

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa, marzec 2016

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy:

- [REDACTED] aktualizacja dokumentu
- [REDACTED] wyszukiwanie informacji, przygotowanie i edycja dokumentu
- [REDACTED] aktualizacja dokumentu
- [REDACTED] aktualizacja dokumentu
- [REDACTED] kierownictwo prac, kontrola pierwotnej wersji raportu
- [REDACTED] kontrola ostatecznej wersji raportu
- [REDACTED] konsultacje merytoryczne

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Skróty i akronimy | 5 |
| 1 Cel analizy | 6 |
| 2 Populacja (P) | 7 |
| 2.1 Definicja populacji docelowej..... | 7 |
| 2.2 Definicja problemu zdrowotnego | 7 |
| 2.3 Klasyfikacja cukrzycy | 7 |
| 2.4 Patogeneza i czynniki ryzyka | 8 |
| 2.5 Obraz kliniczny | 8 |
| 2.6 Historia naturalna..... | 9 |
| 2.7 Rozpoznanie i diagnostyka..... | 10 |
| 2.8 Epidemiologia..... | 13 |
| 2.9 Rokowanie..... | 14 |
| 2.10 Liczebność populacji docelowej..... | 14 |
| 2.11 Leczenie cukrzycy..... | 16 |
| 2.11.1 Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu cukrzycy | 17 |
| 2.11.2 Obecnie dostępne leki przeciwcukrzycowe w Polsce..... | 30 |
| 3 Interwencja | 31 |
| 3.1 Tresiba® (insulina degludec)..... | 31 |
| 3.1.1 Mechanizm działania..... | 31 |
| 3.1.2 Zarejestrowane wskazania..... | 31 |
| 3.1.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu..... | 31 |
| 3.1.4 Przeciwwskazania | 34 |
| 3.1.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania | 34 |
| 3.1.6 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji..... | 36 |
| 3.1.7 Działania niepożądane..... | 36 |
| 3.1.8 Przedawkowanie..... | 38 |
| 4 Komparatory | 39 |
| 4.1 Długo działające analogi insuliny | 45 |
| 4.1.1 Lantus® (insulina glargine)..... | 45 |

| | |
|---|------------|
| 4.1.2 Levemir® (insulina detemir)..... | 53 |
| 4.2 Insulina NPH..... | 61 |
| 4.2.1 Insulatard® Penfill® (insulina isophan)..... | 61 |
| 4.3 Mieszanki insulinowe..... | 68 |
| 4.3.1 NovoMix 30® Penfill®..... | 68 |
| 5 Oceniane punkty końcowe | 76 |
| 6 Rekomendacje refundacyjne..... | 79 |
| 7 Stanowiska AOTMiT w cukrzycy | 80 |
| 8 Aktualny status finansowania ze środków publicznych..... | 95 |
| 9 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny..... | 96 |
| █ █ | 99 |
| 10 Schemat PICO | 100 |
| 11 Aneks 1. Leki znajdujące się na wykazie leków refundowanych w leczeniu cukrzycy | 102 |
| Spis tabel..... | 111 |
| Spis rycin | 112 |
| Piśmiennictwo | 113 |

Skróty i akronimy

| | |
|-------------------|--|
| ADA | Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>American Diabetes Association</i>) |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| BMI | wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>) |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CSII | <i>Continuous Subcutaneous Insulin Infusion</i> |
| FPG | poziom glukozy w osoczu na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i>) |
| HbA _{1c} | hemoglobina glikowana |
| IFG | nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. <i>impaired fasting glucose</i>) |
| IGT | nieprawidłowa tolerancja glukozy (ang. <i>impaired glucose tolerance</i>) |
| INAHTA | <i>The International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> |
| LAA | długo działające analogi insuliny (ang. <i>long-acting insulin analogues</i>) |
| MIX | mieszanki insulino we |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NGT | prawidłowa tolerancja glukozy (ang. <i>normal glucose tolerance</i>) |
| NICE | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| NPH | izofanowa insulina ludzka (ang. <i>Neutral Protamine Hagedorn</i>) |
| PICO | populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>) |
| PTD | Polskie Towarzystwo Diabetologiczne |
| OGTT | doustny test tolerancji glukozy (ang. <i>Oral Glucose Tolerance Test</i>) |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>) |

1 Cel analizy

Celem niniejszego opracowania jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych insuliny degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy u dorosłych.

Opis problemu decyzyjnego sformułowano w schemacie PICO, tj.:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego (rozdz. 2),
- przegląd aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego wraz z uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w ww. wytycznych klinicznych (rozdz. 2.1.1),
- opis analizowanej interwencji (rozdz. 3),
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych (rozdz. 4),
- opis efektów zdrowotnych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego (rozdz. 4.3),
- przegląd rekomendacji wybranych agencji (rozdz. 6),
- aktualny status finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych (rozdz. 8),
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO wraz z opisem strategii opracowania dokumentacji HTA dla analizowanego leku (rozdz. 10).

2 Populacja (P)

2.1 Definicja populacji docelowej

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem populację docelową stanowią osoby dorosłe chore na cukrzycę.

Analiza dotyczy chorych z cukrzycą typu 1 i 2 ze względu na niewielki udział chorych z pozostałymi typami cukrzycy [60]. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych w cukrzycy typu 2 (tj. bez ograniczeń do wcześniejszego leczenia zgodnie z wnioskowanym wskazaniem) jedynie niewielki odsetek chorych leczonych obecnie insuliną (insuliny długodziałające, insulina NPH i mieszanki insulinowe) będzie skłonnych zamienić dotychczasowe leczenie na insulinę degludec w skojarzeniu z insuliną bolus (patrz rozdz. 4). W związku z tym podstawową analizowaną populacją poza chorymi z cukrzycą typu 1 stanowią pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujący insulinę bazową w połączeniu z doustną terapią przeciwcukrzycową, a chorzy z cukrzycą typu 2 stosujący połączenie insuliny bazowej i insuliny bolus analizowani są dodatkowo.

2.2 Definicja problemu zdrowotnego

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO), cukrzyca to grupa chorób metabolicznych, które charakteryzują się występowaniem hiperglikemii (tj. podwyższonego stężenia glukozy we krwi), wynikającej z defektu wydzielania bądź działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem oraz niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca, a także naczyń krwionośnych [14, 29].

2.3 Klasyfikacja cukrzycy

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych wg ICD-10, wyróżnia się [19]:

- E10 - Cukrzyca insulinozależna,
- E11 - Cukrzyca insulinoniezależna,
- E12 - Cukrzyca związana z niedożywieniem,
- E13 - Inne określone postacie cukrzycy,
- E14 - Cukrzyca nieokreślona.

Aktualnie obowiązująca klasyfikacja cukrzycy (WHO oraz Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne, ang. *American Diabetes Association*, ADA) ma dwa podstawowe założenia [14]:

- uwzględnia czynniki etiologiczne,
- umożliwia modyfikację przynależności do typu cukrzycy w miarę odkrywania etiologii.

Wyróżnić można cztery typy cukrzycy [14]:

- cukrzyca typu 1, spowodowana zniszczeniem komórek β trzustki przez proces immunologiczny lub nieustalony (idiopatyczna), zazwyczaj prowadzi do bezwzględnego niedoboru insuliny,
- cukrzyca typu 2, wynikająca z postępującego upośledzenia wydzielania insuliny, które rozwija się w warunkach insulinooporności,
- cukrzyca o znanej etiologii,
- cukrzyca ciążowa, tj. nieprawidłowa glikemia na czczo, nieprawidłowa tolerancja glukozy lub cukrzyca, rozpoznane w trakcie ciąży.

2.4 Patogeneza i czynniki ryzyka

Cukrzyca typu 1, zwana również cukrzycą insulinozależną, jest schorzeniem autoimmunologicznym i może pojawić się w każdym wieku, jednak najczęściej występuje w dzieciństwie oraz okresie dojrzewania. Może być uwarunkowana immunologicznie (typ 1a) bądź mieć charakter idiopatyczny (typ 1b). Cukrzyca typu 1 ma podłoże genetyczne - zwiększona zapadalność obserwowana jest u bliźniąt monozygotycznych oraz krewnych pierwszego stopnia osób chorych na cukrzycę typu 1. Rolę w inicjowaniu procesu autoimmunologicznego przypisuje się wirusom (wirus zapalenia ślinianek, *Coxsackie B*, reowirusy, i in.) oraz diecie (białka mleka krowiego, białka z bób). W etiopatogenezie cukrzycy typu 2 zasadniczą rolę odgrywają dwa zjawiska: interakcja między czynnikami genetycznymi (dziedziczeniem monogenowym lub wielogenowym) a czynnikami środowiskowymi (m.in. otyłość, zwłaszcza brzuszna oraz mała aktywność fizyczna) oraz różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i insulinooporność [9, 14].

2.5 Obraz kliniczny

Objawy podmiotowe cukrzycy są nieswoiste i zróżnicowane, związane z typem cukrzycy i dynamiką przebiegu choroby. Ponad połowa przypadków cukrzycy typu 2 przebiega bezobjawowo. Do najbardziej charakterystycznych objawów należą: poliuria (wielomocz), polidypsja (wzmoczone pragnienie), osłabienie i senność spowodowane odwodnieniem (diureza osmotyczna wskutek glukozurii) oraz chudnięcie (rzadziej). Objawy te występują znacznie częściej w cukrzycy typu 1 niż 2, podobnie jak kwasica i śpiączka ketonowa [14]. Cechy oraz objawy kliniczne dla cukrzycy typu 1 oraz typu 2 przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 1) [18].

Tab. 1. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 oraz typu 2 [18].

| Objaw lub cecha | Cukrzyca typu 1 | Cukrzyca typu 2 |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| wiek pacjenta w chwili wykrycia | <20 lat | >40 lat |
| dynamika powstawania objawów | szybka | powolna |
| grupy etniczne | częściej u rasy kaukaskiej | u większości ras |
| płeć | porównywalnie | częściej u kobiet |
| wielomocz | bardzo często | rzadko lub wcale |
| nadmierne pragnienia | bardzo często | rzadko, w małym nasileniu lub wcale |
| nadmierne łaknienie | często | daś często |
| ciężar ciała | niedobór | otyłość |
| ketonuria, kwasica ketonowa | często | rzadko |
| hepatomegalia (stłuszczenie) | daś często | często |
| bakteryjne zmiany skórne | rzadko | daś często |
| grzybica skóry i/lub błon śluzowych | rzadko | daś często |
| stężenie insuliny w surowicy krwi | niskie, do wartości zerowych | prawidłowe, wysokie, niskie |
| rozpoznanie | hiperglikemia na czczo i po posiłku | test tolerancji glukozy |
| leczenie | insulinoterapia | doustne leki hipoglikemizujące |
| leczenie wyłącznie dietą | nie skuteczne | często skuteczne |
| remisja | przebiegowa | długotrwała |

2.6 Historia naturalna

Przebieg naturalny cukrzycy typu 1 jest zależny od tempa utraty komórek β . U dzieci i młodzieży obserwowany jest nagły początek choroby w następstwie gwałtownego wyczerpania się rezerw wydzielniczych komórek β (często pierwszymi dostrzeżonymi objawami bywają kwasica i śpiączka ketonowa), które jest również przyczyną chwiejnego przebiegu choroby (wahania glikemii od hiperglikemii do śpiączki hipoglikemicznej). Chwiejny przebieg choroby przyspiesza rozwój przewlekłych powikłań, które mogą pojawiać się już od 5. roku trwania choroby. W przypadku osób dorosłych choroba nie rozpoczyna się z reguły śpiączką ketonową, przebieg choroby nie jest tak dynamiczny, objawy narastają wolno (czasem przez kilka miesięcy). Wolniejszy przebieg może jednak spowodować zainicjowanie rozwoju przewlekłych powikłań w następstwie niekontrolowanej hiperglikemii [14].

