego.

1.	<p>Jak obecnie w warunkach polskich wyglądają początkowe etapy postępowania terapeutycznego u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2?</p> <p><i>Zgodnie z zaleceniami PTD. Metformina, rzadziej inny lek doustny przy jej nietolerancji lub przeciwwskazaniach. Jeżeli od początku monoterapia nie wystarcza, to model dwulekowy.</i></p>
2.	<p>Czy w praktyce polskiej leczenie przeciwcukrzycowe rozpoczyna się od insuliny z pominięciem doustnych leków przeciwcukrzycowych?</p> <p><i>Zdecydowanie nie, chyba że istnieją przeciwwskazania do stosowanie insuliny np. marskość wątroby, niewydolność nerek, ciąża.</i></p> <p><i>Algorytm PTD takiej opcji nie przewiduje. Mam na myśli oczywiście przewlekłą terapię insulina.</i></p>
3.	<p>Na jakim etapie leczenia lekami doustnymi jest najczęściej rozpoczynana insulinoterapia w polskiej opiece zdrowotnej?</p> <p><i>Nieskuteczność modelu dwulekowego (np. najczęściej metformina plus SU) lub rzadziej 3 lekowego.</i></p>
4.	<p>Mając na uwadze powyższe, jak zdefiniowałby Pan kryteria kwalifikacji rozpoczynania terapii w warunkach praktyki klinicznej w Polsce?</p> <p><i>Brak osiągnięcia indywidualnego celu terapeutycznego (HbA1c) przy terapii 2 lub 3 lekami doustnymi (lub agonistą GLP-1).</i></p>

1.5 Rekomendacje agencji HTA dotyczące stosowania LAA

Obecnie w Polsce finansowaniem ze środków publicznych w terapii DM2 objęta jest insulina ludzka o pośrednim czasie działania i mieszanki insulinowe, oraz długo działające analogi insuliny w grupie chorych na cukrzycę typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzycą typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycą o znanej przyczynie (MZ 24/02/2014).

1.5.1 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).

Z kolei w dniu 29 lipca 2013 r. Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację dla objęcia refundacją produktu leczniczego Levemir (insuliny detemir) 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 (REK 92/2013).

1.5.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji dotyczących preparatu Levemir® oraz Lantus® (wykorzystywano również nazwy międzynarodowe leków – detemir, glargine) przeprowadzono wyszukiwanie w następujących agencjach oceny technologii medycznych:

- *Scottish Medicines Consortium;*
- *All Wales Medicines Strategy Group;*
- *Haute Autorité de Santé;*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence.*

Szkocka agencja wydała pozytywną rekomendację dla insuliny detemir, do stosowania u pacjentów chorujących na cukrzycę w wieku co najmniej 2 lat, **u których nie osiągnięto dobrej kontroli glikemii przy zastosowaniu innych insulin** (SMC 780/12). Podobnie w przypadku insuliny glargine, SMC wyda-

ła pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji leku u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdza się nawracające epizody hipoglikemii (*SMC 860/13*).

Z kolei Walijska *AWMSG* w swojej rekomendacji z listopada 2012 r. wydała pozytywną opinię dla detemiru stosowanego jako opcja leczenia cukrzycy u dzieci w wieku 2 do 5 lat (*AWMSG 2012*). Analogiczna decyzja wydana została w odniesieniu do insuliny glargine w leczeniu cukrzycy u dzieci w wieku 2 do 6 lat, bez bliższego określenia typu choroby (*AWMSG 2013*). Należy mieć jednak na względzie, że w tej grupie wiekowej dominują zachorowania na cukrzycę typu 1.

Eksperti francuskiej agencji *HAS* 18 grudnia 2013 roku wydali pozytywną rekomendację dla 65% refundacji produktu Levemir stosowanego w leczeniu cukrzycy u chorych powyżej 2 lat, bez precyzowania który typ cukrzycy brany jest pod uwagę (*HAS 2013*). Podobne stanowisko francuska *HAS* wydała w odniesieniu do insuliny glargine, dając pozytywną rekomendację dla jej 65% refundacji u chorych na cukrzycę, powyżej 6 roku życia, wymagających leczenia insuliną (*HAS 2011*). Rekomendacja z maja 2014 r. precyzuje, że insulina glargine powinna być refundowana w leczeniu cukrzycy typu 1 u chorych powyżej 6 roku życia, a w terapii cukrzycy typu 2 u dorosłych chorych (*HAS 2014*). Ponadto uznano za zasadne finansowanie insuliny glargine u dzieci z cukrzycą typu 1 w wieku od 2 do 5 lat (*HAS 2013a*).

Odmienne, kanadyjska *CADTH* wydała 20 sierpnia 2009 roku negatywną rekomendację dla refundacji detemiru w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2 u chorych dorosłych oraz w terapii cukrzycy typu 1 u dzieci powyżej 6 roku życia, wskazując jako przyczynę zbyt wysoką cenę leku (*CADTH 2009, CADTH 2009a*). Podobnie w przypadku insuliny glargine, *CADTH* wydała negatywną rekomendację dla leczenia tym preparatem pacjentów z cukrzycą typu 1 lub 2, w wieku powyżej 17 lat, w uzasadnieniu powołując się na brak istotnego wpływu na redukcję HbA1c obserwowaną w dostępnych na moment wydania rekomendacji badaniach (*CADTH 2006*).

W swoim dokumencie z listopada 2007 roku australijska *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* wydała pozytywną opinię o refundacji detemiru w leczeniu pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2, u których nie uzyskano odpowiedzi na doustne leki przeciw cukrzycowe (*PBAC 2007*). Podobnie w odniesieniu do insuliny glargine, *PBAC* pozytywnie zarekomendowała leczenie dzieci i dorosłych chorujących na cukrzycę typu 1 oraz dorosłych chorujących na cukrzycę typu 2, u których istnieją wskazania do stosowania insuliny (*PBAC 2006*).

Eksperti *National Institute for Health and Clinical Excellence* w swoich wytycznych leczenia pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2 wskazują, że insulinoterapię należy rozpoczynać preparatami NPH stosowanymi w zależności od potrzeb jeden, lub dwa razy dziennie. **Z kolei LAA (insuliny detemir**

oraz glargine) mogą stanowić alternatywę dla insuliny NPH w wyróżnionych grupach chorych (NICE 2010):

- wymagających pomocy we wstrzyknięciach insuliny, u których zastosowanie LAA zmniejszyło by częstość ich wykonywania do jednego na dobę,
- doświadczających epizodów hipoglikemii, które ograniczają ich codzienny tryb życia,
- z koniecznością stosowania dwukrotnych wstrzyknięć insuliny NPH w połączeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi,
- z brakiem możliwości stosowania wstrzykiwaczy insuliny NPH.

Data ostatniego wyszukiwania: 4 lipca 2014 r.

1.6 Wybór populacji docelowej

1.6.1 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.

Wskazanie rejestracyjne obejmuje zatem szeroką populację chorych z cukrzycą, u których leczenie insuliną zgodnie ze standardami praktyki klinicznej rozpoczyna się najczęściej po niepowodzeniu terapii lekami doustnymi. W chwili obecnej w warunkach polskich długo działające analogi insuliny refundowane są u pacjentów z cukrzycą typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej oraz pacjentów z cukrzycą typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z $HbA1c \geq 8\%$ oraz cukrzycą typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO) (MZ 24/02/2014). Zgodnie ze stanowiskiem Ministerstwa Zdrowia poprzez insulinę NPH należy rozumieć każdą insulinę zawierającą w swoim składzie domieszkę protaminy, a zatem również mieszanki insulin analogowych oraz ludzkich. Z tego względu obecnie kryteria refundacyjne spełniają wszyscy pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni wcześniej insulinami, u których istnieją podstawy kliniczne do zmiany tej terapii (brak wyrównania glikemii). Kryterium czasowe, z uwagi na częstość wizyt u specjalisty, a także częstość wykonywania pomiarów kontrolnych glikemii (raz na 3 miesiące) nie stanowi w praktyce ograniczenia refundacyjnego. Obecna definicja wskazania refundacyjnego nie uwzględnia zatem grupy chorych z cukrzycą typu 2, którzy nie otrzymywali wcześniej insulinoterapii, bowiem w przypadku pacjentów leczonych obecnie insuliną, ale z prawidłowym wyrównaniem glikemii nie ma uzasadnienia klinicznego do dokonywania zmiany terapii.

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej insuliny detemir w grupie pacjentów nie objętych aktualnymi wskazaniami refundacyjnymi, tj. pacjentów z cukrzycą typu 2, nieleczonych wcześniej insuliną, z nieodpowiednią kontrolą glikemii wymagających rozpoczęcia insulinoterapii. Kryteria definiujące konieczność rozpoczęcia insulinoterapii określone zostały zgodnie z polską praktyką kliniczną (polskie wytyczne praktyki klinicznej oraz opinia eksperta klinicznego [REDACTED]). W jej świetle insulinoterapię inicjuje się po niepowodzeniu terapii doustnej (minimum dwoma lekami) przy $HbA1c > 7\%$. Takie kryteria uwzględnione zostały w analizach. Rozszerzenie obecnego wskazania refundacyjnego o grupę pacjentów, którzy wymagają inicjacji terapii insuliną, skutkować będzie udostępnieniem terapii dla całej grupy chorych z cukrzycą typu 2.

Z tego względu jako populację docelową we wniosku refundacyjnym wskazano na pacjentów z cukrzycą typu 2 ogółem, natomiast ocenie ze szczególnym uwzględnieniem poddano podgrupę chorych nie spełniających aktualnych kryteriów refundacyjnych.

Populacja docelowa w raporcie obejmuje zatem dwie grupy chorych z cukrzycą typu 2:

- **pacjenci leczeni wcześniej insulinami** (dowolnymi zgodnie ze stanowiskiem MZ), u których istnieją podstawy kliniczne do zmiany tej terapii (brak wyrównania glikemii) – grupa objęta obecnie finansowaniem ze środków publicznych;
- **pacjenci nieleczeni wcześniej insulinami, po niepowodzeniu terapii lekami doustnymi** – grupa nie objęta aktualnie finansowaniem ze środków publicznych.

Biorąc pod uwagę złożoność założeń populacyjnych oraz różny status refundacyjny insuliny detemir w podgrupach pacjentów z cukrzycą typu 2, mając zwłaszcza na uwadze główny problem decyzyjny, czyli rozszerzenie wskazań refundacyjnych o populację chorych nieleczonych uprzednio insulinami, raport HTA stanowiący uzasadnienie do przedmiotowego wniosku refundacyjnego będzie obejmował:

- **część główną:** ocenę kliniczną i ekonomiczną insuliny detemir w populacji docelowej chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii doustnej, nieleczonych wcześniej insuliną;
- **część załącznikową:** aktualizację analiz przygotowanych w związku z poprzednim wnioskiem refundacyjnym dotyczącym populacji docelowej chorych po niepowodzeniu insulinoterapii, która stanowiła przedmiot oceny AOTM.

W analizach uwzględnione zostaną badania dla szerokiej populacji: pacjenci z cukrzycą typu 2 – zgodnie ze wskazaniem zapisanym we wniosku refundacyjnym.

1.7 Liczebność populacji docelowej

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjenci z cukrzycą typu 2, a w szczególności chorzy nie objęci aktualnie refundacją tj. nieleczeni wcześniej insuliną po niepowodzeniu terapii doustnej. Zgodnie z wytycznymi oraz polską praktyką kliniczną są to chorzy z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii przynajmniej dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi z wyjściowym HbA1c > 7%. Szacując liczebność populacji docelowej, przyjęto następujące założenia:

- oszacowanie chorobowości cukrzycy oparto na danych z biuletynów statystycznych ochrony zdrowia z poszczególnych województw z lat 2004-2012, ponieważ są to rzeczywiste dane odnoszące się całkowitej populacji Polski,
- odsetek chorych leczonych przez lekarzy POZ został zaczerpnięty z próby PolDiab, gdzie dobór lekarzy POZ oraz lekarzy diabetologów odbywał się metodą losową,
- odsetek chorych z cukrzycą typu 2 spośród ogółu chorujących na cukrzycę został przyjęty na podstawie pilotażowego projektu Rejestru Dorosłych na cukrzycę w Polsce przeprowadzonego w latach 2006-2009 (*Witek 2012*),
- odsetek chorych z cukrzycą typu 2, którzy są aktywnie leczeni został zaczerpnięty z wielośrodkowego ogólnopolskiego badania stanu zdrowia ludności *Polakowska 2011*,
- podstawą do oszacowania odsetka chorych z DM2 leczonych za pomocą doustnych leków przeciwcukrzycowych była średnia arytmetyczna danych z badań *Kinalska 2004*, *SOLVE* oraz *Witek 2012*,
- odsetek chorych przyjmujących przynajmniej dwa leki doustne jest średnią arytmetyczną z badań *SOLVE*, *Kinalska 2004* oraz *Witek 2012*,
- proporcję pacjentów, u których pomimo terapii lekami doustnymi zawartość HbA1c > 7% ustalono w oparciu o wyniki polskiego badania *Sieradzki 2008*, które miało na celu ocenę postępów w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 na podstawie badań przesiewowych HbA1c w populacji z co najmniej 5-letnim wywiadem w kierunku cukrzycy leczonej doustnymi lekami hipoglikemizującymi.

Oszacowanie zmiany wydatków płatnika publicznego i pacjentów, związane z rozszerzeniem wskazań refundacyjnych na podgrupę chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma OADs z wyjściowym HbA1c > 7% oparto na danych z wojewódzkich biuletynów statystycznych ochro-

ny zdrowia. W tym celu dokonano przeglądu wojewódzkich biuletynów statystycznych ochrony zdrowia oraz informatorów statystycznych ochrony zdrowia dostępnych na stronach internetowych urzędów wojewódzkich lub wojewódzkich centrów zdrowia publicznego z lat 2004-2012. Poszukiwano danych o liczbie rozpoznań cukrzycy (E10-E14) w kolejnych latach. W przypadku części województw nie było możliwe zgromadzenie kompletu danych ze wszystkich lat. W takiej sytuacji na podstawie dostępnych danych wykonano ekstrapolację liczby rozpoznań cukrzycy dla brakujących lat, zakładając trend liniowy. Gdy przeprowadzenie takiego prognozowania byłoby obarczone zbyt dużą niepewnością, ze względu na bardzo ograniczoną dostępność danych z określonego województwa dopasowywano dane z innego województwa. Kluczem w dobieraniu danych z innego województwa była zbliżona charakterystyka demograficzna obydwu regionów. Przykładowo w województwie warmińsko-mazurskim były dostępne wyłącznie liczby chorych z cukrzycą w latach 2010-2012, założono zatem, że chorobowość na cukrzycę w brakujących latach (2004-2009) będzie porównywalna do województwa kujawsko-pomorskiego. Słuszność tego założenia wynika z faktu, że oszacowana chorobowość na cukrzycę w 2010, 2011 i 2012 roku w województwie warmińsko-mazurskim wynosząca odpowiednio 3,15%, 3,27% oraz 3,55%, jest zbliżona do chorobowości cukrzycy z województwa kujawsko-pomorskiego (3,20% w 2010 roku, 3,47% w 2011 roku oraz 3,81% w 2012 roku). W przypadkach pozostałych województw postępowano analogicznie. Na podstawie tych danych wykonano prognozę na lata 2013-2016.

Ludność Polski w latach 2004-2012 została zaczerpnięta z roczników demograficznych publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny. Za pomocą regresji liniowej wyznaczono ogólny trend liczby ludności w Polsce i przeprowadzono ekstrapolację danych (2004-2012) by oszacować liczebność populacji polskiej w najbliższych latach.

Chorobowość jest liczbą chorych w stosunku do liczby ludności z tym, że do chorych zalicza się zarówno tych, którzy chorowali w roku sprawozdawczym jak i tych, którzy chorowali od dłuższego czasu (leczeni ogółem). Zatem znając liczbę chorych na cukrzycę w Polsce odpowiednią dla każdego roku z zakresu 2004-2016 oraz ludność Polski możliwe było obliczenie wskaźnika chorobowości cukrzycy w Polsce.

Tabela 7. Chorobowość cukrzycy w Polsce w latach 2004-2016, leczonych w POZ.

Rok	Ludność Polski	Liczebność chorych na DM2	Chorobowość
2004	38 173 835	832 930	2,18%
2005	38 157 055	886 104	2,32%
2006	38 125 479	940 580	2,47%
2007	38 115 641	992 868	2,60%
2008	38 135 876	1 068 190	2,80%
2009	38 167 329	1 123 698	2,94%
2010	38 200 037	1 202 753	3,15%
2011	38 538 447	1 306 889	3,39%
2012	38 533 299	1 274 862	3,31%
2013	38 470 458	1 376 980	3,58%
2014	38 516 839	1 438 401	3,73%
2015	38 563 220	1 499 822	3,89%
2016	38 609 600	1 561 243	4,04%

* zgodnie z założeniem przyjętym w analizie liczba chorych z cukrzycą typu 2 odpowiada liczbie chorych z cukrzycą ≥ 18 r. ż.

W biuletynach statystycznych publikowane są dane o liczbie chorych na cukrzycę w Polsce będących pod opieką lekarzy POZ. W przypadku części chorych wymagana jest specjalistyczna opieka lekarza diabetologa. W kolejnym etapie należało zatem doliczyć chorych, którzy są pod opieką poradni diabetologicznych. Do próby PolDiab włączano losowo chorych pod opieką lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej jak również pacjentów specjalistycznych poradni diabetologicznych. Łącznie spośród włączonych do badania chorych, 78% chorych to pacjenci korzystający z opieki POZ lub z opieki łącznej POZ i diabetologa (*Sieradzki 2006*). Całkowita liczebność populacji z cukrzycą w Polsce (E10-E14) jest ilorazem liczby chorych pozostających pod opieką POZ oraz odsetka chorych leczonych w POZ z próby *Sieradzki 2006*. Wiarygodność tych danych potwierdza fakt, że zostały obliczone w oparciu o rzeczywiste polskie dane.

Tabela 8. Całkowita populacja z cukrzycą (E10-E14).

Parametr	2014	2015	2016
Populacja z cukrzycą (E10-E14) leczona w POZ	1 438 401	1 499 822	1 561 243
Odsetek chorych leczonych w POZ (<i>Sieradzki 2006</i>)			78,0%
Całkowita liczebność populacji z cukrzycą (E10-E14)	1 844 103	1 922 848	2 001 593

W następnym etapie oszacowania liczebności populacji docelowej należało ustalić ilu spośród chorych na cukrzycę to chorzy z 2 typem cukrzycy. Do pilotażowego projektu Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce przeprowadzonego w Polsce w latach 2006-2009 włączono ogółem 7 606 chorych z cukrzycą. Chorzy z cukrzycą typu 2 stanowili 14,9%, odsetek chorych z cukrzycą typu 2 był równy 80,5%, natomiast pozostałe osoby miały cukrzycę innego typu lub cukrzycę ciążową (*Witek 2012*). Pomimo, że próba *Witek 2012* dotyczy wyłącznie dorosłych chorych, co niesie z sobą pewne ograniczenie, to została uznana za najlepsze dostępne źródło danych o udziale poszczególnych typów cukrzycy w Polsce. Jako, że kwestionariusze dotyczące danych pacjentów z cukrzycą były wypełniane przez lekarzy diabetologów z 39 ośrodków w Polsce są to dane odzwierciedlające rzeczywisty rozkład poszczególnych typów cukrzycy w populacji polskiej. Poza tym udziały stosowanych farmakoterapii u chorych na cukrzycę typu 2 wykorzystywane w dalszych krokach oszacowania liczebności populacji docelowej również zostały zaczerpnięte z badania *Witek 2012*. Wykorzystanie tego samego źródła danych w tym przypadku zwiększa wiarygodność otrzymanych wyników.

Tabela 9. Całkowita populacja z cukrzycą typu 2 oraz cukrzycą typu 1 w Polsce.

Parametr	2014	2015	2016
Całkowita liczebność populacji z cukrzycą (E10-E14)	1 844 103	1 922 848	2 001 593
Odsetek chorych z cukrzycą typu 2 (<i>Witek 2012</i>)			80,5%
Całkowita liczebność populacji z cukrzycą typu 2	1 483 581	1 546 931	1 610 282
Odsetek chorych z cukrzycą typu 1 (<i>Witek 2012</i>)			14,9%
Całkowita liczebność populacji z cukrzycą typu 1	274 956	286 697	298 438

W kolejnym kroku mającym na celu oszacowanie liczebności populacji docelowej należało ustalić ilu chorych z cukrzycą typu 2 jest leczonych farmakologicznie. Spośród odnalezionych badań, publikacja *Polakowska 2011* do badania *WOBASZ* wydaje się najbardziej odpowiadająca rzeczywistym warunkom polskim. Badanie *WOBASZ* zostało przeprowadzone w latach 2003-2005 na reprezentatywnej próbie mieszkańców całej Polski w wieku od 20 do 74 lat. W podgrupie kobiet z cukrzycą (n = 482)

62% osób było leczonych farmakologicznie, 16% nie było leczonych, a u pozostałych cukrzyca była świeżo zdiagnozowana. Wśród mężczyzn z cukrzycą (n = 518) aktywnie leczonych było 51,9%, nieleczonych 14,7%, natomiast nowo zdiagnozowanych – 33,4%. Pomijając chorych z nowo zdiagnozowaną chorobą, w populacji ogólnej aktywnie leczonych jest 78,74% osób. W poniższej tabeli przedstawiono liczebność chorych z cukrzycą typu 2 aktywnie leczonych farmakologicznie, będąca iloczynem liczby chorych na cukrzycę typu 2 w Polsce w kolejnych latach oraz odsetka osób aktywnie leczonych farmakologicznie z badania *Polakowska 2011*.

Tabela 10. Liczebność chorych z cukrzycą typu 2 leczonych farmakologicznie.

Parametr	2014	2015	2016
Liczba chorych z cukrzycą typu 2	1 483 581	1 546 931	1 610 282
Odsetek chorych z cukrzycą leczonych farmakologicznie (<i>Polakowska 2011</i>)			78,74%
Liczba chorych z cukrzycą typu 2 leczonych farmakologicznie	1 168 765	1 218 673	1 268 580

Kolejnym etapem zawężenia populacji chorych z cukrzycą typu 2 leczonych farmakologicznie było określenie odsetka chorych leczonych wyłącznie lekami doustnymi. W wyniku przeglądu epidemiologicznego odnaleziono publikację *Witek 2012* do programu pilotażowego Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę w Polsce przeprowadzonego w latach 2006-2009. Wśród chorych z cukrzycą typu 2 odsetek chorych leczonych doustnymi lekami wyniósł 42,2% (po przeliczeniu na tylko leczonych farmakologicznie – 43,24%). Wyniki badania *Witek 2012* obrazują obecny stan opieki diabetologicznej w Polsce.

Tabela 11. Liczebność chorych z cukrzycą typu 2 leczonych lekami doustnymi.

Parametr	2014	2015	2016
Liczba chorych z cukrzycą typu 2 leczonych farmakologicznie	1 168 765	1 218 673	1 268 580
Odsetek chorych z cukrzycą typu 2 leczonych lekami doustnymi (<i>Witek 2012</i>)			43,24%
Liczba chorych z cukrzycą typu 2 leczonych lekami doustnymi	505 347	526 926	548 505

Mając populację chorych z cukrzycą typu 2 ograniczoną do stosujących leki doustne, podjęto próbę oszacowania, jaki odsetek chorych spełnia szczegółowe wskazania do refundacji proponowane dla produktu Levemir, czyli stosowanie przynajmniej dwóch OAD oraz wyjściowe HbA1c > 7%.