Cukrzyca typu 2 jest chorobą o dynamicznie zmieniającym się przebiegu, postępującym od dominującej insulinooporności, poprzez kompensacyjną hiperinsulinemię, do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek β . W początkowym okresie rozwoju cukrzycy typu 2 zmniejszona wrażliwość na insulinę jest kompensowana coraz intensywniejszym jej wydzielaniem przez komórki β . Jeśli z insulinoopornością uwarunkowaną genetycznie lub środowiskowo (otyłość, mała aktywność fizyczna) współistnieje uwarunkowany wielogenowo defekt wydzielania insuliny, to stosunkowo szybko dochodzi do wyczerpania rezerw wydzielniczych komórek β . Jeżeli sprawność wydzielnicza komórek β jest duża, to hiperinsulinemia (kompensująca hiperglikemię) może się długo utrzymywać i sprzyjać postępowi miażdżycy. Kiedy rezerwy wydzielnicze komórek β zaczynają się wyczerpywać, skuteczne jest wdrożenie, oprócz leków poprawiających insulino-wrażliwość, także leków pobudzających wydzielanie insuliny. Dalsze wyczerpywanie się rezerw komórek β jest przyczyną nieskuteczności doustnych

leków przeciwcukrzycowych i wymagane jest rozpoczęcie leczenia insuliną. Niewyrównanie metabolizmu zagraża szybszym rozwojem przewlekłych powikłań [14].

2.7 Rozpoznanie i diagnostyka

Zgodnie z treścią zaleceń klinicznych dotyczących postępowania u chorych na cukrzycę według Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) [23], u ponad połowy chorych z cukrzycą nie występują objawy hiperglikemii. Z tego względu w grupach ryzyka zaleca się prowadzenie badań przesiewowych w kierunku cukrzycy. Badanie należy przeprowadzić raz w ciągu 3 lat u każdej osoby powyżej 45. roku życia. Zaleca się także przeprowadzenie badania co roku u osób z następujących grup ryzyka:

- z nadwagą lub otyłością (BMI ≥ 25 kg/m² i/lub obwód w talii >80 cm u kobiet i >94 cm u mężczyzn),
- z cukrzycą występującą w rodzinie (rodzice lub rodzeństwo),
- mało aktywnych fizycznie,
- z grupy środowiskowej lub etnicznej częściej narażonej na cukrzycę,
- u których w poprzednim badaniu stwierdzono stan przedcukrzycowy,
- u kobiet z przebytą cukrzycą ciążową,
- u kobiet, które urodziły dziecko o masie ciała >4 kg,
- z nadciśnieniem tętniczym ($\geq 140/90$ mmHg),
- z dyslipidemią [stężenie cholesterolu frakcji HDL <40 mg/dl ($<1,0$ mmol/l) i/lub triglicerydów >150 mg/dl ($>1,7$ mmol/l)],
- u kobiet z zespołem policystycznych jajników,
- z chorobą układu sercowo-naczyniowego.

W grupie o podwyższonym ryzyku zaleca się wykonanie badań przesiewowych w kierunku cukrzycy. Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 2).

Tab. 2. Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej, wg PTD 2013 [23].

| | Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej |
|---|---|
| Glikemia przygodna (oznaczona w próbie krwi pobranej o dowolnej porze dnia, niezależnie od pory ostatniego spożytego posiłku) | ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) → cukrzyca* (jeśli występują objawy hiperglikemii, takie jak wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie) |
| Glikemia na czczo (oznaczona w próbie krwi pobranej po upływie 8-14 godzin od ostatniego posiłku) | 70-99 mg/dl (3,9-5,5 mmol/l) → prawidłowa glikemia na czczo (NGT) |
| | 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) → nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG) |
| Glikemia w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT) wg WHD | ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) → cukrzyca* |
| | <140 mg/dl (7,8 mmol/l) → prawidłowa tolerancja glukozy (NGT) |
| | 140-199 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l) → nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT) |
| | ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) → cukrzyca |

Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej

IFG (ang. *impaired fasting glucose*) — nieprawidłowa glikemia na czczo;

IGT (ang. *impaired glucose tolerance*) — nieprawidłowa tolerancja glukozy;

NGT (ang. *normal glucose tolerance*) — prawidłowa tolerancja glukozy;

* Do rozpoznania cukrzycy konieczne jest stwierdzenie jednej z nieprawidłowości, z wyjątkiem glikemii na czczo, gdy wymagane jest 2-krotne potwierdzenie zaburzeń; przy oznaczeniu glikemii należy uwzględnić ewentualny wpływ czynników niezwiązanych z wykonywaniem badania (para ostatnia spożytego posiłku, wysiłek fizyczny, para dnia).

Obecnie PTD nie zaleca stosowania oznaczenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) do diagnostyki cukrzycy, z uwagi na brak wystarczającej kontroli jakości metod laboratoryjnych w Polsce oraz nieustaloną wartość diagnostyczną (decyzyjną, odcięcia) HbA_{1c} w rozpoznaniu cukrzycy dla polskiej populacji [23].

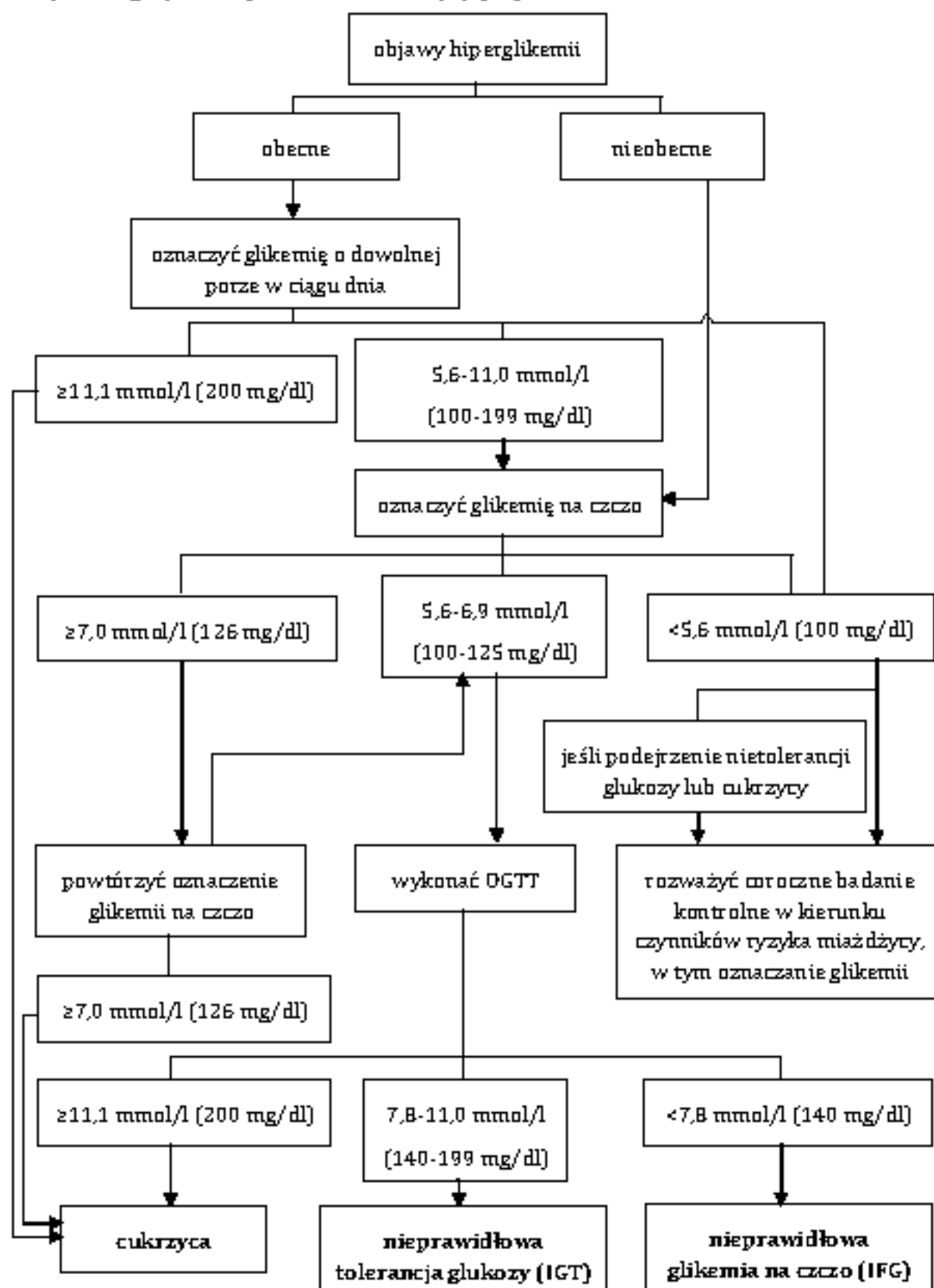
Cukrzyca dość często przebiega bezobjawowo, ale także wówczas prowadzi do rozwoju przewlekłych powikłań (zwłaszcza sercowo-naczyniowych), które stanowią główną przyczynę zgonów tych chorych. Sprzyjają im także zaburzenia gospodarki węglowodanowej poprzedzające cukrzycę. Należy zatem dążyć do wczesnego rozpoznania, czynnie poszukując cukrzycy oraz stanu przedcukrzycowego. Z uwagi na skąpobjawowy lub bezobjawowy przebieg, rozpoznanie należy ustalać za pomocą badań laboratoryjnych. Algorytm rozpoznawania cukrzycy przedstawiono poniżej (Ryc. 1).

Dodatkowe badania laboratoryjne mające na celu diagnozę, a także monitorowanie choroby, obejmują:

- pomiary poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) metodami chromatograficznymi i immunochemicznymi,
- pomiar stężenia fruktozaminy metodami spektrofotometrycznymi,
- oznaczenie obecności glukozy w moczu (glukozuria),
- oznaczenie obecności ciał ketonowych w moczu (ketonuria) i we krwi (ketonemia) metodami paskowymi lub enzymatycznymi z pomiarem spektrofotometrycznym lub amperometrycznym,
- stężenie insuliny we krwi metodami radioimmunologicznymi oraz nieizotopowymi metodami immunochemicznymi,
- stężenie peptydu C we krwi metodami radioimmunologicznymi oraz nieizotopowymi metodami immunochemicznymi,
- oznaczenie przeciwciał przeciwko antygenom wysp Langerhansa (przeciwciał przeciwwyspowych) metodami immunofluorescencji pośredniej albo radioimmunologicznymi czy nieizotopowymi metodami immunochemicznymi,
- inne próby czynnościowe (dożylny test obciążenia glukozą oraz ocena wrażliwości na insulinę metodą HOMA).

Dodatkowym badaniem laboratoryjnym jest również pomiar stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i triglicerydów w kierunku wykrycia zaburzeń lipidowych oraz badanie ciśnienia tętniczego krwi, ponieważ cukrzyca jest poważnym czynnikiem ryzyka dla rozwoju powikłań naczyniowych, w szczególności makroangiopatii [14].

Ryc. 1. Algorytm rozpoznawania cukrzycy [14].



OGTT - doustne obciążenie 75 g glukozy z oznaczeniem glikemii w 120. minucie.

2.8 Epidemiologia

Cukrzyca zaliczana jest do chorób spotecznych. Przewiduje się, że w roku 2040 na świecie będzie około 642 milionów osób z cukrzycą [16]. Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych, a w szczególności wśród osób w wieku od 45 do 64 lat. Jest to wyraźnie widoczne w krajach rozwijających się i odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku. Jest to sytuacja odmienna od dotychczasowej, w której chorobowość zwiększała się wraz z wiekiem. Obecnie zaledwie 50-60% przypadków cukrzycy jest rozpoznawane [14].

Według danych przedstawionych w atlasie diabetologicznym opublikowanym przez *International Diabetes Federation*, rozpowszechnienie cukrzycy w Polsce w 2015 roku wynosiło 7,6% (8,8% na świecie). Około 2,23 mln osób w wieku 20-79 lat miało cukrzycę, a liczba zgonów związanych z cukrzycą wyniosła w 2015 roku w ww. populacji 21 483 [16]. Odsetek cukrzycy typu 2 spośród wszystkich typów cukrzycy wynosi 85-90%, co daje średnio około 1,65 miliona osób w Polsce z tą chorobą [11]. Zapadalność na cukrzycę typu 1 w populacji 0-14 lat wyniosła 17,3 na 100 000 osób [16].