Informacje o liczbie stosowanych OAD w czasie przeciwcukrzycowej terapii doustnej zidentyfikowano w międzynarodowej próbie *SOLVE*. Do badania *SOLVE* włączano chorych z cukrzycą typu 2 leczonych lekami doustnym. W publikacji *Khunti 2012* została przedstawiona charakterystyka pacjentów włą-

czonych do SOLVE z kohorty polskiej. W populacji polskiej 68,5% osób przyjmowało dwa leki doustne, a 12,2% chorych otrzymywało powyżej 2 leków doustnych (*Khunti 2012*). Z kolei w wielośrodkowym, retrospektywnym badaniu *Cost of Diabetes Type 2 in Poland* badanie ankietowe przeprowadzono wśród pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, wybranych losowo z baz danych przychodni POZ i poradni specjalistycznych. W badaniu zastosowano dwa rodzaje kwestionariuszy: dla pacjenta i dla lekarza prowadzącego. Obie ankiety służyły zgromadzeniu informacji dotyczących charakterystyki klinicznej chorego, zużytych zasobów medycznych i niemedycznych oraz jakości życia. Terapię lekami doustnymi przyjmowało łącznie 40,26% chorych, z czego u 50,82% chorych stosowano skojarzoną terapię doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (*Kinalska 2004*). W próbie *Witek 2012* leczenie doustne przyjmowało 42,2% chorych z cukrzycą typu 2, z czego u 57,35% było to leczenie skojarzone przynajmniej 2 OADs (*Witek 2012*). Ze względu na duże różnice w odsetku chorych z cukrzycą typu 2 leczonych przynajmniej 2 lekami doustnymi (od 50,82% do 80,7%) do dalszych obliczeń posłużono się średnią arytmetyczną z tych wartości, równą 62,96%.

Tabela 12. Liczebność chorych z cukrzycą typu 2 leczonych ≥ 2 lekami doustnymi.

Parametr	2014	2015	2016
Liczba chorych z cukrzycą typu 2 leczonych lekami doustnymi	505 347	526 926	548 505
Odsetek chorych z cukrzycą typu 2 leczonych ≥ 2 lekami doustnymi (średnia: <i>Kinalska 2012</i> , <i>SOLVE</i> , <i>Witek 2012</i>)			62,96%
Liczba chorych z cukrzycą typu 2 leczonych ≥ 2 lekami doustnymi	318 142	331 727	345 312

W przypadku chorych z HbA1c > 7% po leczeniu doustnym jedynym odnalezionym wiarygodnym źródłem danych jest badanie *Sieradzki 2008*. W latach 2002 oraz 2005 przeprowadzono badanie przesiewowe wśród chorych z co najmniej 5-letnim wywiadem w kierunku cukrzycy leczonych doustnymi lekami. U każdego chorego oznaczono zawartość HbA1c. W edycji badania z 2002 uczestniczyło 7 844 chorych, z czego HbA1c > 7% zanotowano u 47,00%, natomiast w 2005 roku do badania włączono 3 649 chorych i u 46,40% zawartość HbA1c przekraczała 7%. Do dalszych obliczeń wykorzystano wartość równą 46,00%, ze względu na fakt, że jest bardziej aktualna. Iloczyn liczby chorych z cukrzycą typu 2 leczonych ≥ 2 lekami doustnymi oraz odsetek chorych z HbA1c > 7% po terapii doustnej daje liczebność poszukiwanej populacji docelowej.

Tabela 13. Liczebność chorych z cukrzycą typu 2 leczonych ≥ 2 lekami doustnymi z HbA1c > 7%.

Parametr	2014	2015	2016
Liczba chorych z cukrzycą typu 2 leczonych ≥ 2 lekami doustnymi	318 142	331 727	345 312
Odsetek chorych z cukrzycą typu 2 leczonych OAD z HbA1c > 7% (Sieradzki 2008)			46,4%
Liczba chorych z cukrzycą typu 2 leczonych ≥ 2 lekami doustnymi z HbA1c $\geq 8\%$	<u>147 618</u>	<u>153 922</u>	<u>160 225</u>

Liczebność populacji docelowej w 2014 roku wynosi **147 618** chorych, w 2015 roku **153 922**, natomiast w 2016 roku – **160 225** chorych.

1.8 Opis ocenianej interwencji – Levemir (insulina detemir)®

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

1.8.1 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.

1.8.2 Grupa farmakoterapeutyczna

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

1.8.3 Kod ATC

A10E05.

1.8.4 Dostępne preparaty

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

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

1.8.5 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 wychwyt 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.

1.8.6 Wskazania

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

1.8.7 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 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.

Tabela 14. 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 podskórnie. 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 sfałszowanych igieł.

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

1.8.8 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

1.8.9 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 zostać 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.

1.8.10 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 basal+bolus (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.

1.8.11 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 monoaminoooksydazy (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.

Oktreotyd/lanreotyd mogą zmniejszać lub zwiększać zapotrzebowanie na insulinę.

Alkohol może nasilać lub zmniejszać hipoglikemizujące działanie insuliny.

1.8.12 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.

1.8.13 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie Levemir refundowany jest w leczeniu cukrzycy typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej, wydawany jest za 30% odpłatnością.

1.9 Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru

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*).

Schemat intensyfikacji insulinoterapii w cukrzycy typu 2 wygląda następująco: początkowo (po nieskuteczności leków doustnych) insulina bazowa o przedłużonym działaniu (NPH) w połączeniu z OAD, w przypadku trudności z osiągnięciem normoglikemii mieszanki insulinowe (ludzkie lub analogowe). Następnie schemat intensywnej insulinoterapii złożonej z insuliny bazowej (NPH, IDet) oraz insuliny bolusowej (ludzkiej lub analogowej) (*REK 32/2013*). Ze względu na odmienne umiejscowienie chorych leczonych i nieleczonych insuliną w algorytmie postępowania terapeutycznego wybór komparatorów przeprowadzony został odrębnie dla populacji nieleczonej uprzednio nieleczonych oraz leczonych wcześniej insuliną.

Insulina detemir jest stosowana jako insulina podstawowa (tzw. bazalna) zarówno w algorytmie insulinoterapii prostej, jak również jako składowa insulinoterapii złożonej, co stanowi 3. oraz 4. etap leczenia cukrzycy typu 2 (*Sieradzki 2012*). Obecnie refundowaną insuliną podstawową, w populacji dotychczas nieleczonej insuliną, mogąca zostać zastosowaną w schemacie insulinoterapii prostej lub złożonej jest ludzka insulina izofanowa (NPH), a w grupach z brakiem kontroli glikemii w trakcie już rozpoczętej insulinoterapii insuliną NPH oraz w sytuacjach występowania epizodów hipoglikemii – długo działające analogi insuliny (detemir, glargine) (*MZ 24/02/2014*).

Chory w przypadku nieskuteczności kontroli glikemii na wyłącznie lekach doustnych rozpoczyna insulinoterapię, początkowo w schemacie prostym w formie pojedynczych wstrzyknięć (z ang. *basal*) w skojarzeniu ze stosowanym wcześniej leczeniem doustnym. W warunkach polskich chory przyjmuje jako insulinę podstawową (bazalną) – średnio długo działającą ludzką insulinę izofanową (NPH) w ramach insulinoterapii prostej w rzadszych przypadkach w postaci intensywnej insulinoterapii. Intensywna insulinoterapia może być prowadzona za pomocą mieszanek insulinowych lub schematu wielokrotnych wstrzyknięć (insulina podstawowa uzupełniania insuliną okołoposiłkową). Inicjacja terapii insuliną od schematu wielokrotnych wstrzyknięć niesie ze sobą jednak konsekwencje związane z brakiem alternatyw terapeutycznych w przypadku jej niepowodzenia – jest to ostatni etap w algo-

rytmie postępowania terapeutycznego, jedyna modyfikacja leczenia u pacjenta pozostającego bez wyrównania pomimo złożonej terapii insulinowej w schemacie basal+bolus polega na zwiększaniu dawek insuliny. Z tego względu w sytuacji, gdy pacjent po niepowodzeniu terapii doustnej będzie wymagał rozważenia schematu intensywnej insulinoterapii w pierwszej kolejności rozważane będą mieszanki, które zgodnie z algorytmem leczenia wg PTD stanowią opcję, która wprowadza się przed schematem basal+bolus. Analiza udziałów w rynku mieszanek insulinowych względem insulin podstawowych oraz krótko działających (na podstawie komunikatów DGL NFZ) wskazuje, że w praktyce klinicznej jest to opcja stosowana najczęściej.

Biorąc pod uwagę, że dobór komparatorów przeprowadzony ma zostać spośród technologii stanowiących w obecnych warunkach potencjalną alternatywę, przy uwzględnieniu powyższych informacji dotyczących refundacji, zasadnym wydaje się przyjęcie następujących komparatorów, w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii doustnej, nieleczonych wcześniej insuliną:

- (NPH + OAD) insulina NPH z towarzyszącym leczeniem doustnym,
- (MIX ± OAD) mieszanki insuliny ludzkiej lub analogowej ± leczenie doustne.

U chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii insuliną insulina detemir jest stosowana jako insulina podstawowa (tzw. bazalna), zarówno w algorytmie insulinoterapii prostej, jak również jako składowa insulinoterapii złożonej, dlatego komparatory powinny obejmować zarówno schematy z insuliną podstawową, jak i złożoną insulinoterapię, a także mieszanki insulin (które są alternatywnym sposobem intensyfikacji leczenia zarówno chorych otrzymujących wcześniej OAD, jak również leczonych wcześniej insuliną). Z tego względu w populacji wcześniej leczonej insuliną w grupie komparatorów poza schematem prostym z zastosowaniem insuliny bazowej uwzględniono także schemat złożony.

W grupie chorych leczonych uprzednio insuliną, właściwymi komparatorami powinny być:

- (NPH ± OAD) insulina NPH z towarzyszącym leczeniem doustnym,
- (NPH + BOLUS ± OAD) insulina NPH z insuliną okołoposiłkową (ang. prandial) ± leczenie doustne,
- (MIX ± OAD) mieszanki insuliny ludzkiej lub analogowej ± leczenie doustne.

W przypadku grupy chorych leczonej uprzednio insulinami w grupie komparatorów uwzględniony został schemat basal+bolus, ponieważ w grupie wcześniej leczonej wprowadzenie schematu wielokrotnych wstrzyknięć jest naturalnym, kolejnym etapem intensyfikacji insulinoterapii.

Długo działające analogi insuliny, w tym insulina detemir są obecnie refundowana w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych uprzednio insuliną, wymagających zmiany insulinoterapii. Wniosek refundacyjny dotyczy rozszerzenia zakresu refundacji insuliny detemir całościowo na cukrzycę typu 2, czyli objęcie refundacją populacji chorych dotychczas nieleczonych insuliną, po niepowodzeniu leczenia doustnego, gdzie nie są refundowane aktualnie długo działające analogi insuliny. Szczegółowy problem decyzyjny w obecnym raporcie dotyczy zatem zasadności finansowania insuliny detemir w grupie chorych nieleczonych uprzednio insuliną. Uwzględniając to poszukiwano technologii opcjonalnych w obrębie finansowaną ze środków publicznych procedur medycznych, możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Ponadto, uwzględniając wytyczne AOTM powinien być to taki sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Z tego względu w zakresie analizy klinicznej i ekonomicznej nie uwzględniono innego długo działającego analogu – insuliny glargine (nie jest to interwencja obecnie refundowana w populacji chorych nieleczonych uprzednio insuliną, ponadto nie będzie zastępowana przez insulinę detemir w tej grupie chorych). W przypadku rozpoczęcia refundacji długo działających analogów insuliny będą one zastępować obecnie refundowane insuliny ludzkie i ich analogi. W sytuacji rozpoczęcia refundacji jedynie insuliny detemir zastąpi ona aktualnie refundowane opcje terapeutyczne w oszacowanym zakresie lub przejęte udziały zostaną podzielone pomiędzy dwa długo działające analogi w sytuacji rozpoczęcia refundacji także insuliny glargine – takie scenariusze rozważano w BIA. Należy jednak zaznaczyć, że w każdym przypadku zastępowanymi procedurami medycznymi będą **obecnie refundowane insuliny i mieszanki analogowe**. Powinno się także wziąć pod uwagę, że dostępne przeglądy systematyczne dotyczące porównania obu długo działających analogów wnioskuje o ich porównywalnej efektywności klinicznej, zwracając jedynie uwagę na nieco wyższe dawkowanie w przypadku insuliny detemir, przy korzystniejszym wpływie na przyrost masy ciała (Swinnen 2011, Zhuang 2013, Guillermin 2011). Przeglądy te uwzględniały łącznie cztery badania RCT (Hollander 2008, Raskin 2009, Rosenstock 2008 oraz Swinnen 2010 [L2T3]) i wykonano w nich metaanalizy danych, świadczące o braku różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami - najważniejsze z tych wyników zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Najważniejsze wyniki przeglądów oceniających insulinę detemir w porównaniu do insuliny glargine.

Przegląd systematyczny	Wyniki metaanaliz (insulina detemir vs insulina glargine)
<i>Guillermín 2011</i>	Zmiana średnich wartości HbA1c : WMD = -0,05 p.p., p = 0,28
<i>Swinnen 2011</i>	Zmiana średnich wartości HbA1c: WMD = 0,07 p.p. (95% CI: -0,10; 0,24). Odsetków pacjentów uzyskujących zawartość HbA1c ≤ 7% RR = 0,96 (95%CI: 0,81; 1,14) Ryzyko wystąpienia hipoglikemii: RR = 0,98 (95% CI: 0,92; 1,05) Dzienna dawka insuliny: WMD = 0,26 (95% CI: 0,11; 0,41) Przyrost masy ciała: WMD = -0,91 kg (95%CI -1,21; -0,61).
<i>Zhuang 2013</i>	Zmiana średnich wartości HbA1c: WMD = 0,03 p.p. (95% CI: -0,008; 0,15) Ryzyko wystąpienia hipoglikemii: OR = 1,05 (95% CI: 0,85; 1,29) Dzienna dawka insuliny: WMD = 0,25 (95% CI: 0,25; 0,32) Przyrost masy ciała: WMD = -0,93 kg (95%CI -1,26; -0,60).

Szczegółowe informacje na temat refundowanych w leczeniu cukrzycy typu 2, dostępnych w Polsce preparatów z grupy insulin zaprezentowano zostały w załącznikach.

1.10 Dobór punktów końcowych

Cukrzyca jest chorobą przewlekłą, w patofizjologii której zasadniczą rolę odgrywają podwyższone stężenia glukozy (hiperglikemia), prowadzące do zaburzeń czynności oraz uszkodzeń naczyń krwionośnych, nerwów obwodowych, siatkówki, serca i nerek. Z tego względu jako główny punkt końcowy należy przyjąć miarę określającą długoterminową kontrolę stężenia glukozy we krwi. Najbardziej wiarygodną metodą oceny stopnia kontroli glikemii jest oznaczenie zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c), która, w przeciwieństwie do przygodnych oznaczeń stężenia glukozy we krwi wykonywanych przez pacjentów codziennie w ramach samokontroli, odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi w okresie około 3 miesięcy poprzedzających pomiar (*SPTD 2013*). Taki retrospektywny pomiar jest zatem bardziej obiektywny, ponieważ jego wynik nie zależy od chwilowego poziomu cukru np. na skutek przyjętego posiłku, ale od skuteczności leczenia (60% obecnej we krwi HbA1c powstaje w ciągu ostatniego miesiąca przed wykonaniem oznaczeń). Kolejnym parametrem umożliwiającym ocenę kontroli glikemii, wykorzystywanym w badaniach nad cukrzycą, jest pomiar stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG, z ang. *fasting plasma glucose*). Cukrzyca typu 2 wiązana jest klasycznie z insulinoopornością, a więc istotnym elementem terapii będzie także ograniczenie tego zjawiska. Z uwagi na to, że w rozwoju insulinooporności dużą rolę odgrywają substancje wydzielane przez tkankę tłuszczową (m. in. leptyna, TNF- α , IL-6, rezystyna czy adiponektyna), kolejnym celem leczenia będzie więc zmniejszenie masy ciała chorego (*Kinalska 2008*), więc ten punkt końcowy należy uwzględnić w analizie. Podkreślić także należy, że w świetle najnowszych doniesień naukowych, istotnym elementem oceny profilu działania leków stosowanych w terapii DM2 jest ocena częstości zdarzeń hipoglikemii, szczególnie w postaci ciężkiej, której przyczyną jest zbyt duża intensyfikacja dawki insuliny w porównaniu do podaży pokarmów i intensywności wysiłku fizycznego, co prowadzić może do zwiększenia śmiertelności w tej grupie pacjentów (*Desouza 2010, Sieradzki 2012*).

Biorąc pod uwagę przewlekły charakter ocenianego schorzenia i jego powikłań, wpływających na jakość życia chorych, w analizie ekonomicznej zastosować należy jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *quality adjusted life years*), które są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (*AOTM 2010*).

1.11 Zakres analiz

1.11.1 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 (Higgins 2011).

Aktualny wniosek refundacyjny dotyczy rozszerzenia obecnego wskazania refundacyjnego w typie 2 cukrzycy zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym – tj. bez dodatkowych kryteriów ograniczających kwalifikację do refundacji (wskazanie z wniosku refundacyjnego: cukrzyca typu 2). Z uwagi na obecny status refundacyjny LAA w praktyce oznaczałoby to refundację następujących grup chorych z cukrzycą typu 2:

- **pacjenci leczeni wcześniej insulinami** (dowolnymi zgodnie ze stanowiskiem MZ), u których istnieją podstawy kliniczne do zmiany tej terapii (brak wyrównania glikemii) – grupa objęta obecnie finansowaniem ze środków publicznych;
- **pacjenci nieleczeni wcześniej insulinami, po niepowodzeniu terapii lekami doustnymi** – grupa nie objęta aktualnie finansowaniem ze środków publicznych.

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa insuliny detemir w leczeniu cukrzycy typu 2. Biorąc pod uwagę złożoność założeń populacyjnych raport HTA stanowiący uzasadnienie do przedmiotowego wniosku refundacyjnego powinien obejmować:

- **część główną:** ocenę kliniczną i ekonomiczną insuliny detemir w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii doustnej, nieleczonych wcześniej insuliną;
- **część załącznikową:** aktualizację analiz przygotowanych w związku z poprzednim wnioskiem refundacyjnym dotyczącym populacji chorych po niepowodzeniu insulinoterapii, która stanowiła przedmiot oceny AOTM.

W analizach uwzględnione zostaną badania dla szerokiej populacji: pacjenci z cukrzycą typu 2 – zgodnie ze wskazaniem zapisanym we wniosku refundacyjnym.

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób, badań bez randomizacji oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o schemat PICO podsumowany w poniższej tabeli.

Tabela 16. Schemat PICO.

PICO	Definicje
Populacja (P, z ang. <i>population</i>)	pacjenci z cukrzycą typu 2, ze szczególnym uwzględnieniem populacji chorych nie objętych aktualnie refundacją, tj. chorych nieleczonych wcześniej insuliną po niepowodzeniu terapii doustnej (definiowanej zgodnie z wytycznymi oraz polską praktyką kliniczną).
Interwencja (I, z ang. <i>intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku chorych nieleczonych wcześniej insuliną: insulina detemir w połączeniu z OAD (DET + OAD); w przypadku chorych leczonych wcześniej insuliną: insulina detemir w połączeniu z OAD (DET + OAD) lub w połączeniu z insuliną okołoposiłkową (DET + BOLUS ± OAD).
Komparatory (C, z ang. <i>comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku chorych nieleczonych wcześniej insuliną: (NPH + OAD) insulina NPH z towarzyszącym leczeniem doustnym (OADs) lub mieszanki insuliny ludzkiej lub analogowej ± OAD (MIX ± OAD); w przypadku chorych leczonych wcześniej insuliną: (NPH + OAD) insulina NPH z towarzyszącym leczeniem doustnym (OADs), mieszanki insuliny ludzkiej lub analogowej ± OAD (MIX ± OAD), (NPH + BOLUS ± OAD) z insuliną okołoposiłkową (ang. <i>prandial</i>).
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. <i>outcome</i>)	<ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c po 12 tygodniach leczenia; odsetek chorych uzyskujących docelowy poziom glikemii; odsetek chorych uzyskujących docelowy poziom glikemii bez hipoglikemii; zmiana stężenia glukozy na czczo (FPG lub FBG); częstości występowania przypadków hipoglikemii (ogółem, łagodnej, ciężkiej, nocnej, objawowej) wyrażony jako liczba chorych ze zdarzeniem lub liczba epizodów na osobo-okres; zmiana masy ciała; jakość życia oraz satysfakcja z leczenia; dawkowanie insuliny; bezpieczeństwo.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

1.11.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Levemir® w populacji docelowej określonej we wniosku, tj. chorych z cukrzycą typu 2 z nieodpowiednią kontrolą glikemii pomimo stosowania leków doustnych (OAD).

Zaleca się przeprowadzenie porównania produktu Levemir® z refundowanymi w warunkach polskich schematami: insulina NPH bez lub z towarzyszącym leczeniem doustnym (NPH ± OAD) lub insulina NPH z insuliną okołoposiłkową, z lub bez towarzyszącym leczeniem doustnym (NPH + BOLUS ± OAD).

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 zalecane jest wykorzystanie walidowanego modelu farmakoekonomicznego, umożliwiającego wiarygodne modelowanie przebiegu cukrzycy i odległych konsekwencji zdrowotnych.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się rozważenie analizy minimalizacji kosztów.

W analizie należy przyjąć perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także perspektywę tylko podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Levemir® obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy przeprowadzić w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,
- bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Cukrzyca typu 2 jest chorobą przewlekłą, wymagającą przez większość czasu jej trwania zaangażowania zasobów systemu ochrony zdrowia. W związku z tym w analizie podstawowej kosztów-użyteczności należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, zalecany przez polskie wytyczne oceny technologii medycznych w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTM 2010).

W analizie podstawowej należy uwzględnić stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

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

1.11.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na system powinna obejmować porównanie dwóch alternatywnych scenariuszy. Scenariusz aktualny odpowiadałby sytuacji braku finansowania LAA we wnioskowanym, natomiast scenariusz nowy zakładałby rozszerzenie obecnych wskazań refundacyjnych dla insuliny detemir w obrębie cukrzycy typu 2.

Analiza wpływu na budżet powinna uwzględniać niepewność oszacowań związanych z prognozowaną sprzedażą preparatów uwzględnionych w analizie, w ramach wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego.

Należy przeprowadzić analizę wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne związane z finansowaniem wnioskowanej terapii.