Chorobowość w Polsce dla cukrzycy typu 1 szacuje się na 0,3%. Zapadalność w Polsce (w przeliczeniu na 100 000 osób na rok) zwiększa się od połowy lat 90. XX wieku i w latach 1989-2004 wynosiła średnio 10,2 (z wyraźną tendencją wzrostową). Zachorowania dotyczą na ogół osób w wieku <30 lat, przy czym wyróżnić można dwa szczyty zapadalności - większy w 10-12 r.ż (rok później u chłopców niż u dziewcząt), mniejszy w 16-19 r.ż. Chorobowość w Polsce dla cukrzycy typu 2 szacuje się na 1,6-4,7%, zaś zapadalność (w przeliczeniu na 100 000 osób na rok) na około 200. Zachorowania dotyczą na ogół osób po 30. roku życia. Zapadalność wzrasta wraz z wiekiem do 70 r.ż, później się zmniejsza. Cukrzyca o znanej genetycznie etiologii typu MODY stanowi 3-5% wszystkich przypadków cukrzycy. Zapadalność na cukrzycę wtórną (choroby trzustki, cukrzyca indukowana lekami) wzrasta z wiekiem i wynosi 3,6 na 100 000 osób na rok [14].

Zgodnie z wynikami badania Poldiab przeprowadzonego w 2004 roku wśród chorych na cukrzycę pozostających pod opieką lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej oraz pacjentów specjalistycznych poradni diabetologicznych, najczęściej występującym typem cukrzycy jest cukrzyca typu 2 (89% badanych). Chorzy na cukrzycę typu 1 stanowili 10,1%, a u 0,9% pacjentów stwierdzono inny typ cukrzycy [31].

Na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) liczbę chorych ≥ 15 r.ż z cukrzycą w 2009 roku oszacowano na 1 696,8 tys., co stanowi 5,3% populacji osób ≥ 15 r.ż. Leki na cukrzycę zostały przepisane przez lekarzy 1 482,2 tys. chorym ≥ 15 r.ż [32].

Zgodnie z danymi ze sprawozdań M-11 z poszczególnych województw, wskaźnik chorobowości na cukrzycę (typu 1 i 2) w 2011 roku w Polsce wynosił 427,0 na 10 000 osób, natomiast wskaźnik zapadalności - 53,2 na 10 000 osób [28].

Według szacunków Narodowego Funduszu Zdrowia, liczba pacjentów chorych na cukrzycę typu 1 (E.10 według ICD-10) wyniosła w roku 2011 i 2012 odpowiednio 533 198 i 475 941, zaś liczba pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 (E.11 według ICD-10) wyniosła odpowiednio 2 271 985 i 2 221 580 osób. Dane te zostały przedstawione przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w analizie weryfikacyjnej nr AOTM-OT-4350-1/2013 [2].

2.9 Rokowanie

Cukrzyca charakteryzuje się 2-4-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych (szczególnie zwiększa się w jej przebiegu ryzyko wystąpienia udaru mózgu, amputacji czy też zgonu) [33]. Zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań jest możliwe poprzez normalizację glikemii oraz wyrównanie zaburzeń gospodarki lipidowej i nadciśnienia tętniczego [34].

Pomimo iż cukrzyca stanowi ważny czynnik ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, w razie wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Większej wagi nabiera rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy. Wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, stąd dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u chorych z cukrzycą. Cele glikemiczne u chorych z przewlekłymi powikłaniami cukrzycy należy osiągać stopniowo i zachowując ostrożność. Leczenie hipoglikemizujące, nawet u osób z zaawansowaną chorobą sercowo-naczyniową, istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju nefropatii [14].

Cukrzyca jest główną przyczyną ślepoty u dorosłych, niewydolności nerek i amputacji kończyn, a także głównym czynnikiem ryzyka (równoważnikiem) niedokrwiennej choroby serca, zawału serca, udaru mózgu, miażdżycy tętnic kończyn dolnych oraz wad wrodzonych u noworodków. Choroba ta skraca średni oczekiwany okres życia przeciętnie o 10-15 lat [35].

W Polsce wskaźnik umieralności z powodu cukrzycy (tj. stosunek liczby zmarłych na cukrzycę w ciągu roku do wielkości populacji ogólnej) kształtuje się prawdopodobnie na poziomie 13,0-14,0 na 100 tysięcy, jednak nie są to dane obiektywne. W latach 90 kształtował się on następująco: w 1990 roku 15,2 na 100 tysięcy; w 1995 roku 13,0 na 100 tysięcy i w 1996 roku 13,1 na 100 tysięcy [36].

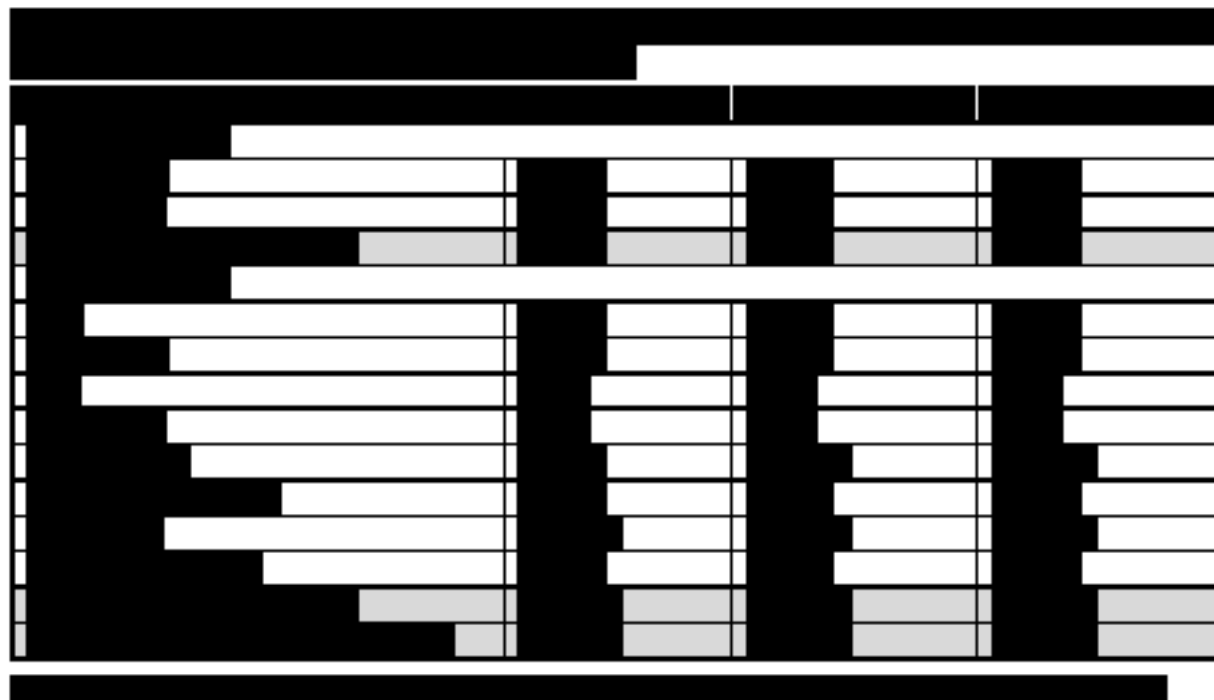
2.10 Liczebność populacji docelowej

Szczegółowe założenia i wyliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej przedstawiono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* [64].

Do oceny liczebności populacji docelowej wykorzystano historyczne dane sprzedażowe Narodowego Funduszu Zdrowia obejmujące okres od stycznia 2015 do listopada 2015 roku [21] uwzględniając wszystkie refundowane preparaty zdefiniowane jako komparatory: insuliny izofanowe insulin ludzkich(ang. *Neutral Protamins Hagedorn*, NPH), długo działające analogi insulin (ang. *long-acting insulin analogues*, LAA) i mieszanki analogowe (MIX) (patrz rozdz. 4). Dane sprzedażowe z okresu od stycznia do listopada 2015 roku ekstrapolowano na cały rok 2015. W analizie przyjęto również przyrost zużycia insulin w Polsce na podstawie wyników z badania NATPOL - 2,5% rocznie [59]. Odsetek pacjentów z poszczególnymi typami przyjęto na podstawie pilotażowego Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę w Polsce, publikacja Witek 2012 [60], a częstości stosowania poszczególnych typów insulin w ramach leczenia cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu 2 przyjęto na podstawie dedykowanego i szczegółowego badania SHIRE *Economic consequences of severe hypoglycaemia events (SHEs) in Central European countries: Croatia, Czech Republic, Hungary, Poland, Slovenia* [61, 62].

Do oszacowania liczby chorych leczonych poszczególnymi typami insulin przyjęto dawkowanie na poziomie DDD dla insuliny wg WHO. Średnia dawka dobową insuliny odpowiada 40 IU i jest niezależna od rodzaju insuliny [21].

Na podstawie powyższych założeń oszacowano liczbę pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 stosujących insuliny NPH, LAA i MIX w Polsce w kolejnych latach (założone pełne przestrzeganie zaleceń; 365,25 dni w roku).



Oszacowana docelowa populacja pacjentów w Polsce w latach 2017-2018 zgodnie z wnioskiem refundacyjnym wynosi odpowiednio **438 953** i **449 927** chorych.

2.11 Leczenie cukrzycy

Zgodnie z wytycznymi PTD 2015, celem leczenia cukrzycy jest uzyskanie wartości docelowych w zakresie: glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidogramu oraz masy ciała. U osób starszych, w sytuacji współistnienia schorzeń towarzyszących i o ile prognoza przeżycia nie osiąga 10 lat, kryteria wyrównania należy złagodzić do stopnia, który nie pogorszy jakości życia pacjenta. Przy określaniu celu i dokonywaniu wyboru strategii terapeutycznej należy uwzględnić następujące elementy:

- postawę pacjenta i spodziewane zaangażowanie w leczenie (w tym również osób z jego otoczenia),
- stopień ryzyka wystąpienia hipoglikemii oraz jej ewentualne konsekwencje,
- czas trwania cukrzycy,
- oczekiwaną długość życia,
- występowanie poważnych powikłań naczyniowych cukrzycy oraz istotnych chorób towarzyszących,
- stopień edukacji pacjenta,
- relacje korzyści i ryzyka uzyskania określonych wartości docelowych terapii.

W niektórych sytuacjach (np. u osób starszych, przy obecności zaawansowanych powikłań) wyznaczone cele leczenia należy osiągać stopniowo, w ciągu kilku (od 2 do 6) miesięcy [23].

Leczenie cukrzycy jest kompleksowe i wymaga zastosowania kilku, a w niektórych przypadkach wszystkich, z wymienionych poniżej metod równocześnie. Należą do nich:

- edukacja terapeutyczna - jej celem jest dążenie do wdrożenia u chorego zachowań, które zapewnią mu współpracę w leczeniu zespołowym,
- leczenie dietetyczne - obok zasad stosowania i składu współczesnej diety „cukrzycowej” tożsamej z regułami zdrowego żywienia, chorzy na cukrzycę powinni dodatkowo kontrolować ilość spożywanych węglowodanów we wszystkich posiłkach i unikać spożywania węglowodanów prostych,
- wysiłek fizyczny,
- leczenie farmakologiczne:
 - o doustne leki hipoglikemizujące,
 - o leki działające na układ inkretynowy,
 - o insulina,
- zwalczanie czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej,
- leczenie powikłań cukrzycy.

Postępowanie nefarmakologiczne ma takie samo znaczenie jak farmakoterapia i polega na wdrożeniu prozdrowotnego stylu życia. Jest niezbędne w każdym typie cukrzycy i musi towarzyszyć leczeniu farmakologicznemu [14].

2.11.1 Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu cukrzycy

Poniżej przedstawiono najbardziej aktualne, globalne i powszechnie uznane wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych z cukrzycą typu 1 i 2. W toku przeprowadzenia analizy zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego:

- dotyczące leczenia cukrzycy typu 1 oraz typu 2:
 - o polskie: *Polskie Towarzystwo Diabetologiczne* (2015) [23],
 - o amerykańskie: *American Diabetes Association* (2014) [4],
 - o kanadyjskie: *Canadian Diabetes Association* (2013 oraz aktualizacja 2015) [5, 37],
 - o brytyjskie: *National Institute for Health and Care Excellence* (2015) [22, 39],
 - o szkockie: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (2010) [26],
- dotyczące leczenia wyłącznie cukrzycy typu 2:
 - o amerykańskie: *American College of Physicians* (2012) [24],
 - o amerykańskie i europejskie: *American Diabetes Association / European Association for the Study of Diabetes* (2012 oraz aktualizacja 2015) [17, 38],
 - o międzynarodowe: *International Diabetes Federation* (2012) [15],

Treść wyżej wymienionych wytycznych, ze szczególnym uwzględnieniem farmakoterapii, w wersji skróconej (w tłumaczeniu na język polski) zaprezentowano w Tab. 4. Odnalezione wytyczne stanowią rozszerzenie i doprecyzowanie postępowania diagnostycznego i leczenia cukrzycy opisanego w rozdziale 2.9. W tekście wytycznych pogrubioną czcionką zamieszczono szczegółowe informacje dotyczące insulinoterapii. Ponadto, dla części wytycznych zamieszczono informację na temat klasy i poziomu dowodu naukowego.