W przypadku, gdy BIA wykaże wzrost kosztów z perspektywy płatnika publicznego, należy wykonać dodatkowo analizę racjonalizacyjną, przedstawiającą rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

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

2 Piśmiennictwo

- AACE 2013** Tamez-Pérez H, Proskauer-Peña S, Hernández-Coria M, Garber A. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013 Endocrine Practice. Endocrine Practice. 1 2013;19(4):736–7.
- ACE 2009** Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. 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. 2009;15(6):540–59.
- ADA 2014** American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2014. Diabetes Care. 1 2014;37(Supplement_1):S14–S80.
- Adamiec 2004** Adamiec R, Zdrojowy K, Sutkowska E, Skórkowska-Telichowska K, Rabczyński Zdrojowy M, Wojciechowski A. WET-Diab — badanie populacyjne mieszkańców Wrocławia w kontekście chorobowości z powodu cukrzycy — doniesienie wstępne. Diabetologia Praktyczna 2004;5(4):189–194.
- Aestimo 2013** Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, Serafin B, Werhun K. Levemir® (insulina detemir) – długo działający analog insuliny w leczeniu cukrzycy typu 2 – analiza ekonomiczna. Kraków 2013.
- Andre 2000** André J. Scheen, Pierre J. Lefévre Leczenie chorych na cukrzycę z nadwagą; Diabetologia Praktyczna 2000, tom 1, nr 1, 33.50
- 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.
- Arroyo 2005** Arroyo J, Badía X, de la Calle H, Díez J, Esmatjes E, Fernández I, Filozof C, Franch J, Gambús G, Gomis R, Navarro J, de Pablos P; Grupo pro-Star. Management of type 2 diabetic patients in primary care in Spain. Med Clin (Barc). 2005 Jul 2;125(5):166-72. Spanish. Erratum in: Med Clin (Barc). 2005 Oct 29;125(15):577.
- AWMSG 2012** Final Appraisal Recommendation. Insulin detemir (Levemir®) 100 U/ml solution for injection. Advice No: 3912 – November 2012
dostępne online pod adresem:
<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1427>
Data ostatniego dostępu: 4 lipca 2014 r.
- AWMSG 2013** Final Appraisal Recommendation. Insulin glargine (Lantus®) 100 U/ml solution for injection. Advice No: 0413 – February 2013
dostępne online pod adresem:
<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1673>
Data ostatniego dostępu: 4 lipca 2014 r.
- Borucka 2012** Borucka K, Niedźwiecki P, Zozulińska-Ziółkiewicz D. Pacjenci w wieku podeszłym z zaburzeniami metabolizmu glukozy w świetle zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego – ocena kliniczna. Geriatria 2012;6:26-33.

- Broda 2010** Broda G, Olsińska E. Stan zdrowia mieszkańców Warszawy w latach 1999-2008. Warszawa 2008.
- CADTH 2006** Common Drug Review insulin glargine resubmission (Lantus® – Sanofi-Aventis Canada Inc.).CEDAC Reconsideration – October 18, 2006.
dostępne online:
http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Lantus_Oct25-06.pdf
Data ostatniego dostępu: 4 lipca 2014 r.
- CADTH 2009** CEDAC Final Recommendation. Insulin detemir resubmission #2. Type 1 or type 2 Diabetes Mellitus in Adults. August 12, 2009.
Dostępne online pod adresem:
http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Levemir_Resubmission_Adults_August_20-2009.pdf
Data ostatniego dostępu: 4 lipca 2014 r.
- CADTH 2009a** CEDAC Final Recommendation. Insulin detemir resubmission #2. Type 1 or type 2 Diabetes Mellitus in Adults. August 12, 2009.
Dostępne online pod adresem:
http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Levemir_Pediatrics_August_20_2009.pdf
Data ostatniego dostępu: 4 lipca 2014 r.
- Chojnowski 2009** Cukrzyca – epidemiologia i patogeneza. Postępy Nauk Medycznych 2009;6:420-428.
- ChPL Apidra 2011** Apidra -EMA/H/C/000557 -II/0029. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 24 stycznia 2011 roku.
- ChPL Gensulin R 2011** Gensulin R 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 16 czerwca 2011 r.
- ChPL Humalog 2011** Humalog -EMA/H/C/000088 -WS/0105 Charakterystyka Produktu Leczniczego 24 marca 2011 roku.
- ChPL Insulatard 2012** Insulatard -EMA/H/C/000441 -II/0051/G. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 14 września 2012 roku
- ChPL Lantus 2012** Lantus -EMA/H/C/000284 -II/0075 charakterystyka produktu leczniczego z dnia 25 maja 2012 roku
- ChPL Levemir 2012** Levemir -EMA/H/C/000528 -N/059 Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 02 marca 2012 roku.
- ChPL NovoRapid 2012** NovoRapid -EMA/H/C/000258 -II/0091. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 31 lipca 2012 roku.
- Davidson 2009** Davidson JA. Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. Cleve Clin J Med. 2009;76(Suppl 5):S28-38.
- Desouza 2010** Desouza C.V., Bolli G.B., Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. Diabetes Care. 2010;33:1389–94
- Drzewoski 2001** Drzewoski J, Saryusz-Wolska M, Czupryniak L. Występowanie cukrzycy typu 2 i wybranych zaburzeń metabolicznych w populacji miejskiej osób dorosłych powyżej 35 roku życia. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2001;3(9).
- Filipek 2009** Filipek B. Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy. Farmacja Polska 2009;65(6):425-438.
- Gać 2009** Gać P, Poręba R, Zawadzki M, Roemer R, Pawlas K, Andrzejak R, Szuba A. Echokardio-

- graficzna ocena funkcji serca u osób chorujących na cukrzycę typu 2. *Endokrynologia Polska* 2009;60(4).
- Guillermin 2011** Guillermin AL, Samyshkin Y, Wright D, Nguyen T, Villeneuve J. Modeling the lifetime costs of insulin glargine and insulin detemir in type 1 and type 2 diabetes patients in Canada: a meta-analysis and a cost-minimization analysis. *J Med Econ.* 2011;14(2):207-216.
- Godziejewska-Zawada 2008** Godziejewska-Zawada M. Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu cukrzycy typu 2. *Postępy Nauk Medycznych* 2008;3:211-218.
- Grzeszczak 2011** Grzeszczak W. Leczenie nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2 w Polsce a najnowsze wytyczne. Wyniki polskiego badania ARETAEUS1 – komentarz. *Diabetologia Praktyczna* 2011;12(3):90-95.
- GUS 2011b** Koehne N, Lednicki B, Piekarzewska M, Wieczorkowski R, Zajenkowska-Kozłowska A. Stan Zdrowia ludności Polski w 2009 roku. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa 2011.
- Harris 1998** Harris M.I., Flegal K.M., Cowie C.C., Eberhardt M.S., Goldstein D.E., Little R.R., Wiedmeyer H.M., Byrd-Holt D.D.: Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94. *Diabetes Care* 1998; 21: 518.524.
- HAS 2011** Commission De La Transparence. Avis 25 mai 2011. LANTUS 100 Unités/ml, solution injectable en flacon.
 Dostępne pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/lantus_-_ct-_9433.pdf
 Data ostatniego dostępu 4 lipca 2014 r.
- HAS 2013** Commission de la Transparence. Avis 18 decembre 2013. LEVEMIR PENFILL 100 UI/ml, solution injectable.
 Dostępne online pod adresem:
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-8018_LEVEMIR_PIC_RI_Avis1_CT8018.pdf
 Data ostatniego dostępu: 4 lipca 2014 r.
- HAS 2013a** Commission de la Transparence. Avis 18 decembre 2013. LANTUS 100 Unités/ml, solution injectable en flacon.
 Dostępne online pod adresem:
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13451_LANTUS_PIC_EI_Avis2_CT13451.pdf
 Data ostatniego dostępu: 4 lipca 2014 r.
- HAS 2014** Commission de la Transparence. Avis 7 mai 2014. LANTUS 100 Unités/ml, solution injectable en flacon.
 Dostępne online pod adresem:
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12976_LANTUS_PIC_REEVAL_RI_Avis3_PostAud_CT12976.pdf
 Data ostatniego dostępu: 4 lipca 2014 r.
- Hermansen 2006** Hermansen K, Davies M, Dereziński T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1269–1274.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interven-*

tions. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.

- Hollander 2008** Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, et al. 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.* 2008;30:1976–1987.
- IDF 2006** Diabetes The Policy Puzzle: Towards Benchmarking in the EU 25. Federation of European Nurses in Diabetes, International Diabetes Federation European Region 2006.
- IDF 2008** Hall M, Tuomilehto J, Hughes E, Schwarz P, Standl E, Kyne-Grzebalski D, Henrichs HR, Härmä-Rodríguez S, Felton AM. Diabetes The Policy Puzzle: Is Europe Making Progress? International Diabetes Federation, Foundation of European Nurses in Diabetes 2008.
- IDF 2012** International Diabetes Federation. Global guideline for type 2 diabetes. dostępne online pod adresem: <http://www.idf.org/global-guideline-type-2-diabetes-2012>.
Data ostatniego dostępu: 4 lipca 2014 r.
- IDF 2012a** International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 5th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation 2011. Dostępne online pod adresem: <http://www.idf.org/diabetesatlas/>. Data ostatniego dostępu: 4 lipca 2014 r.
- IDF 2012b** Felton AM, Hall M, Bailey C, Bevers A, Cos X, Forbes A, Kyne-Grzebalski D, Hills S, Persson S, Wens J, Kennelly J, Nolan T, Rabemananjara L, Andricuc C, Guariguata L. Diabetes The Policy Puzzle: Is Europe Making Progress? 3rd Edition. International Diabetes Federation, Foundation of European Nurses in Diabetes, Alliance for European Diabetes Research, Primary Care Diabetes Europe 2012.
- Inzucchi 2012** Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia 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). *Dia Care.* 6 styczeń 2012;35(6):1364–79.
- Kawalec 2006** Kawalec P, Kielar M, Pilc A. Koszty leczenia cukrzycy typu 1 i 2 w Polsce. *Diabetologia Praktyczna* 2006;7(5): 287-294.
- Kinalska 2004** Kinalska I, Niewada M, Głogowski C, Krzyżanowska A, Gierczyński J, Łatek M, Kamiński B. Koszty cukrzycy typu 2 w Polsce (Badanie CODIP). *Diabetologia Praktyczna* 2004;5(1):1–8.
- Kinalska 2008** Kinalska I. Otyłość a cukrzyca – problemy terapeutyczne. *Przegląd Kardiometaboliczny* 2008;3(4):296-301.
- Kokoszka-Paszko 2009** Kokoszka-Paszko J. Koszty leczenia osób w wieku podeszłym chorych na cukrzycę. *Geriatrics* 2009;3:73-85.
- Korzeniowska 2008** Korzeniowska K, Jabłeczka A. Cukrzyca (Część I). *Farm Współ* 2008;1:231-235.
- Luźniak 2009** Luźniak P, Marek J, Kowrach M, Wojciechowska-Luźniak A. Zmiany w standardach farmakoterapii cukrzycy typu 2 – specjalne znaczenie metforminy. *Przewodnik Lekarski* 2009;2:34-40.
- Łopatyński 2001** Łopatyński J, Mardarowicz G, Nicer T, Szcześniak G, Król H, Matej A, Szydłowski W, Paszkowski J, Dąbek K, Żmurowska B, Szyprowska-Grzegorzczak E. Badanie nad występowaniem cukrzycy typu 2 w populacji powyżej 35 roku życia na wsi i w mieście w rejonie lubelskim. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2001;3(9).
- Małecki 2007** Małecki MT, Skupień J. Cukrzyca u starszego mężczyzny. *Diabetologia Praktyczna*

2007;8(8-9): 349-353.