Tab. 4. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz typu 2.

| Towarzystwo, rok | Treść wytycznych |
|----------------------|---|
| Cukrzyca typu 1 | |
| Wytyczne polskie | |
| PTD, 2015 | <p>Ogólne zasady postępowania u chorych na cukrzycę typu 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chorzy z cukrzycą typu 1 bezwzględnie wymagają leczenia insuliną. Nawet w okresie remisji choroby insulinoterapia powinna być utrzymywana. ▪ Zalecanym modelem leczenia jest intensywna funkcjonalna insulinoterapia przy zastosowaniu wielokrotnych, podskórnych dawek insuliny lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny prowadzonego za pomocą osobistej pompy insulinowej. Warunkiem skutecznego leczenia jest prawidłowa prowadzona edukacja, umożliwiającą choremu samodzielną modyfikację dawek insuliny na podstawie systematycznie prowadzonej samokontroli stężenia glukozy we krwi z użyciem glukometru. ▪ Kluczowym elementem terapii cukrzycy typu 1 jest zdobycie przez pacjenta umiejętności modyfikowania dawek insuliny w zależności od kaloryczności posiłków (zasada obliczania wymienników węglowodanowych i białkowo-tłuszczowych) i planowanego natężenia aktywności fizycznej. ▪ Przy nawracających incydentach hipoglikemii „ciężkiego” stopnia lub dużych dobowych wahaniami stężenia glukozy we krwi zachodzą wskazania do zastosowania systemu ciągłego monitorowania glikemii. ▪ Regularny wysiłek fizyczny powinien być integralną częścią terapii cukrzycy typu 1. ▪ U dzieci i młodzieży metoda insulinoterapii powinna być dostosowana do indywidualnych potrzeb pacjenta i zaakceptowana przez chorego oraz jego opiekunów. <ul style="list-style-type: none"> ○ Metodą z wyboru jest funkcjonalna intensywna insulinoterapia prowadzona jako: wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI, <i>multiple daily injections</i>) z korzystaniem z igieł do wstrzykiwaczy o długości 5 mm lub ciągły podskórny wlew insuliny za pomocą osobistej pompy insulinowej. U dzieci do 10. roku życia wskazane jest stosowanie CSII od momentu zachorowania na cukrzycę. ○ Wybór analogu insuliny szybko działającego i długodziałającego należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta, uwzględniając różnice farmakologiczne pomiędzy preparatami oraz zarejestrowane wskazania. <p>U chorych na cukrzycę typu 1 insulinoterapia jest jedynym sposobem leczenia. Rekomendowany model stanowi intensywna insulinoterapia przy zastosowaniu wielokrotnych wstrzyknięć lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny.</p> |
| Wytyczne zagraniczne | |
| ADA, 2014 | <p>Zalecenia dotyczące farmakologicznego i ogólnego leczenia cukrzycy typu 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Insulinoterapia: <ul style="list-style-type: none"> ○ większość chorych z cukrzycą typu 1 powinna być leczona za pomocą terapii wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (od trzech do czterech wstrzyknięć na dzień insuliny bazowej lub posiłkowej) lub pompy insulinowej do ciągłego podskórnego podawania insuliny (złota zalecenie A), ○ większość chorych z cukrzycą typu 1 powinna zostać nauczona jak dopasować posiłkową dawkę insuliny z przyjraniem węglowodanów, przedposiłkową glukozą we krwi oraz przewidywaną aktywnością (złota zalecenie B), ○ większość chorych z cukrzycą typu 1 powinna stosować analogi insuliny w celu redukcji ryzyka hipoglikemii (złota zalecenie A). |
| CDA, 2013 (akt 2015) | Zalecenia farmakologiczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 1: |

| | |
|------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ W celu osiągnięcia docelowych wartości glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1, należy stosować insulinę w schemacie "basal-bolus" lub CSII w ramach schematu intensywnego leczenia (stopień rekomendacji A, poziom 1A). ▪ Stosowanie szybko działających analogów insuliny w bolusie, w połączeniu z odpowiednią insuliną bazową, zamiast zwykłej insuliny zalecane jest w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia hipoglikemii, poprawy poziomu HbA_{1c} (stopień rekomendacji B, poziom 2) oraz osiągnięcia docelowego poposiłkowego stężenia glukozy (stopień rekomendacji B, poziom 2). ▪ Długo działające analogi insuliny (detemir, glargine) mogą być zastosowane jako insulina bazowa (stopień rekomendacji B, poziom 2) w celu redukcji ryzyka hipoglikemii (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla detemir; stopień rekomendacji C, poziom 3 dla glargine), w tym nocnych epizodów hipoglikemii (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla detemir; stopień rekomendacji D, konsensus dla glargine). |
| <p>NICE 2015</p> | <p>Zalecenia farmakologiczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ rozważyć wielokrotne podania insuliny w ciągu dnia (MDI) w schemacie basal-bolus raczej niż podanie dwa razy na dzień mieszanek insulinowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ nie oferować nowo zdiagnozowanemu chorym schematów innych niż insulina bazowa z bolusem (tj. podawanych dwa razy na dzień mieszanek insulinowych, samej insuliny bazowej lub samych insuliny w bolusach); ▪ insuliny o długim czasie działania: <ul style="list-style-type: none"> ○ należy rozważyć podanie dwa razy na dzień insuliny detemir jako insuliny bazowej; ○ jako alternatywną insulinę bazową rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> ▪ obecnie stosowaną insulinę u osoby osiągnącej założone cele kliniczne; ▪ podawaną raz na dzień insulinę glargine lub insulinę detemir jeżeli chory nie akceptuje podania dwa razy na dzień lub podawaną raz na dzień insulinę glargine jeżeli insulina detemir nie jest tolerowana; ○ należy rozważyć inne schematy terapii insulinowej jeżeli powyższe nie pozwalają osiągnąć założonych celów; ▪ ciągły podskórny wlew insuliny (CSII lub pompa insulinowa): <ul style="list-style-type: none"> ○ u chorych >12 r.ż. ▪ insuliny szybko działające: <ul style="list-style-type: none"> ○ odnośnie insuliny podawanej przy posiłkach, należy rozważyć szybko działające analogi insuliny wstrzykiwane przed posiłkami, zamiast szybko działających rozpuszczalnych insuliny ludzkiej i zwierzęcych; ○ nie zaleca się rutynowego stosowania szybko działających analogów insuliny po posiłkach; ○ w razie silnych preferencji dotyczących insuliny podawanej przy posiłku, należy respektować decyzję pacjenta; ▪ mieszanki insulinowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ należy rozważyć terapię opartą na mieszanek insuliny ludzkiej podawanych dwa razy dziennie, jeśli zastosowanie kilkakrotnych wstrzyknięć insuliny basal-bolus dziennie jest niemożliwe, a wybrana została terapia opierająca się na podawaniu dwa razy dziennie mieszanek insulinowych; ○ należy rozważyć uczestnictwo w badaniu z terapią mieszanekmi analogów insuliny podawanymi 2 razy dziennie, jeśli pacjent stosujący 2 razy dziennie mieszanki insuliny ludzkiej doświadcza hipoglikemii, która wpływa na jego jakość życia; ▪ należy rozważyć dodanie metforminy do stosowanego schematu leczenia insuliny, jeśli BMI pacjenta wynosi ponad 25 kg/m² (23 kg/m² dla pacjentów z Azji) i chce on poprawić kontrolę glikemii minimalizując jednocześnie efektywną dawkę insuliny. |
| <p>SIGN, 2010 (akt 2013)</p> | <p>Zalecenia farmakologiczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Intensyfikowana terapia cukrzycy typu 1 u dorosłych powinna obejmować zwykłą insulinę ludzką lub szybko działający analog insuliny (stopień rekomendacji B). |

| | |
|------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ U dorosłych z cukrzycą typu 1, u których występują ciężkie lub nocne epizody hipoglikemii, i którzy stosują zintensyfikowaną insulinoterapię zalecane są analogi insuliny bazowej. U osób, u których nie występują epizody ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zalecane jest stosowanie analogów bazowych lub insuliny NPH (stopień rekomendacji B). ▪ Dzieci oraz młodzież mogą stosować analogi insuliny (szybko działające lub bazowe), zwykłą insulinę ludzką lub preparaty NPH lub ich odpowiednią kombinację (stopień rekomendacji B). ▪ Schemat insulinoterapii powinien być dostosowany indywidualnie do dziecka w celu osiągnięcia najlepszej możliwej kontroli glikemii bez uciążliwych (ang. <i>disabling</i>) epizodów hipoglikemii (stopień rekomendacji C). ▪ Terapia CSII związana jest z umiarkowaną poprawą kontroli glikemii i powinna być rozważona u pacjentów niezdolnych do osiągnięcia docelowych wartości glikemii (stopień rekomendacji A). ▪ Terapia CSII powinna być rozważona u pacjentów, którzy doświadczają nawracających epizodów ciężkiej hipoglikemii (stopień rekomendacji B). ▪ W celu zmniejszenia długotrwałych powikłań mikronaczyniowych, celem dla wszystkich młodych ludzi z cukrzycą jest optymalizacja kontroli glikemii do prawidłowego poziomu (stopień rekomendacji A). |
| Cukrzyca typu 2 | |
| Wytyczne polskie | |
| PTD, 2015 | <p>Etapy leczenia cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ etap 1 (monoterapia): <ul style="list-style-type: none"> ○ metformina; ○ przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania: pochodne sulfonilamocznika lub inhibitorów DPP-4 (zgodnie z rejestracją), lub inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2), lub agonisty PPAR-γ (pioglitazonu); ▪ etap 2 (terapia doustna skojarzona): <ul style="list-style-type: none"> ○ etap 2a: dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilamocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-γ; ○ etap 2b: terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilamocznika, inhibitory α-glikozydazy (akarbaza), inhibitory DPP-4, agonisci receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR-γ; ▪ etap 3 (insulinoterapia prosta): <ul style="list-style-type: none"> ○ przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający) z ewentualną kontynuacją metforminy (zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze); ▪ etap 4 (insulinoterapia złożona): <ul style="list-style-type: none"> ○ insulinoterapia złożona (insulina bazowa lub mieszanka) z ewentualną kontynuacją metforminy (zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze); ○ intensywna insulinoterapia z ewentualną kontynuacją metforminy. <p>Na każdym etapie zalecana jest modyfikacja stylu życia. Możliwe jest również dołączenie do metforminy insuliny bazowej czyli przejście z etapu 1 do etapu 3 (z pominięciem etapów 2a i 2b). W przypadkach, w których modyfikacja stylu życia i insulinoterapia skojarzona ze stosowaniem metforminy nie pozwalają osiągnąć pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego, istnieje możliwość dołączenia do terapii leku inkretynowego lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-γ.</p> <p>Szczegółowy algorytm postępowania przedstawiono na Ryc. 2.</p> |

| | |
|------------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dzieci i młodzieży, w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> ○ braku objawów choroby, HbA1c < 9% i braku kwasicy farmakoterapię można rozpocząć od podania metforminy. ○ występowania objawów choroby i/lub HbA1c i braku kwasicy leczenie rozpoczyna się od podania metforminy i bazowej insuliny ○ występowania kwasicy ketonowej — początkowe leczenie jak w cukrzycy typu 1. |
| Wytyczne zagraniczne | |
| ACP, 2012 | <p>Zalecenie 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ACP zaleca dodanie doustnej terapii farmakologicznej u pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 jeżeli zmiana stylu życia, w tym dieta, ćwiczenia, utrata masy ciała, okazały się niewystarczające do odpowiedniej poprawy hiperglikemii (stopień rekomendacji: silny; wysoka jakość dowodów). <p>Zalecenie 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ACP zaleca monoterapię metforminą jako początkową terapię farmakologiczną w leczeniu większości pacjentów z cukrzycą typu 2 (stopień rekomendacji: silny; wysoka jakość dowodów). <p>Zalecenie 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ACP zaleca dodanie drugiego leku do metforminy w celu leczenia pacjentów z utrzymującą się hiperglikemią jeżeli zmiana stylu życia i monoterapia metforminą okazały się niewystarczające do kontrolowania hiperglikemii (stopień rekomendacji: silny; wysoka jakość dowodów). |
| ADA, 2015 | <p>Zalecenia dotyczące farmakologicznego i ogólnego leczenia cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ metformina (o ile jest tolerowana i nie ma przeciwwskazań do jej stosowania) zalecana jest jako preferowany lek rozpoczynający leczenie cukrzycy typu 2 (siła zaleceń A), ▪ u osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 z wyraźnymi objawami i/lub podwyższonym stężeniem glukozy we krwi lub A_{1c}, zalecane jest rozważenie rozpoczęcia terapii insuliną, z dodatkiem lub bez innych leków (siła zaleceń E), ▪ jeżeli monoterapia lekiem innym niż insulina w maksymalnej tolerowanej dawce nie pozwala na osiągnięcie lub utrzymanie docelowej wartości A_{1c} po 3 miesiącach terapii, zalecane jest dodanie drugiego doustnego leku, agonisty receptora GLP-1 lub insuliny bazowej (siła zaleceń A), ▪ podejście ukierunkowane na pacjenta powinno być użyte przy wyborze terapii. Rozważania powinny uwzględniać skuteczność, koszt, potencjalnie skutki uboczne, wpływ na masę ciała, choroby współistniejące, ryzyko hipoglikemii oraz preferencje pacjenta (siła zaleceń E), ▪ z uwagi na postępujący charakter cukrzycy typu 2, terapia insuliną jest na dalszym etapie wskazana u wielu pacjentów z cukrzycą typu 2 (siła zaleceń E). <p>Szczegółowy algorytm postępowania przedstawiono na Ryc. 3.</p> |
| ADA/EASD, 2012 (akt 2015) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ jeżeli nie ma przeciwwskazań, metformina jest optymalnym lekiem w pierwszej linii leczenia ▪ Po terapii metforminą, leczenie skojarzone z jednym lub dwoma doustnymi lekami lub lekami w formie iniekcji jest uzasadnione i ma na celu zminimalizowanie efektów ubocznych tam, gdzie jest to możliwe. ▪ Ostatecznie, wielu pacjentów może wymagać insulinoterapii lub insulinoterapii w połączeniu z innymi lekami w celu kontroli poziomu glukozy (w wytycznych wymieniana jest najpierw insulina bazowa, a następnie dodanie bolusu lub zastosowanie mieszanek insulinowych). <p>Szczegółowy algorytm postępowania taki sam jak w przypadku ADA 2015 (Ryc. 3).</p> |
| CDA, 2013 (akt 2015) | <p>Zalecenia farmakologiczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ U osób z cukrzycą typu 2, w przypadku gdy docelowy poziom glikemii nie został osiągnięty w ciągu 2-3 miesięcy po zmianie stylu życia, zalecane jest rozpoczęcie terapii lekami przeciwhiperglikemizacyjnymi (stopień rekomendacji A poziom 1A). Metformina może być stosowana od momentu postawienia diagnozy w połączeniu ze zmianą stylu życia (stopień rekomendacji D, konsensus). |

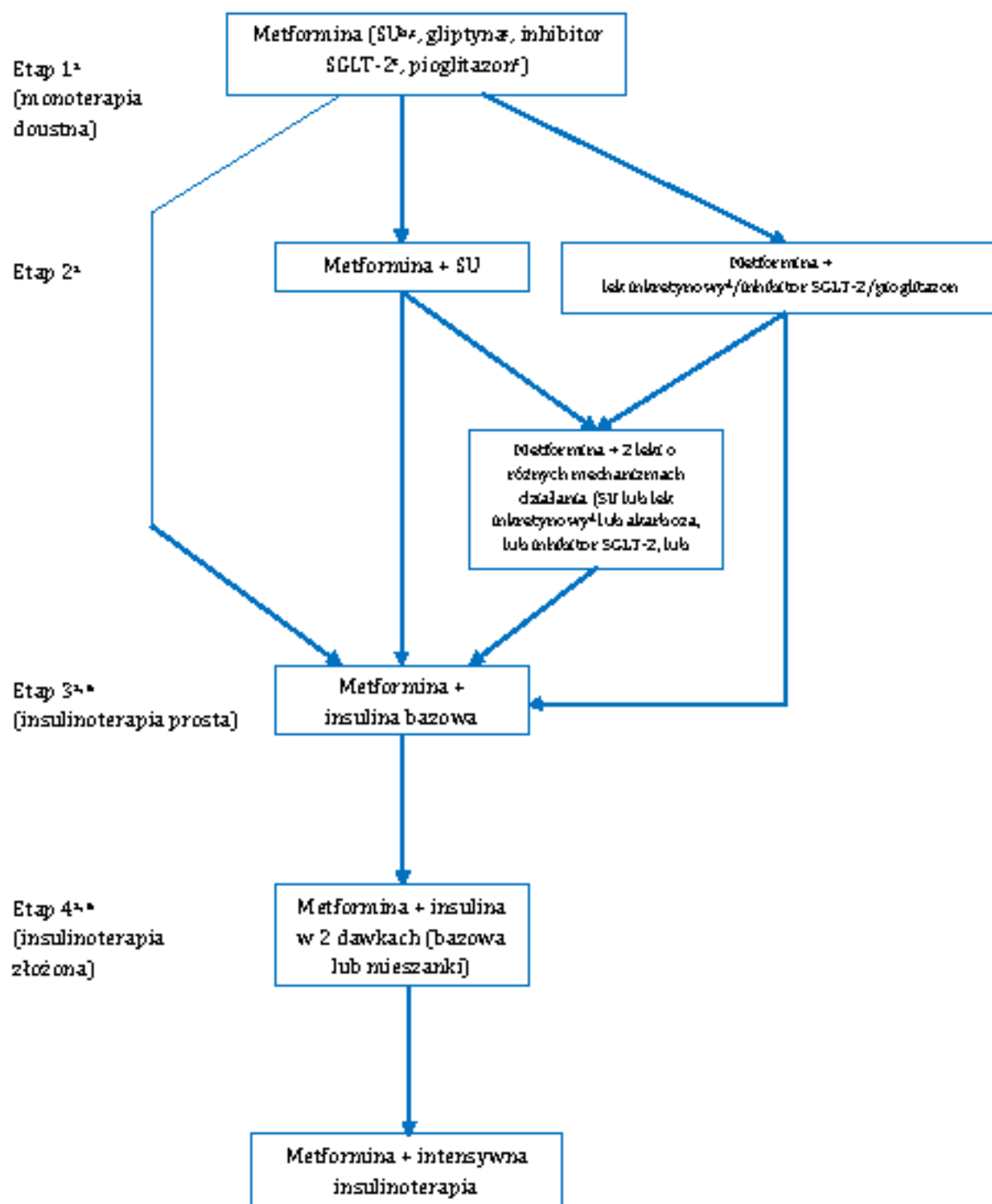
| | |
|-----------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> o jeżeli poziom HbA_{1c} ≥8,5%, należy rozpocząć terapię lekami przeciwhiperglykemicznymi w połączeniu ze zmianą stylu życia i rozważyć rozpoczęcie terapii skojarzonej z wykorzystaniem dwóch leków, z których jednym może być insulina (stopień rekomendacji D, konsensus) o Osoby z objawami hiperglikemii oraz dekomensacji metabolicznej powinni otrzymać początkowy schemat przeciwhiperglykemiczny zawierający insulinę (stopień rekomendacji D, konsensus). ▪ Metformina powinna być lekiem pierwszego wyboru (stopień rekomendacji A, poziom 1A dla osób z otyłością; stopień rekomendacji D, konsensus dla osób bez otyłości) ▪ jeżeli nie osiągnięto docelowej wartości glikemii zalecane jest dodanie do metforminy leków z innych klas leków przeciwhiperglykemicznych, w tym insuliny, lub stosowanie tych leków w skojarzeniu ze sobą (stopień rekomendacji D, konsensus), przy czym zmiany lub dodanie leków przeciwhiperglykemicznych powinny mieć na celu uzyskanie docelowego poziomu HbA_{1c}: w ciągu 3-6 miesięcy (stopień rekomendacji D, konsensus) ▪ Leczenie farmakologiczne powinno być indywidualizowane i powinno uwzględnić (stopień rekomendacji D, konsensus): <ul style="list-style-type: none"> o charakterystykę pacjenta: <ul style="list-style-type: none"> ▪ stopień hiperglikemii, ▪ obecność chorób współistniejących, ▪ preferencje pacjenta oraz możliwość dostępu do leczenia, o charakterystykę terapii: <ul style="list-style-type: none"> ▪ skuteczność i trwałość obniżenia poziomu glukozy we krwi, ▪ ryzyko hipoglikemii, ▪ skuteczność w redukcji powikłań cukrzycowych, ▪ wpływ na masę ciała, ▪ efekty uboczne, ▪ przeciwwskazania. ▪ W przypadku dodania insuliny bazowej do leków przeciwhiperglykemicznych, długo działające analogi (detemir lub glargine) mogą być użyte zamiast NPH o średnim czasie działania w celu redukcji ryzyka nocnej i objawowej hipoglikemii (stopień rekomendacji A, poziom 1A). ▪ W przypadku dodania insuliny w formie bolusu do leków przeciwhiperglykemicznych, szybko działające analogi mogą być stosowane zamiast zwykłej insuliny w celu poprawy kontroli glikemii (stopień rekomendacji B, poziom 2) oraz w celu redukcji ryzyka hipoglikemii (stopień rekomendacji D, konsensus). ▪ Wszystkie osoby z cukrzycą typu 2 stosujące lub rozpoczynające terapię insuliną lub lekami indukującymi wydzielanie insuliny powinny być poinformowane o zapobieganiu, rozpoznawaniu oraz leczeniu hipoglikemii indukowanej lekami (stopień rekomendacji D, konsensus). <p>Szczegółowy algorytm postępowania przedstawiono na Ryc. 4.</p> |
| IDF, 2012 | <p>Zalecenia farmakologiczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> o zalecane jest rozpoczęcie terapii metforminą, chyba że istnieją dowody zaburzenia nerek lub inne przeciwwskazania, o alternatywnie zalecane jest stosowanie pochodnych sulfonilmoocznika (lub glinidów) do szybkiego reagowania w przypadku gdy poziom glukozy jest wysoki lub stosowanie inhibitorów α-glikozydazy w niektórych populacjach – leki te mogą być również stosowane jako terapia początkowa, gdy nie można stosować metforminy, o w niektórych okolicznościach terapia początkowa z wykorzystaniem dwóch leków może być wskazana jeżeli jest mało prawdopodobne, że terapia pojedynczym lekiem spowoduje osiągnięcie docelowej wartości poziomu glukozy. |