- Mardarowicz 2003** Mardarowicz G, Lopatyński J, Szcześniak G, Król H. Diabetes mellitus type-2 is unknown in 75% of cases--results of a population study in rural areas of the Lublin Region Eastern Poland). Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med. 2003;58(2):466-7.
- 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.
- MZ 2011** Narodowy program profilaktyki i edukacji diabetologicznej na rok 2012. Warszawa 2011. Dostępne online pod adresem: <http://www.mz.gov.pl/>. Data ostatniego dostępu: 4 grudnia 2012 r.
- MZ 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.
- MZ 24/02/2014** OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-24-lutego-2014-r>.
Data ostatniego dostępu: 19 kwietnia 2014 r.
- Nathan 2009** Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2009;32(1):193-203.
- NICE 2010** CG87 Type 2 diabetes - newer agents (a partial update of CG66): NICE guideline.
Dostępne online pod adresem:
<http://guidance.nice.org.uk/CG87/NICEGuidance/pdf/English>
Data ostatniego dostępu: 4 lipca 2014 r.
- Nilsson 2011** Nilsson PM. Cukrzyca i nadciśnienie tętnicze. Kardiologia Oparta na Faktach 2011;1:3-13.
- Nowakowski 2002** Nowakowski A. Epidemiologia cukrzycy. Diabetologia Praktyczna 2002;3(4):181-185.
- Nussey 2001** Nussey SS, Whitehead SA. Endocrinology. An Integrated Approach. BIOS Scientific Publishers Ltd, 2001. Dostępne online pod adresem:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=endocrin>. Data ostatniego dostępu: 24 marca 2013 r.
- Pach 2007** Pach D, Szurkowska M, Szafraniec K, Targosz D, Sułek M, Kamenczak A, Huszno B. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w ostrych zatruciach ksenobiotykami. Przegląd Lekarski 2007;64:4-5.
- PBAC 2006** Public Summary Document. Insulin glargine, injection, 100 units per mL, 10 mL vials and 3 mL x 5 cartridges, Lantus® Date of PBAC Consideration: March 2006
Dostępne online pod adresem:
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006->

03/Insulin_glargine.pdf

Data ostatniego dostępu: 4 lipca 2014 r.

PBAC 2007

Public Summary Document Insulin detemir, cartridge 3mL, prefilled device 3 mL, pre-filled syringe 3 mL, 100 U/mL, Levemir® Date of PBAC Consideration: November 2007.

Dostępne online pod adresem:

<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-11/Insulin%20detemir%20INNOLET%20Novo%20Nordisk%207.6%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf>

Data ostatniego dostępu: 4 lipca 2014 r.

Philis-Tsimikas 2006

Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. Clin Ther. 2006;28(10):1569–1581.

Polakowska 2011

Polakowska M, Piotrowski W. Incidence of diabetes in the Polish population. Results of the Multicenter Polish Population Health Status Study – WOBASZ. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2011;121(5):156-163.

Poon 2010

Poon K, King AB. Glargine and detemir: Safety and efficacy profiles of the long-acting basal insulin analogs. Drug Healthc Patient Saf. 2010;2:213–23.

Raskin 2009

Raskin P, Gylvin T, Weng W, Chaykin L. 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. 2009; 25(6):542-548.

REK 32/2013

Rekomendacja Prezesa AOTM nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lantus (insulinum glargine).

REK 92/2013

Rekomendacja nr 92/2013z dnia 29 lipca 2013 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 ≥ 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.

Dostępne online pod adresem:

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/111/REK/RP_92_2013_Levemir.pdf

Data ostatniego dostępu: 4 lipca 2014 r.

**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.

Rosenstock 2008

Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. 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. 2008;51(3):408-416.

Sieradzki 2003

Sieradzki J, Kasperska-Czyżyk T, Grzeszczak W, Szczepański M, Zespół Badaczy DINAMIC. Wyniki ogólnopolskie badania DINAMIC 2 (II). Diabetologia Praktyczna 2003;4(2):103–111.

**Sieradzki 2006
(PolDiab)**

Sieradzki J, Grzeszczak W, Karnafel W, Wierusz-Wysocka B, Manikowski A, Szymoński T. Badanie PolDiab. Część I. Analiza leczenia cukrzycy w Polsce. Diabetologia Praktyczna.

2006;7(1):8–15

- Sieradzki 2012** Sieradzki J. Cukrzyca i zespół metaboliczny. W: Gajewski P (red.) „Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych.2012”; Medycyna Praktyczna; Kraków, 2012; 1316-1361.
- SIGN 2010** Management of diabetes. A national clinical guideline 116. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2010. Dostępne online pod adresem: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>
 Data ostatniego dostępu: 4 lipca 2014 r.
- SMC 780/12** Insulin detemir (Levemir®), Product Update. No: 780/12. 06 April 2012
 Dostępne online pod adresem:
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/insulin_detemir_Levemir_ABB_FINAL_April_2012_for_website.pdf
 Data ostatniego dostępu: 4 lipca 2014 r.
- SMC 860/13** Product Update insulin glargine 100units/ml solution for injection in a vial, cartridge, pre-filled pen (Lantus®, Klikstar®, Lantus®Solostar®) (No: 860/13)
 Dostępne online pod adresem:
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/insulin_glargine_Lantus_Abbreviated_FINAL_March_2013_for_website.pdf
 Data ostatniego dostępu: 4 lipca 2014 r.
- SPTD 2013** Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia Kliniczna 2013, tom 1, supl. A):A1-A52.
- SPTD 2014** Leczenie cukrzycy typu 2 zgodnie z zaleceniami PTD na 2014 rok.
 Dostępne online pod adresem:
<http://diabetologia.mp.pl/wytyczne/show.html?id=98491>
 Data ostatniego dostępu: 4 lipca 2014 r.
- Swinnen 2010** Swinnen SG, Dain MP, Aronson R, et al. A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. Diabetes Care. 2010;33:1176–1178.
- Swinnen 2011** Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2011 6;(7):CD006383. doi: 10.1002/14651858.CD006383.pub2.
- Swinnen 2011** Swinnen Sanne G, Simon Airin CR, Holleman F, Hoekstra Joost B, DeVries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; DOI: 10.1002/14651858.CD006383.pub2.
- Szurkowska 2001** Szurkowska M, Szybiński Z, Nazim A, Szafranec K, Jędrychowski J. Chorobowość z powodu cukrzycy typu 2 w populacji Krakowa. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2001;3(9).
- Szurkowska 2006** Szurkowska M, Szafranec K, Gilis-Januszewka A, Pach D, Krzentowska A, Szybiński Z, Huszno B. Częstość występowania zaburzeń tolerancji węglowodanów wśród dorosłych mieszkańców Krakowa – badanie przesiewowe. Przegląd Lekarski 2006;63(9).
- Szybiński 1986** Szybiński Z., Żukowski W., Ruta R. Wyniki badania pilotowego nad częstością występowania cukrzycy w populacji wielkomiejskiej miasta Wrocławia. Enokryn. Pol. 1986;6(293).

- Szybiński 2001** Szybiński Z. Polskie Wieloośrodkowe Badania nad Epidemiologią Cukrzycy (PWBEK)-1998-2000. Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2001;106(3):751-758.
- Witek 2012** Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults- a pilot study. Diabetologia Kliniczna 2012;1(1):3-11.
- Witek 2009** Witek A, Sokalski B, Grzeszczak W, Strojek K. Prevalence of Diabetes and Cardiovascular Risk Factors of Industrial Area in Southern Poland. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2009;17(7):350-353.
- Yates 2009** Yates T, Khunti K, Davies M. Preventing type 2 diabetes: making the evidence work for migrant Indian populations. Indian J. Med. Res. 2009;130(5):495-497.
- Zhuang 2013** Zhuang YG, Peng H, Huang F. A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;17(19):2566-70.

Załączniki

Rozdział

III

3.1 Opis komparatorów

3.1.1 Opis komparatora - insulina izofanowa (*Insulatard*)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego z dnia 14 września 2012 roku (*ChPL Insulatard 2012*).

3.1.1.1 *Zagadnienia rejestracyjne*

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

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/02/233/001-002, 016.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 7 października 2002 r./data ostatniego przedłużenia pozwolenia 18 września 2007 roku.

3.1.1.2 *Grupa farmakoterapeutyczna*

Insuliny i analogi do wstrzykiwań, o pośrednim czasie działania, insulina (ludzka).

3.1.1.3 *Kod ATC*

A10AC01.

3.1.1.4 *Dostępne preparaty*

Insulatard 40 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań w fiolce.

Insulatard 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań w fiolce.

Insulatard Penfill 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie.

Insulatard NovoLet 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu.

Insulatard InnoLet 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu.

Insulatard FlexPen 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu.

3.1.1.5 *Wskazania*

Leczenie cukrzycy.

3.1.1.6 *Dawkowanie i sposób podawania*

Insulatard jest insuliną długo działającą.

Dawkowanie

Dawkowanie jest indywidualne i określane według zapotrzebowania pacjenta. Indywidualne zapotrzebowanie na insulinę wynosi zwykle od 0,3 do 1,0 j.m./kg mc./dobę. Dobowe zapotrzebowanie na insulinę może być większe u pacjentów z opornością na insulinę (np. w okresie dojrzewania lub spowodowanej otyłością) i mniejsze u pacjentów ze szczątkową, endogenną produkcją insuliny.

Lekarz określa, czy potrzebne jest jedno czy kilka wstrzyknięć w ciągu dnia. Insulatard może być stosowany w monoterapii lub równocześnie z insulinami szybko działającymi. W intensywnej insulinoterapii zawiesina może być stosowana jako podstawowa insulina - wieczorne i (lub) poranne wstrzyknięcie - z insulinami szybko działającymi podawanymi z posiłkami.

U pacjentów z cukrzycą, prawidłowa kontrola stężenia glukozy we krwi opóźnia wystąpienie późnych powikłań cukrzycy. Zaleca się zatem dokładne monitorowanie stężenia glukozy we krwi.

Dostosowanie dawki

Równocześnie występujące choroby, szczególnie zakażenia i stany podgorączkowe, zwykle zwiększają zapotrzebowanie pacjenta na insulinę.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby mogą zmniejszyć zapotrzebowanie na insulinę.

Dostosowanie dawki może być konieczne także w przypadku, gdy pacjenci zmieniają aktywność fizyczną lub dotychczas stosowaną dietę.

Dostosowanie dawki może być konieczne także w przypadku zmiany stosowanej insuliny z jednego rodzaju na inny.

Podawanie insuliny

Do podawania podskórnego. Nie podawać zawiesiny insuliny dożylnie.

Insulatard jest zwykle podawany podskórnym w udo. Można także, jeśli jest to wygodne, podawać insulinę w tkankę podskórną brzucha, okolicę pośladka lub okolicę mięśnia naramiennego.

Podskórne wstrzyknięcie insuliny w udo powoduje wolniejsze i mniej zmienne wchłanianie niż w przypadku wstrzyknięć w inne miejsca.

Wstrzyknięcie w uniesiony fałd skóry zmniejsza ryzyko niezamierzonego podania domięśniowego.

Po wstrzyknięciu igła powinna pozostać pod skórą przez co najmniej 6 sekund, aby mieć pewność, że wstrzyknięta została cała dawka insuliny.

Miejsca wstrzyknięć powinny być zmieniane w obrębie jednego obszaru anatomicznego w celu uniknięcia lipodystrofii.

Preparat w fiolkach jest przeznaczony do stosowania z odpowiednio wyskalowanymi strzykawkami insulinowymi. Kiedy miesza się dwa rodzaje insuliny, należy najpierw pobrać insulinę szybko działającą, a następnie długo działającą.

Do opakowania preparatu Insulatard dołączona jest ulotka zawierająca szczegółową instrukcję użycia, do której należy się stosować.

3.1.1.7 *Przeciwwskazania*

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Hipoglikemia.

3.1.1.8 *Obecny sposób finansowania*

Lek wydawany za odpłatnością ryczałtową do wysokości limitu we wskazaniu cukrzyca.

3.1.2 Opis komparatora - insulina neutralna (*Gensulin R*®)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego z dnia 16 listopada 2011 roku (*ChPL Gensulin R 2011*).

3.1.2.1 *Zagadnienia rejestracyjne*

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: BIOTON S.A., ul Staro-
ścińska 5, 02-516 Warszawa.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Nr 8520.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu:
29.12.2000/21.11.2005 (re-rejestracja)/30.08.2007 (harmonizacja)17.11.2009 (re-rejestracja).

3.1.2.2 *Grupa farmakoterapeutyczna*

Insuliny o krótkim czasie działania.

3.1.2.3 *Kod ATC*

A10AB01.

3.1.2.4 *Dostępne preparaty*

Gensulin R 100 j.m/ml roztwór do wstrzykiwań.