| | |
|-------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ II linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku, gdy docelowa kontrola glikemii nie została osiągnięta zalecane jest dodanie pochodnej sulfonilamocznika (do metforminy), ○ alternatywnie zalecane jest dodanie metforminy (jeśli nie była stosowana w I linii leczenia), inhibitora α-glukosydazy, inhibitora DPP-4 lub tiazolidinedionu, ○ alternatywą dla pochodnej sulfonilamocznika jest szybko działająca insulina ▪ III linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku, gdy docelowa kontrola glikemii nie została osiągnięta zalecane jest rozpoczęcie terapii insuliną lub dodanie trzeciego leku doustnego, ○ w przypadku rozpoczęcia terapii insuliną zalecane jest stosowanie insuliny bazowej lub mieszanek insulinowych, ○ w przypadku dodania trzeciego leku doustnego zalecane jest stosowanie inhibitora α-glukosydazy, inhibitora DPP-4 lub tiazolidinedionu, ○ alternatywnie zalecane jest dodanie agonisty receptora GLP-1. ▪ IV linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku, gdy zoptymalizowane doustne leki (z lub bez agonistów receptora GLP-1) obniżające stężenie glukozy we krwi oraz zmiany stylu życia nie są wystarczające do utrzymania docelowej kontroli glikemii, zalecane jest rozpoczęcie terapii insuliną (jeżeli insulina jest już stosowana, zalecana jest intensyfikacja insulino terapii). ▪ Terapia insuliną: <ul style="list-style-type: none"> ○ nie należy nadmiernie opóźniać rozpoczęcia terapii insuliną ○ należy kontynuować terapię metforminą (stosowanie terapii innymi doustnymi lekami również może być kontynuowane), ○ insulino terapię należy rozpocząć od: <ul style="list-style-type: none"> ▪ insuliny bazowej stosowanej raz dziennie, takiej jak insulina NPH, glargine lub detemir, ▪ mieszanki insulinowej stosowanej raz lub dwa razy dziennie (insulina dwufazowa). <p>Szczegółowy algorytm postępowania przedstawiono na Ryc. 5.</p> |
| <p>NICE, 2015</p> | <p>Zalecenia farmakologiczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w przypadku braku kontroli poziomu glukozy poprzez modyfikację stylu życia (HbA1c 6,5%) leczenie metforminą: <ul style="list-style-type: none"> ○ jeżeli metformina jest przeciwwskazana albo nie jest tolerowana można rozważyć leczenie: inhibitorem DPP-4, pioglitazonem (przeciwwskazany u niektórych chorych) lub sulfonilamocznikiem; ▪ pierwsza intensyfikacja (tj. terapia podwójna) – w przypadku braku kontroli poziomu glukozy (HbA1c 7,5%) rozważyć terapię podwójną, tj. dodanie do metforminy: inhibitora DPP-4, pioglitazonu (przeciwwskazany u niektórych chorych) lub sulfonilamocznika, SGLT-2 (tylko u niektórych chorych); <ul style="list-style-type: none"> ○ jeżeli metformina jest przeciwwskazana albo nie jest tolerowana a stosowane leczenie początkowe nie przynosi efektu, należy rozważyć terapię podwójną za pomocą: inhibitora DPP-4 i pioglitaznu (przeciwwskazany u niektórych chorych), inhibitora DPP-4 i sulfonilamocznika lub pioglitazonu (przeciwwskazany u niektórych chorych) i sulfonilamocznika; ▪ druga intensyfikacja (tj. terapia potrójna) – w przypadku braku kontroli poziomu glukozy (HbA1c 7,5%) rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> ○ terapię potrójną: metformina, inhibitor DPP-4 i sulfonilamocznik albo metformina, pioglitazon (przeciwwskazany u niektórych chorych) i sulfonilamocznik, albo metformina, SGLT-2 (tylko u niektórych chorych) i pioglitazon (przeciwwskazany u niektórych chorych) lub sulfonilamocznika; ○ terapię insuliną; ○ jeżeli metformina jest przeciwwskazana albo nie jest tolerowana rozważyć terapię insuliną; |

| | |
|------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ jeżeli terapia potrójna nie jest skuteczna, nie jest tolerowana albo jest przeciwwskazana, rozważyć terapię skojarzoną metforminą, sulfonylmoocznikiem i GLP1 u chorych z BMI ≥ 35 kg/m² i określonymi problemami medycznymi i psychologicznymi związanymi z otyłością oraz chorych z BMI < 35 kg/m², dla których insulinoterapia powodowałaby znaczące implikacje w pracy zawodowej lub utrata masy ciała związana byłaby z korzyściami w odniesieniu do innych istotnych chorób współistniejących związanych z otyłością; ▪ insulinoterapia: <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku rozpoczęcia terapii insuliną należy kontynuować terapię metforminą (u chorych bez przeciwwskazań lub bez braku tolerancji); ○ insulinoterapię można rozpocząć od: <ul style="list-style-type: none"> ▪ insuliny NPH podawanej raz lub dwa razy dziennie w zależności od potrzeby; ▪ insuliny NPH i insuliny krótko działającej (przy HbA_{1c} $\geq 9,0\%$) podawanych oddzielnie lub w postaci mieszanek insulinowych (dwufazowe) insuliny ludzkiej ▪ alternatywnie z wykorzystaniem długo działających analogów insuliny (detemir, glargine), jeżeli: <ul style="list-style-type: none"> ▪ chory potrzebuje pomocy ze strony opiekuna lub służby zdrowia przy wstrzykiwaniu insuliny – wykorzystanie długo działających analogów insuliny (detemir, glargine) zredukuje częstość wstrzyknięć z dwóch do jednego na dobę, ▪ tryb życia chorego jest ograniczony przez nawracające objawy epizody hipoglikemii ▪ chory w przeciwnym przypadku wymagałby insuliny NPH dwa razy dziennie w połączeniu z doustnymi lekami obniżającymi poziom cukru, ▪ zalecane jest rozważenie stosowania mieszanek (dwufazowych) zawierających krótko działające analogi insuliny raczej niż mieszanek (dwufazowych) zawierających preparaty krótko działającej insuliny ludzkiej jeżeli: <ul style="list-style-type: none"> ▪ chory preferuje zastrzyki bez pośrednio przed posiłkiem, ▪ hipoglikemia jest problemem, ▪ poziom glukozy we krwi wzrasta znacznie po posiłkach, ○ zalecane jest rozważenie zmiany insuliny NPH na długo działające analogi insuliny (detemir, glargine) u osób: <ul style="list-style-type: none"> ▪ które nie osiągnęły docelowej wartości HbA_{1c} ze względu na znaczącą hipoglikemię, ▪ które doświadczają znaczącej hipoglikemii w trakcie terapii insuliną NPH bez względu na poziom HbA_{1c}, ▪ które nie mogą stosować urządzeń potrzebnych do wstrzyknięcia insuliny NPH, ale które mogą samodzielnie wstrzyknąć sobie insulinę w sposób bezpieczny i dokładny w przypadku zmiany na terapię długo działającymi analogami insuliny, ▪ które wymagają pomocy ze strony opiekuna lub służby zdrowia przy wstrzykiwaniu insuliny, i u których zmiana na terapię długo działającymi analogami insuliny spowoduje redukcję dziennej liczby zastrzyków. |
| <p>SIGN, 2010 (akt 2013)</p> | <p>Zalecenia farmakologiczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Docelowy poziom HbA_{1c} 7,0% [53 mmol/mol] u chorych z cukrzycą typu 2 jest zasadny w celu redukcji ryzyka chorób układu krążenia oraz makroangiopatii. Docelowy poziom HbA_{1c} 6,5% [48 mmol/mol] może być odpowiedni w diagnostyce. Cel powinien być ustalany indywidualnie w celu zrównoważenia korzyści i negatywnych skutków, w szczególności hipoglikemii oraz przyrostu masy ciała (stopień rekomendacji A). ▪ Inhibitory DPP-4 mogą być stosowane w celu poprawy kontroli stężenia glukozy we krwi (stopień rekomendacji A). ▪ Leki z grupy agonistów GLP-1 (eksenatyd lub liraglutyd) można stosować w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych z otyłością (BMI ≥ 30 kg/m²) z cukrzycą typu 2, którzy stosują metforminę i/lub pochodną sulfonylmoocznika. Lek z grupy agonistów GLP-1 zwykle dodaje się jako lek w trzeciej linii leczenia u osób, które nie osiągnęły docelowej glikemii przy zastosowaniu terapii dwulekowej z wykorzystaniem metforminy i pochodnej sulfonylmoocznika – jako alternatywa dla dodania terapii insuliną (stopień rekomendacji A). |

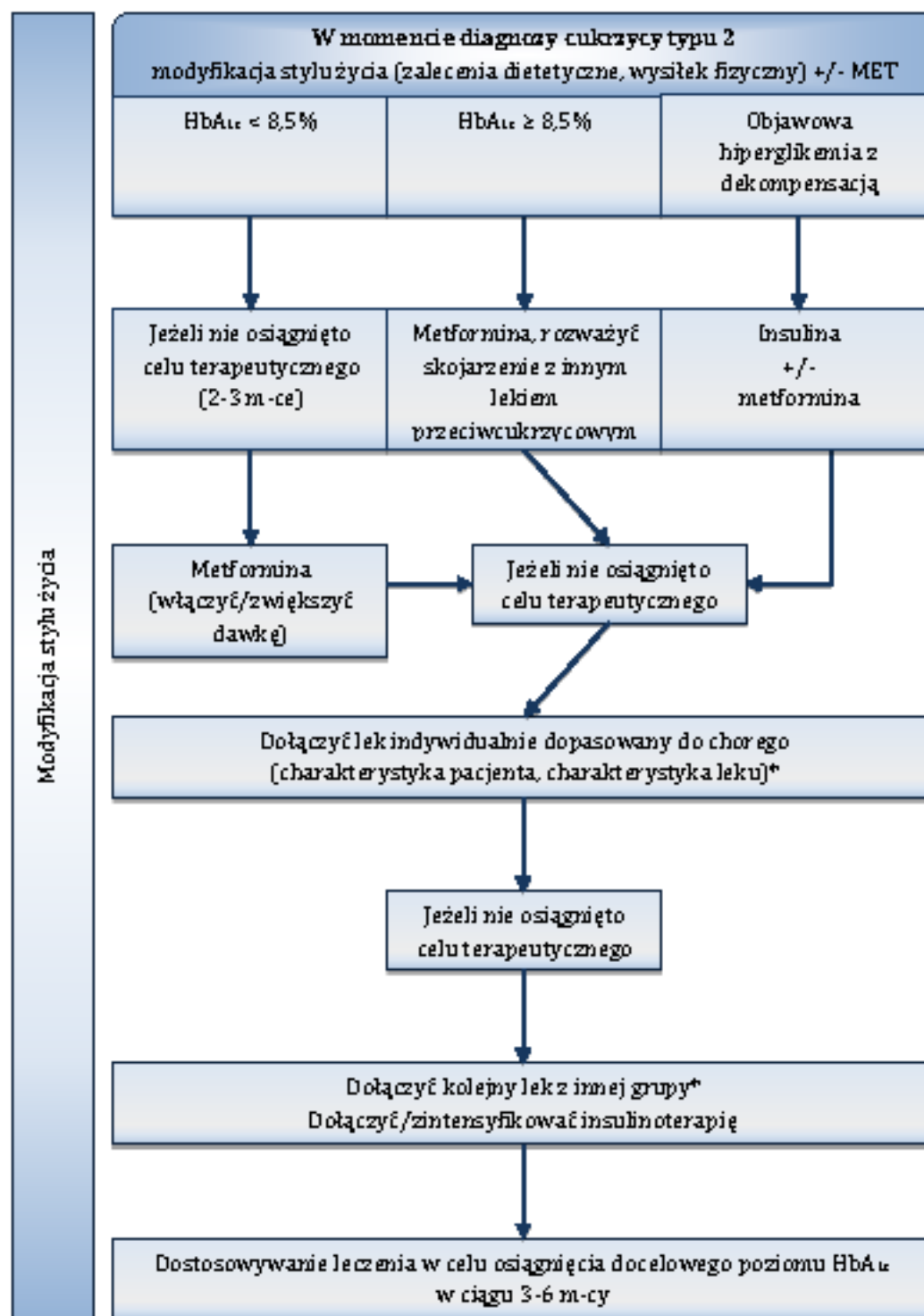
| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none">▪ Doustna terapia metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika powinny być kontynuowane w przypadku rozpoczęcia terapii insuliną w celu utrzymania lub poprawy kontroli glikemii (stopień rekomendacji A).▪ Podczas początkowej terapii insuliną, zalecane jest podawanie insuliny bazowej przed snem i dostosowanie dawki do porannego stężenia glukozy (na czczo). Jeżeli poziom HbA_{1c} nie osiąga wartości docelowej należy rozważyć dodanie insuliny posiłkowej (stopień rekomendacji A).▪ Podawanie insuliny NPH raz dziennie (przed snem) zalecane jest podczas dodania insuliny do terapii metforminą lub pochodną sulfonilomocznika. Analogi insuliny bazowej należy rozważyć jeżeli istnieją obawy dotyczące ryzyka hipoglikemii (stopień rekomendacji A).▪ Rozpuszczalna insulina ludzka lub szybko działający analog insuliny mogą być użyte przy intensyfikacji insulinoterapii w celu poprawy lub utrzymania kontroli glikemii (stopień rekomendacji A). |
|--|---|

Ryc. 2. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 zgodnie z zaleceniami PTD 2015 [23].



a) na każdym etapie leczenia zalecana jest modyfikacja stylu życia; b) rzadko, ewentualnie u osób szczupłych; c) w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do metforminy; d) agonista GLP-1 lub gliptyna; e) istnieje możliwość skojarzenia z insuliną także innych – oprócz metforminy – leków przeciwcukrzycowych, zgodnie z ich rejestracją; SU – pochodna sulfonilomocznika.

Ryc. 4. Postępowanie w hiperglikemii w cukrzycy typu 2 wg aktualizacji CDA 2013 z 2015 roku [37].



* grupy leków: inhibitory α -glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agonści receptora GLP-1, metglinid, sulfonilomocznika, inhibitory SGLT-2, tiazolidynodiony, orlistat, insulinoterapia.