3.1.2.5 *Wskazania*

Leczenie pacjentów z cukrzycą, którzy wymagają stosowania insuliny w celu utrzymania prawidłowe-
go metabolizmu glukozy. Cukrzyca u kobiet w ciąży.

3.1.2.6 *Dawkowanie i sposób podawania*

Dawkowanie ustala lekarz zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem pacjenta na insulinę. W cu-
krzycy typu 2 średnia dawka początkowa wynosi 0,2 j.m./kg masy ciała.

Insulinę Gensulin R należy podawać we wstrzyknięciach podskórnych. Pomimo że nie jest to zalecane,
można ją również podawać we wstrzyknięciach domięśniowych. W szczególnych okolicznościach
można ją także podać dożylnie. Gensulin R można stosować w intensywnej insulinoterapii jako insuli-
nę doposiłkowa, prandialną.

Należy zwrócić uwagę, aby w trakcie podawania insuliny Gensulin R nie wprowadzić igły do naczynia krwionośnego. Po wstrzyknięciu insuliny nie należy masować miejsca iniekcji. Należy poinformować pacjentów o właściwym sposobie wykonywania iniekcji.

Insulina Gensulin R może być podawana jednocześnie z Gensulin N.

Gensulin R należy podawać w ciągu 15 min przed posiłkiem.

Preparat Gensulin R może być stosowany w leczeniu skojarzonym z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi np.: metforminą lub glimepirydem.

3.1.2.7 *Przeciwwskazania*

Hipoglikemia.

Nadwrażliwość na preparat Gensulin R lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, chyba, że jest to częścią programu odczulania.

3.1.2.8 *Obecny sposób finansowania*

Lek wydawany za odpłatnością ryczałtową do wysokości limitu we wskazaniu cukrzyca.

3.1.3 Opis komparatora - insulina aspart (NovoRapid®)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego z dnia 30 lipca 2012 roku (*ChPL NovoRapid 2012*).

3.1.3.1 Zagadnienia rejestracyjne

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

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/99/119/001, EU/1/99/119/008, EU/1/99/119/015.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 7 września 1999 r./data ostatniego przedłużenia pozwolenia 30 kwietnia 2009 roku.

3.1.3.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Insuliny i analogi do wstrzykiwań, szybko działające.

3.1.3.3 Kod ATC

A10AB05.

3.1.3.4 Dostępne preparaty

NovoRapid NovoLet 100 j./ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu.

NovoRapid FlexPen 100 j./ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu.

NovoRapid Penfill 100 j./ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie.

NovoRapid 100 j./ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce.

3.1.3.5 Wskazania

Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 do 17 lat.

3.1.3.6 Dawkowanie i sposób podawania

NovoRapid jest szybko działającym analogiem insuliny.

Dorośli

Dawkowanie preparatu NovoRapid jest indywidualne i zgodne z zapotrzebowaniem pacjenta. Zwykle NovoRapid powinien być stosowany z insuliną o pośrednim czasie działania lub insuliną długo działającą.

jąca, podawaną przynajmniej raz na dobę. W celu optymalnej kontroli glikemii należy monitorować stężenie glukozy we krwi i dostosować dawkę insuliny.

Indywidualne zapotrzebowanie na insulinę u dorosłych i u dzieci wynosi zwykle od 0,5 do 1,0 j./kg mc./dobę. W intensywnej insulinoterapii NovoRapid może zapewnić 50-70%.

indywidualnego zapotrzebowania na insulinę, a pozostałą część insulina o pośrednim czasie działania lub insulina długo działająca.

Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w przypadku współistniejących chorób.

Pacjenci wymagający szczególnej uwagi

Tak, jak w przypadku wszystkich produktów insulinowych, u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, zaleca się szczególnie staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz indywidualne dostosowanie dawki insuliny aspart.

Zastosowanie u dzieci

Nie przeprowadzono badań klinicznych u dzieci w wieku poniżej 2 lat. NovoRapid powinien być stosowany w tej grupie wiekowej tylko pod ścisłym nadzorem medycznym.

NovoRapid może być stosowany u dzieci zamiast rozpuszczalnej insuliny ludzkiej, gdy szybki początek działania może być korzystny, na przykład w przypadku potrzeby wstrzyknięcia insuliny w związku z przyjmowanym posiłkiem.

Zmiana stosowanych rodzajów produktów insulinowych

NovoRapid charakteryzuje się szybszym początkiem działania i krótszym czasem działania niż rozpuszczalna insulina ludzka. Po podaniu podskórnym w okolicę brzucha początek działania następuje w ciągu 10 – 20 min po wstrzyknięciu. Maksymalne działanie występuje między 1. a 3. godziną po wstrzyknięciu. Całkowity czas działania wynosi od 3 do 5 godzin.

W związku z szybszym początkiem działania NovoRapid powinien być podawany bezpośrednio przed posiłkiem. W razie potrzeby NovoRapid może być podawany wkrótce po posiłku. Szybszy początek działania w porównaniu z rozpuszczalną insuliną ludzką jest utrzymywany niezależnie od miejsca wstrzyknięcia. W razie zmiany stosowanych produktów insulinowych, może być konieczne dostosowanie dawki NovoRapid i dawki insuliny podstawowej.

Sposób podawania

Podawanie za pomocą strzykawki:

NovoRapid 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. Tak, jak w przypadku wszystkich insulin podskórnych wstrzyknięcie w okolicę brzucha zapewnia szybsze wchłanianie niż w przypadku wstrzyknięć w inne miejsca. Czas działania może różnić się w zależności od dawki, miejsca wstrzyknięcia, przepływu krwi, temperatury i stopnia aktywności fizycznej pacjenta.

Ciągły wlew podskórny

NovoRapid może być stosowany w ciągłym wlewie podskórnym (CSII - ang. *continuous subcutaneous insulin infusion*) za pomocą zewnętrznej pompy insulinowej. Ciągły wlew podskórny powinien być wykonywany w okolicę brzucha. Należy zmieniać miejsca wlewu.

Nie mieszać preparatu NovoRapid z innymi produktami insulinowymi, jeśli jest podawany za pomocą pompy insulinowej.

Pacjenci stosujący ciągły wlew podskórny powinni być poinformowani w sposób dla nich zrozumiały o zasadach używania pomp insulinowych, właściwych zbiorników i cewników do pomp. Zestaw infuzyjny (cewniki i igła) powinien być zmieniany zgodnie z instrukcją zawartą w informacji o produkcie dołączonej do zestawu infuzyjnego.

Pacjenci stosujący preparat NovoRapid w systemach CSII powinni mieć zawsze przy sobie zapasową insulinę na wypadek awarii systemu pompy.

Podanie dożylnie

Jeśli to konieczne, NovoRapid może być również podawany dożylnie, ale tylko przez wyszkolony personel medyczny.

Zestaw do podawania dożylnego, zawierający NovoRapid 100 j./ml o stężeniu od 0,05 j./ml do 1,0 j./ml insuliny aspart w roztworze do wlewu (takim jak: 0,9% chlorek sodu, 5% dekstroza czy 10% dekstroza z chlorkiem potasu 40 mmol/l) w workach infuzyjnych wykonanych z propylenu, jest stabilny w temperaturze pokojowej przez 24 godziny.

Mimo że jest on stabilny przez ten czas, pewna ilość insuliny będzie początkowo zaabsorbowana w materiale, z którego wykonany jest worek infuzyjny. Podczas wlewu insuliny należy monitorować stężenie glukozy we krwi.

3.1.3.7 *Przeciwwskazania*

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.3.8 *Obecny sposób finansowania*

Lek wydawany za odpłatnością ryczałtową do wysokości limitu we wskazaniu cukrzyca.

3.1.4 Opis komparatora - insulina glulizyna (*Apidra*®)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego z dnia 24 stycznia 2011 roku (*ChPL Apidra 2011*).

3.1.4.1 *Zagadnienia rejestracyjne*

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Niemcy.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/04/285/001-004.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 27 września 2004 r./data ostatniego przedłużenia pozwolenia 20 sierpnia 2009 roku.

3.1.4.2 *Grupa farmakoterapeutyczna*

Insuliny i ich analogi do wstrzykiwań, preparaty szybko działające.

3.1.4.3 *Kod ATC*

A10AB06

3.1.4.4 *Dostępne preparaty*

Apidra 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce.

Apidra 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie.

Apidra 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza OptiClik.

Apidra 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jednorazowym.

Apidra SoloStar 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jednorazowym.

3.1.4.5 *Wskazania*

Cukrzyca u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 lat, wymagająca leczenia insuliną.

3.1.4.6 *Dawkowanie i sposób podawania*

Moc preparatu jest wyrażona w jednostkach. Jednostki te odnoszą się do preparatu Apidra i nie są tym samym co jednostki międzynarodowe lub jednostki wyrażające moc innych analogów insuliny.

Preparat Apidra należy stosować w schematach leczenia, w których stosuje się insulinę będącą połączeniem umiarkowanie i szybko działającej insuliny lub insulinę długo działającą lub analog insuliny podstawowej; można go również stosować z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Dawka preparatu Apidra powinna być ustalana indywidualnie.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek insulina glulizynowa na ogół zachowuje swoje właściwości farmakokinetyczne. Jednak w przypadku zaburzenia czynności nerek zapotrzebowanie na insulinę może być obniżone.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań właściwości farmakokinetycznych insuliny glulizynowej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone ze względu na osłabioną zdolność do glukoneogenezy i zwolniony metabolizm insuliny.

Pacjenci w podeszłym wieku

Istnieją ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące chorych na cukrzycę w podeszłym wieku.

Oslabienie czynności nerek może powodować obniżenie zapotrzebowania na insulinę.

Dzieci

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Apidra u dzieci < 6 lat.

Sposób podawania

Podanie dożylne

Produkt Apidra może być podawany dożylnie. Zabieg ten powinien być wykonywany przez lekarza prowadzącego.

Produkt Apidra nie należy mieszać z roztworem glukozy lub płynem Ringera lub innym rodzajem insuliny.

Podanie podskórne

Produkt Apidra należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym krótko (0-15 minut) przed lub po posiłku lub w ciągłym wlewie podskórnym.

Produkt Apidra należy podawać podskórnie w powłoki brzuszne, udo lub mięsień naramienny bądź we wlewie ciągłym w powłoki brzuszne. Należy zmieniać miejsca wstrzykiwań i wlewów w obrębie danej okolicy (brzuch, udo lub mięsień naramienny). Na szybkość wchłaniania i co za tym idzie na początek i czas działania może mieć wpływ miejsce podania leku, wysiłek fizyczny oraz inne czynniki. Podskórne wstrzyknięcie w powłoki brzuszne zapewnia nieco szybsze wchłanianie niż w inne miejsca wstrzyknięć.

Należy uważać, aby nie doszło do wkłucia do naczynia krwionośnego. Po wstrzyknięciu nie powinno się masować miejsca iniekcji. Pacjentów należy nauczyć technik wstrzyknięć.

Nie rozcieńczać, ani nie mieszać z innymi insulinami preparatu Apidra podawanego za pomocą pompy insulinowej.

Mieszanie z innymi rodzajami insuliny

Produktu Apidra podawanego we wstrzyknięciu podskórnym, nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem insuliny ludzkiej (NPH).

3.1.4.7 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Hipoglikemia.

3.1.4.8 Obecny sposób finansowania

Lek wydawany za odpłatnością ryczałtową do wysokości limitu we wskazaniu cukrzyca.

3.1.5 Opis komparatora - insulina lispro (*Humalog*®)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego z dnia 24 marca 2011 roku (*ChPL Humalog 2011*).

3.1.5.1 *Zagadnienia rejestracyjne*

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Holandia.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/96/007/002, EU/1/96/007/020, EU/1/96/007/021.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 30 kwietnia 1996/data ostatniego przedłużenia pozwolenia 30 kwietnia 2006 roku.