Ryc. 5. Algorytm leczenia chorych z cukrzycą typu 2 zgodnie z zaleceniami IDF 2012 [15].



2.11.2 Obecnie dostępne leki przeciwcukrzycowe w Polsce

Obecnie w Polsce w wykazie leków refundowanych znajduje się pięć grup limitowych obejmujących leki stosowane w leczeniu cukrzycy [20]:

- 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich,
- 14.3, Hormony trzustki - długo działające analogi insulin,
- 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina,
- 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika,
- 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza,
- 85.0, Hormony trzustki - glukagon.

Ponadto, zarejestrowane w Polsce (ale nierefundowane) są leki z grupy agonistów receptora GLP-1 (preparaty eksenatydu i liraglutytu), inhibitory DPP-4 (preparaty sitagliptyny, wildagliptyny, saksagliptyny oraz linagliptyny), inhibitory SGLT-2 (preparaty dapagliflozyny, kanagliflozyny lub empagliflozyny) oraz pochodna sulfonilomocznika - glikwidon. W 2010 roku wycofano z rynku w Europie rozyglitazon i repaglinid - leki będące przedstawicielami odpowiednio glitazonów (pochodne tiazolidynodionu) i glinidów (pochodnych metyglinidu i fenylalaniny) [14]. Obecnie w Polsce dostępny jest (ale nierefundowany) jedyny przedstawiciel pochodnych tiazolidynidionu - pioglitazon.

Szczegółowy wykaz wszystkich leków refundowanych w leczeniu cukrzycy wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w rozdz. 11.

3 Interwencja

3.1 Tresiba® (insulina degludec)

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące insuliny degludec. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Tresiba® [8].

Tab. 5. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego.

| | |
|---|---|
| Nazwa międzynarodowa (INN) | insulin degludec |
| Dopatentowane nazwy handlowe | Tresiba® |
| Grupa farmakoterapeutyczna (cod. ATC) | Leiki stosowane w cukrzycy: insuliny i analogi insuliny do wstrzykiwań, długo działające (A10AE06) |
| Postać | roztwór do wstrzykiwań (FlexTouch® lub Penfil®) |
| Dawka | 1 ml roztworu zawiera 100 jednostek insuliny degludec [*] lub 200 jednostek insuliny degludec [*] |
| Data dopuszczenia do obrotu w UE | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 styczeń 2013 |
| Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej | EU/1/12/307/001-010, EU/1/12/307/012 EU/1/12/307/013 EU/1/12/307/015 |
| Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Nova Nordisk A/S Nova ADE DK-2880 Bagsvaerd Dania |
| [*] Utrzymywana w <i>Saccharomyces cerevisiae</i> w wyniku rekombinacji DNA. | |

3.1.1 Mechanizm działania

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

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Dawkowanie

Insulina degludec jest insuliną bazową przeznaczoną do podskórnego podawania raz na dobę o dowolnej porze dnia, najlepiej o tej samej porze każdego dnia.

Sila działania analogów insuliny, w tym insuliny degludec, wyrażana jest w jednostkach (j.). Jedna (1) jednostka (j.) insuliny degludec odpowiada 1 jednostce międzynarodowej (j.m.) insuliny ludzkiej, 1 jednostce insuliny glargine lub 1 jednostce insuliny detemir.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 insulina degludec może być stosowany samodzielnie lub w skojarzeniu z doustnymi produktami przeciwcukrzycowymi, agonistami receptora GLP-1 i insuliną szybko działającą (bolus).

W cukrzycy typu 1 insulina degludec jest stosowana w skojarzeniu z insuliną krótko i (lub) szybko działającą w celu pokrycia zapotrzebowania na insulinę posiłkową.

Insulinę degludec należy podawać zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem pacjenta. Zaleca się optymalizację kontroli glikemii za pomocą dostosowania dawki na podstawie stężenia glukozy w osoczu.

Tak, jak w przypadku wszystkich produktów insulinowych, dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w czasie równocześnie występujących chorób.

Tresiba® 100 jednostek/ml i Tresiba® 200 jednostek/ml

Insulina degludec jest dostępna w dwóch stężeniach. Dla każdego stężenia odpowiednia dawka ustawiana jest w jednostkach. Stopnie zwiększania dawek są różne dla obu stężeń insuliny degludec.

- Dla produktu Tresiba® 100 jednostek/ml, dawkę od 1 do 80 jednostek na wstrzyknięcie można ustawić w odstępie co jedną jednostkę.
- Dla produktu Tresiba® 200 jednostek/ml, dawkę od 2 do 160 jednostek na wstrzyknięcie można ustawić w odstępie co dwie jednostki. Dawka wynosi połowę objętości insuliny bazowej 100 jednostek/ml.

Licznik podania dawki wskazuje ilość jednostek niezależnie od stężenia. Podczas zmiany stężenia leku nie należy przeliczać dawek.

Elastyczność czasu podawania dawki

W przypadkach, kiedy podanie leku o tej samej porze nie jest możliwe, insulina degludec umożliwia elastyczne podejście do czasu podawania insuliny. Zawsze należy zapewnić co najmniej 8-godzinną przerwę pomiędzy wstrzyknięciami.

Pacjentom, którzy zapomnieli o przyjęciu dawki, zaleca się jak najszybsze jej przyjęcie, a następnie powrót do ustalonego harmonogramu podawania dawki.

Dawka inicjująca

Pacjenci z cukrzycą typu 2

Zalecana początkowa dawka dobową wynosi 10 jednostek, po czym dawki dostosowywane indywidualnie.

Pacjenci z cukrzycą typu 1

Insulina degludec powinna być stosowana raz na dobę jednocześnie z insuliną posiłkową i wymaga indywidualnego dostosowania.

Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów łączniczych

W czasie zmiany stosowanego rodzaju insuliny i kilka tygodni po zmianie zaleca się dokładne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Może zaistnieć konieczność dostosowania dawek i czasu podawania równocześnie stosowanych szybko i krótko działających produktów insulinowych lub innego uzupełniającego leczenia przeciwcukrzycowego.

Pacjenci z cukrzycą typu 2

Pacjenci z cukrzycą typu 2 zmieniający leczenie z insuliny bazowej, insuliny w schemacie basal-bolus lub mieszanek insulin na insulinę degludec mogą przeliczyć jednostki jeden do jednego, na podstawie poprzedniej dawki insuliny bazowej następnie dostosowując ją do indywidualnych potrzeb.

Pacjenci z cukrzycą typu 1

U większości pacjentów z cukrzycą typu 1 zmieniających leczenie z insuliny bazowej na insulinę degludec można przeliczyć jednostki jeden do jednego na podstawie poprzedniej dawki insuliny bazowej następnie dostosowując ją do indywidualnych potrzeb. U pacjentów z cukrzycą typu 1 zmieniających leczenie z insuliny bazowej podawanej dwa razy na dobę lub z HbA1c < 8,0% w czasie zmiany leczenia, dawka insuliny degludec powinna zostać dostosowana indywidualnie. Należy rozważyć zmniejszanie dawki na podstawie indywidualnej odpowiedzi glikemicznej.

Stosowanie insuliny degludec w skojarzeniu z agonistami receptora GLP-1 u pacjentów z cukrzycą typu 2

W przypadku dodawania insuliny degludec do leczenia agonistami receptora GLP-1 zalecana początkowa dawka dobową wynosi 10 jednostek, po czym dawki dostosowywane są indywidualnie.

W przypadku dodawania agonisty receptora GLP-1 do leczenia insuliną degludec zaleca się zmniejszenie dawki insuliny degludec o 20% w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie.

Tab. 6. Dawkowanie insuliny degludec (Tresiba®) w szczególnych grupach pacjentów.

| Grupa pacjentów | Dawkowanie |
|---|--|
| Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat) | Insulina degludec może być stosowana u pacjentów w podeszłym wieku. Zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki insuliny do indywidualnych potrzeb. |
| Zaburzenia czynności nerek i wątroby | Insulina degludec może być stosowana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby. Zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki insuliny do indywidualnych potrzeb. |
| Dzieci i młodzież | Insulina degludec może być stosowana u młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia. Podczas zmiany leczenia z insuliny bazowej na insulinę degludec należy rozważyć zmniejszenie dawki insuliny bazowej i bolusowej, w zależności od indywidualnych potrzeb, w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii. |

Sposób podawania

Insulinę degludec należy podawać tylko podskórnie.

Insuliny degludec nie wolno:

- podawać dożylnie, gdyż może to spowodować ciężką hipoglikemię,
- podawać domięśniowo, gdyż może to wpłynąć na wchłanianie,
- stosować w pompach insulino wych.

Insulinę degludec należy podawać podskórnym wykonując wstrzyknięcie w udo, ramię lub powtórki jamy brzusznej. W celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii, miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru.

Insulina degludec dostępna jest w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu (FlexTouch®) przeznaczonym do stosowania z igłami do wstrzykiwań NovoFine® lub NovoTwist®. Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz 100 jednostek/ml dostarcza 1 - 80 jednostek z dokładnością do 1 jednostki.

Insulina degludec dostępna jest również we wkładzie (Penfill®) przeznaczony jest do stosowania z systemami podawania insuliny firmy Novo Nordisk i igłami do wstrzykiwań NovoFine® lub NovoTwist®.

3.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hipoglikemia

Pominięcie posiłku lub nieplanowany duży wysiłek fizyczny mogą prowadzić do hipoglikemii. Hipoglikemia może wystąpić, jeśli dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę.

U dzieci należy ostrożnie dostosowywać dawki insuliny (szczególnie w schemacie baza-bolus) do spożywanych posiłków i aktywności fizycznej, w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii. U pacjentów, u których kontrola glikemii znacznie poprawiła się (np. w wyniku intensywnej insulinoterapii), mogą zmieniać się typowe dla nich objawy zapowiadające hipoglikemię, o czym muszą zostać poinformowani. U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować.

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

Tak, jak w przypadku innych insulin bazo wych, przedłużone działanie insuliny degludec może opóźnić ustąpienie hipoglikemii.

Hiperglikemia

W przypadku ciężkiej hiperglikemii zaleca się podawanie szybko działającej insuliny.

Nieodpowiednie dawkowanie i (lub) przerwanie leczenia u pacjentów wymagających podawania insuliny może prowadzić do hiperglikemii i ewentualnie do cukrzycowej kwasicy ketonowej. Ponadto, choroby współistniejące, zwłaszcza zakażenia, mogą doprowadzić do hiperglikemii i zwiększenia zapotrzebowania na insulinę.

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

Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych

Zmiana typu, rodzaju lub wytwórcy insuliny musi odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza i może spowodować konieczność zmiany dawki.

Stosowanie pioglitazonu w skojarzeniu z insulinowymi produktami leczniczymi

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

Zaburzenia narządu wzroku

Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z czasowym nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy powolna poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

Unikanie błędów w leczeniu

W celu uniknięcia pomylenia dwóch stężeń insuliny degludec, jak również innych produktów insulinowych, pacjenci muszą zostać poinformowani o konieczności sprawdzania etykiety insuliny przed każdym wstrzyknięciem.

Pacjenci muszą sprawdzić nastawione jednostki na liczniku dawki wstrzykiwacza. Aby pacjenci mogli samodzielnie wstrzykiwać lek, muszą być w stanie samodzielnie odczytać licznik dawki na wstrzykiwaczu. Pacjenci niewidomi lub niedowidzący muszą być poinformowani o konieczności uzyskania pomocy osoby dobrze widzącej, przeskolonej w zakresie posługiwania się wstrzykiwaczem insuliny.

Przeciwciała skierowane przeciwko insulinie

Podawanie insuliny może spowodować powstanie przeciwciał skierowanych przeciwko insulinie. W rzadkich przypadkach obecność takich przeciwciał może wymagać

dostosowania dawki insuliny w celu zmniejszenia skłonności do występowania hiperglikemii lub hipoglikemii.

3.1.6 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiele produktów leczniczych ma wpływ na metabolizm glukozy.

Zapotrzebowanie na insulinę mogą zmniejszać następujące leki:

- doustne leki przeciwukrzycowe,
- agoniści receptora GLP-1,
- inhibitory monoaminooksydazy (IMAO),
- leki blokujące receptory beta-adrenergiczne,
- inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE),
- salicylany,
- steroidy anaboliczne,
- sulfonamidy.