3.1.5.2 *Grupa farmakoterapeutyczna*

Szybkodziałający analog insuliny ludzkiej.

3.1.5.3 *Kod ATC*

A10A B04.

3.1.5.4 *Dostępne preparaty*

Humalog 100 j./ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce.

Humalog Mix25 100 j./ml zawiesina do wstrzykiwań w fiolce.

Humalog Mix25 100 j./ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie.

Humalog Mix50 100 j./ml zawiesina do wstrzykiwań w fiolce.

Humalog Mix50 100 j./ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie.

Humalog BASAL 100 j./ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie.

Humalog Pen 100 j./ml, roztwór do wstrzykiwań.

Humalog Mix25 100 j./ml Pen, zawiesina do wstrzykiwań.

Humalog Mix50 100 j./ml Pen, zawiesina do wstrzykiwań.

Humalog BASAL 100 j./ml Pen, zawiesina do wstrzykiwań.

Humalog 100 j./ml KwikPen, roztwór do wstrzykiwań.

Humalog Mix25 100 j./ml KwikPen, zawiesina do wstrzykiwań.

Humalog Mix50 100 j./ml KwikPen, zawiesina do wstrzykiwań.

Humalog BASAL 100 j./ml KwikPen, zawiesina do wstrzykiwań.

3.1.5.5 Wskazania

Leczenie cukrzycy u osób dorosłych i dzieci, które wymagają stosowania insuliny do utrzymania prawidłowej homeostazy glukozy. Humalog jest również wskazany do wstępnej stabilizacji cukrzycy.

3.1.5.6 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie ustala lekarz, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Humalog można podawać krótko przed posiłkami. W razie potrzeby Humalog można podawać wkrótce po posiłku. Humalog należy podawać w iniekcjach podskórnych lub za pomocą pompy infuzyjnej do ciągłych wlewów podskórnych. Humalog można również podawać w iniekcjach domięśniowych, jednak nie jest to zalecane. W razie potrzeby Humalog można podawać dożylnie, na przykład w celu kontroli poziomu glukozy we krwi w kwasicy ketonowej, w przypadku chorób o ostrym przebiegu, lub podczas operacji i w okresie pooperacyjnym.

Podanie podskórnie należy wykonać w górną część ramienia, udo, pośladek lub brzuch. Należy zmieniać miejsca iniekcji tak, aby to samo miejsce było wykorzystywane nie częściej niż około raz w miesiącu.

Podczas podania podskórnego należy upewnić się, że Humalog nie jest wstrzykiwany do naczynia krwionośnego. Po iniekcji nie należy masować miejsca wstrzyknięcia. Należy poinformować pacjentów o właściwym sposobie wykonywania iniekcji.

Po podaniu podskórnym Humalog wykazuje szybki początek działania oraz krótszy czas działania (2 do 5 godzin) w porównaniu z insuliną krótko działającą. Ten szybki początek działania umożliwia podawanie preparatu Humalog w iniekcji (lub w przypadku podawania w postaci ciągłego wlewu podskórnego - bolus) w bardzo niewielkim odstępie czasu od posiłku. Przebieg działania każdego rodzaju insuliny może być odmienny u różnych osób, a także u tej samej osoby w różnych sytuacjach.

Niezależnie od miejsca iniekcji zachowany jest szybszy początek działania leku w porównaniu z rozpuszczalną insuliną ludzką. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych rodzajów insuliny, czas działania preparatu Humalog zależy od wielkości dawki, miejsca iniekcji, ukrwienia, temperatury i aktywności fizycznej.

Humalog można stosować jednocześnie z długo działającą insuliną ludzką lub z doustnymi lekami pochodnymi sulfonylomocznika, jeśli jest to zgodne z zaleceniami lekarza.

Podawanie preparatu Humalog przez insulinową pompę infuzyjną

Do wlewów insuliny lispro można stosować tylko niektóre insulinowe pompy infuzyjne oznaczone symbolem CE. Przed rozpoczęciem wlewu insuliny lispro należy zapoznać się z instrukcją producenta, aby stwierdzić, czy jest to odpowiednia pompa. Przeczytać i wykonywać instrukcje dołączone do pompy infuzyjnej. Używać zbiornika i cewnika odpowiedniego dla danej pompy.

Wymieniać zestaw infuzyjny co 48 godzin. Stosować zasady aseptyki podczas ustawiania zestawu infuzyjnego. W razie wystąpienia hipoglikemii, infuzję należy przerwać do czasu ustąpienia hipoglikemii. Jeśli hipoglikemia powtarza się lub jest ciężka, należy powiadomić lekarza prowadzącego i rozważyć ograniczenie lub przerwanie wlewów insuliny. Wadliwe działanie pompy lub zatkanie zestawu infuzyjnego może spowodować nagły wzrost poziomu glukozy. W przypadku podejrzenia, że wystąpiła przerwa w przepływie insuliny, należy postępować zgodnie z instrukcją obsługi urządzenia i jeżeli jest to stosowne, powiadomić lekarza prowadzącego. W przypadku, kiedy lek Humalog podaje się przez insulinową pompę infuzyjną, nie należy mieszać go z żadną inną insuliną.

Dożylne podawanie insuliny

Dożylne podawanie insuliny lispro należy wykonywać zgodnie ze przyjętą praktyką kliniczną dotyczącą iniekcji dożylnych, na przykład bolus lub wlew dożylny. Konieczne jest częste kontrolowanie stężenia glukozy we krwi.

Systemy infuzyjne w stężeniach od 0,1 j./ml do 1,0 j./ml insuliny lispro w 0,9 % roztworze chlorku sodu lub 5 % roztworze glukozy są stabilne w temperaturze pokojowej przez 48 godzin. Zaleca się sprawdzenie pompy przed rozpoczęciem wlewu u pacjenta.

3.1.5.7 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na insulinę lispro lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Hipoglikemia.

3.1.5.8 Obecny sposób finansowania

Lek wydawany za odpłatnością ryczałtową do wysokości limitu we wskazaniu cukrzycy.

3.2 Status refundacyjny preparatów insulin refundowanych w warunkach polskich

Tabela 17. Refundowane dostępne w Polsce preparaty z grupy insulin oraz warunków refundacji dla wskazania cukrzyca (MZ 24/02/2014).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	85,68	89,96	102,71	Cukrzyca	ryczałt	9,03
	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	89,68	94,16	106,92	Cukrzyca	ryczałt	13,24
	Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	90,94	95,49	108,24	Cukrzyca	ryczałt	14,56
	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	90,94	95,49	108,24	Cukrzyca	ryczałt	14,56
	Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	84,48	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
	Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	84,48	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
	Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	84,48	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
	Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	84,48	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulini injectio neutralis	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	84,55	88,78	101,53	Cukrzyca	ryczałt	7,85
	Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	85,68	89,96	102,71	Cukrzyca	ryczałt	9,03
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do	14.1, Hormony trzustki - insuliny	117,77	123,66	136,41	Cukrzyca	ryczałt	42,73

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	ludzkie i analogi insuliny ludzkich						
	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	117,77	123,66	136,41	Cukrzyca	ryczałt	42,73
	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	117,77	123,66	136,41	Cukrzyca	ryczałt	42,73
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	14.3, Hormony trzustki - długo-działające analogi insuliny	219,91	230,91	249,02	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzycą typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)	30%	79,17
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	14.3, Hormony trzustki - długo-działające analogi insuliny	213,84	224,53	242,64	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzycą typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami	30%	72,79

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	14.3, Hormony trzustki - długo działające analogi insuliny	213,84	224,53	242,64	ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycą typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO) Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzycą typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycą typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)	30%	72,79
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	108,15	113,56	126,31	Cukrzyca	ryczałt	32,63
	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	108,15	113,56	126,31	Cukrzyca	ryczałt	32,63
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	53,95	56,65	66,81	Cukrzyca	ryczałt	4,89
	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,89	84,93	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4
	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,89	84,93	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,89	84,93	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4
	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	53,95	56,65	66,81	Cukrzyca	ryczałt	4,89
	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,89	84,93	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4
	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	53,95	56,65	66,81	Cukrzyca	ryczałt	4,89
	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,89	84,93	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4
	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	82,78	86,92	99,67	Cukrzyca	ryczałt	5,99
	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	82,78	86,92	99,67	Cukrzyca	ryczałt	5,99
	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	82,78	86,92	99,67	Cukrzyca	ryczałt	5,99
	Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	84,48	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
	Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	84,48	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
	Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	84,48	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
	Polhumin N, zawiesina do wstrzy-	14.1, Hormony trzustki - insuliny	80,46	84,48	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	kiwań, 100 j.m./ml	ludzkie i analogi insuliny ludzkich						
	Polhumir R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	84,48	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum isophanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	85,88	90,17	102,92	Cukrzyca	ryczałt	9,24
	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	85,68	89,96	102,71	Cukrzyca	ryczałt	9,03
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	115,35	121,12	133,87	Cukrzyca	ryczałt	40,19
	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	115,35	121,12	133,87	Cukrzyca	ryczałt	40,19
	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	115,35	121,12	133,87	Cukrzyca	ryczałt	40,19

3.3 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[Redacted]	opis analizy problemu decyzyjnego, opracowanie piśmiennictwa, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	charakterystyki produktów leczniczych dotyczących komparatorów, opracowanie skrótów, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	współtworzenie analizy problemu decyzyjnego, opracowanie piśmiennictwa, korekta i formatowanie tekstu, bieżące konsultacje medyczne
[Redacted]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia

3.4 Spis tabel

<i>Tabela 1. Liczba chorych z cukrzycą typu 2 w poszczególnych krajach (Chojnowski 2009).</i>	12
<i>Tabela 2. Umieralność na cukrzycę na świecie (Chojnowski 2009).</i>	13
<i>Tabela 3. Wskazania do wdrożenia insulinoterapii (SPTD 2013).</i>	21
<i>Tabela 4. Rodzaje insulin oraz czas ich działania (Sieradzki 2012).</i>	22
<i>Tabela 5. Rodzaje mieszanek insulin z zawartością insuliny szybko/krótco działającej (Sieradzki 2012).</i>	22
<i>Tabela 6. Algorytm leczenia cukrzycy typu 2 wg IDF (IDF 2012).</i>	27
<i>Tabela 7. Chorobowość cukrzycy w Polsce w latach 2004-2016, leczonych w POZ.</i>	40
<i>Tabela 8. Całkowita populacja z cukrzycą (E10-E14).</i>	41
<i>Tabela 9. Całkowita populacja z cukrzycą typu 2 oraz cukrzycą typu 1 w Polsce.</i>	41
<i>Tabela 10. Liczebność chorych z cukrzycą typu 2 leczonych farmakologicznie.</i>	42
<i>Tabela 11. Liczebność chorych z cukrzycą typu 2 leczonych lekami doustnymi.</i>	42
<i>Tabela 12. Liczebność chorych z cukrzycą typu 2 leczonych ≥ 2 lekami doustnymi.</i>	43
<i>Tabela 13. Liczebność chorych z cukrzycą typu 2 leczonych ≥ 2 lekami doustnymi z HbA1c > 7%.</i>	44
<i>Tabela 14. Schemat dostosowywania dawki dla dorosłych pacjentów z cukrzycą.</i>	48
<i>Tabela 15. Najważniejsze wyniki przeglądów oceniających insulinę detemir w porównaniu do insuliny glargine.</i>	58
<i>Tabela 16. Schemat PICO.</i>	61
<i>Tabela 17. Refundowane dostępne w Polsce preparaty z grupy insulin oraz warunków refundacji dla wskazania cukrzyca (MZ 24/02/2014).</i>	88

3.5 Spis wykresów

<i>Wykres 1. Szczegółowy schemat leczenia cukrzycy typu 2 (za SPTD 2013).</i>	20
<i>Wykres 2. Algorytm wyboru leczenia cukrzycy typu 2 wg ADA/EADS (ADA 2014).</i>	28