Zapotrzebowanie na insulinę mogą zwiększać następujące leki:

- doustne środki antykoncepcyjne,
- leki tiazydowe,
- glikokortykosteroidy,
- hormony tarczycy,
- leki sympatykomimetyczne,
- hormon wzrostu,
- danazol.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Oktreotyd i lanreotyd mogą zarówno zmniejszać jak i zwiększać zapotrzebowanie na insulinę.

Alkohol może nasilać lub zmniejszać hipoglikemizujące działanie insuliny.

3.1.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia jest hipoglikemia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych z badań klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z klasyfikacją uktadów i narządów MedDRA. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10$

000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 7. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia insuliną degludec (Tresiba®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego.

| Klasyfikacja układów i narządów | Działanie niepożądane | Częstość |
|---|---------------------------------|----------------|
| Zaburzenia układu immunologicznego | nadwrażliwość | rzadko |
| | pokrzywka | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | hipoglikemia | bardzo często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | lipodystrofia | niezbyt często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | reakcje w miejscu wstrzyknięcia | często |
| | obrzęk obrzękowy | niezbyt często |

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia układu immunologicznego

Produkty insulino we mogą powodować reakcje uczuleniowe. Natychmiastowe reakcje uczuleniowe na samą insulinę lub substancje pomocnicze mogą stanowić zagrożenie życia.

Po zastosowaniu insuliny degludec rzadko występowała nadwrażliwość (objawiająca się obrzękiem języka i warg, biegunką, nudnościami, uczuciem zmęczenia i swędzeniem) oraz pokrzywka.

Hipoglikemia

Hipoglikemia może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet do śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, zmęczenie, pobudzenie nerwowe lub drżenia, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, zaburzenia koncentracji, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca.

Lipodystrofia

Lipodystrofia (w tym lipo hipertrofia, lipoatrofia) może wystąpić w miejscu wstrzyknięcia. Ciągła zmiana miejsca w obrębie danego obszaru wstrzyknięć może zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich reakcji.

Reakcja w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwiak, ból, krwawienie, rumień, guzki, obrzęk, przebarwienia, świąd, uczucie ciepła i zgrubienie w miejscu wstrzyknięcia) pojawiały się u pacjentów leczonych insuliną degludec. Reakcje te są zwykle łagodne i przemijające oraz ustępują zazwyczaj w czasie trwania leczenia.

Dzieci i młodzież

W celu badania właściwości farmakokinetycznych insulinę degludec stosowano u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność insuliny degludec zostały wykazane w długoterminowym badaniu, przeprowadzonym wśród dzieci w wieku powyżej 1 roku życia do poniżej 18 lat. Częstość, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych wśród dzieci nie wykazują różnic w stosunku do doświadczenia wynikającego ze stosowania produktu w populacji ogólnej.

Inna szczególna grupa pacjentów

Na podstawie informacji pochodzących z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

3.1.8 Przedawkowanie

Nie można dokładnie określić dawki insuliny prowadzącej do przedawkowania. Hipoglikemia może rozwijać się stopniowo, jeśli podano zbyt dużą dawkę insuliny w stosunku do zapotrzebowania pacjenta.

- Łagodna hipoglikemia może być leczona doustnym podaniem glukozy lub innych produktów zawierających cukier. Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą zawsze mieli przy sobie produkty zawierające glukozę.
- Ciężka hipoglikemia, kiedy pacjent nie jest w stanie sam sobie pomóc, może być leczona glukagonem (0,5 do 1 mg) podanym domięśniowo lub podskórnym przez osobę przeszkoloną lub glukozą podaną dożylnie przez pracownika służby zdrowia. Glukozę należy podać dożylnie w przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się w ciągu 10 do 15 minut po podaniu glukagonu. Po odzyskaniu przytomności przez pacjenta zaleca się doustne podanie węglowodanów, aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii.

4 Komparatory

Niniejszy rozdział przedstawia charakterystykę komparatorów dla insuliny degludec, uwzględnionych w przeglądzie systematycznym i dalszych analizach HTA, wraz z uzasadnieniem ich wyboru.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [25].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną,
- najtańszą,
- najskuteczniejszą,
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim [1].”

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [8] insulina degludec wskazana jest w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1 roku życia. Obecnie w Polsce w leczeniu cukrzycy dostępnych jest kilka grup leków, w tym insuliny i doustne leki przeciwcukrzycowe (m.in. metformina, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory DPP-4, analogi GLP-1), z których wiele objętych jest refundacją. Mając na uwadze pozycję insuliny we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych klinicznych (patrz rozdz. 2.1.1.1) jako leków, które nie są alternatywą dla leków doustnych, a wyłącznie kolejnym etapem leczenia (m.in. od etapu 3 w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego dla cukrzycy typu 2), w niniejszej analizie nie rozważano doustnych leków przeciwcukrzycowych jako technologii alternatywnych.

Insulina degludec jest insuliną bazową przeznaczoną do podskórnego podawania raz na dobę. Wśród innych insulin bazowych dostępnych w Polsce dla diabetyków (i refundowanych) są zarówno analogi insulin długo działających (insulina detemir oraz insulina glargine), jak i insulina ludzka izofanowa NPH. Ponadto, refundowane są insuliny ludzkie o krótkim działaniu oraz mieszanki insulinowe.

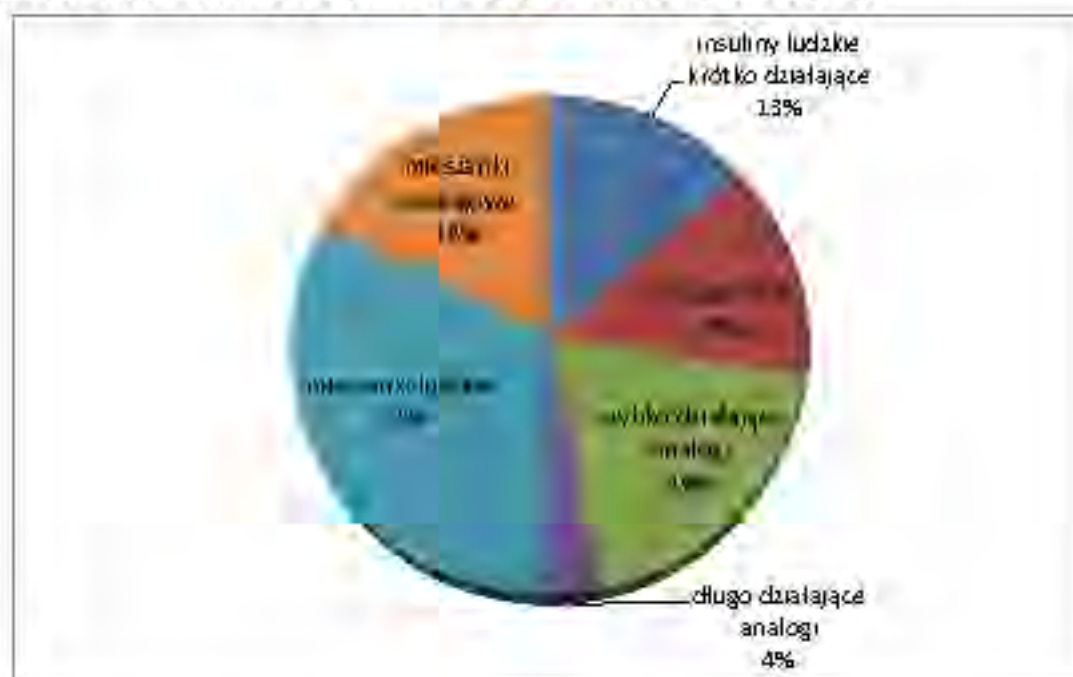
Wyróżnia się następujące mieszanki insulinowe (insuliny złożone, dwufazowe):

- mieszanki szybko działającego analogu insuliny z zawiesiną protaminową tego analogu (co powoduje wydłużenie czasu jego działania);

- mieszanki krótko działających insulin ludzkich z ludzką insuliną izofanową (NPH, ang. *neutral protamin Hagedorn*) o pośrednim czasie działania [14].

Spśród wszystkich dostępnych i objętych refundacją insulin, najczęściej stosowane są mieszanki insulin - ok. 49% całkowitej sprzedaży insulin za okres ostatnich 12 miesięcy, dla których dostępne są dane NFZ (Narodowego Funduszu Zdrowia), tj. od września 2014 r. do listopada 2015 r.: 32% mieszanki ludzkie i 18% mieszanki analogowe. [21]. Często stosowane są również preparaty insuliny NPH - ok. 14% całkowitej sprzedaży insulin. Sprzedaż szybko działających analogów insulin wyniosła w analizowanym okresie ok. 19%, a krótko działających insulin ludzkich 13%, jednak są to preparaty, które podaje się pacjentowi, aby obniżyć wzrastający po posiłku poziom cukru we krwi. Sprzedaż długo działających analogów w insuliny, do których należy również insulina degludec stanowiła w ciągu roku ok. 4% całkowitej sprzedaży preparatów insuliny.

Ryc. 6 Analiza procentowa sprzedaży różnych preparatów insulinowych w Polsce na podstawie danych NFZ – od stycznia 2015 r. do listopada 2015 r. [21].



W niniejszej analizie przy wyborze komparatorów kierowano się istniejącą praktyką, tym sposobem podstępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię oraz wytycznymi dotyczącymi leczenia cukrzycy.

Cukrzyca typu 1

Zgodnie z wytycznymi PTD 2015 u chorych na cukrzycę typu 1 insulinoterapia jest jedynym sposobem leczenia. Rekomendowany model stanowi intensywna insulinoterapia przy zastosowaniu wielokrotnych wstrzyknień lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny. Algorytm wielokrotnych wstrzyknień obejmują insuliny

krótkodziałającą lub analog szybko działający przed posiłkami; oraz insulinę o przedłużonym działaniu izofanową (NPH) lub długodziałający analog insuliny w celu zapewnienia stałego, podstawowego stężenia insuliny przed snem i/lub w godzinach porannych. Tym samym mieszanki insulinowe nie są wymieniane jako zasadnicza opcja leczenia w cukrzycy typu 1.

Podobnie wg wytycznych NICE 2015 pierwszą linią leczenia cukrzycy typu 1 stanowi terapia insulinowa w schemacie basal-bolus (nie zalecane jest np. podawanie dwa razy dziennie mieszanek insulinowych, samej insuliny bazowej lub samych insulin w bolusach).

Mając na uwadze typy insulin, które są uznane przez PTD jako bazowe, komparatorami dla insuliny degludec są:

- insulina izofanowa NPH (insulina bazowa);
- insuliny długo działające (insulina bazowa; insulina detemir oraz insulina glargine), które zgodnie z ograniczeniami refundacyjnymi mogą być stosowane u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia z cukrzycą typu 1.

W zebranych wytycznych w leczeniu cukrzycy typu 1 wymieniane są jednak przede wszystkim analogi długo działające - insulina detemir i glargine. Preparaty te otrzymały pozytywne rekomendacje AOTMiT i są refundowane w cukrzycy w ograniczonych wskazaniach w ramach grupy limitowej „14.3, Hormony trzustki - długo działające analogi insuliny”.

Nie wydaje się, aby wprowadzenie kolejnego długo działającego analogu insuliny wpłynęło w sposób znaczący na rynek insulin krótko działających lub insulin o pośrednim czasie działania, ponieważ powyższe typy insulin stosowane są w różnych kontekstach klinicznych.

Mając na uwadze fakt, że obecnie refundowane są dwa długo działające analogi insuliny, należy oczekiwać, że w praktyce medycznej przede wszystkim one mogą zostać zastąpione przez ocenianą technologię. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT długo działające analogi insuliny, pomimo tego, że stanowią najrzadziej stosowany typ insulin w Polsce, są potencjalnym komparatorem dla insuliny degludec.

Z danych sprzedażowych NFZ wynika, że od września 2014r. do listopada 2015r. ok. 75% sprzedawanych długo działających preparatów insulinowych stanowiły preparaty insuliny glargine. Z tego powodu stanowi ona główny komparator („istniejącą praktyką”) dla insuliny degludec [21].

Wytyczne PTD nie wskazują mieszanek insulinowych jako opcji intensywnej insulinoterapii, co dodatkowo potwierdzają dane z pilotażowego projektu Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce (lata 2006-2009; N=7 606, w tym 15,0% pacjentów z cukrzycą typu 1). Wynika z niego, że większość pacjentów z cukrzycą typu 1 stosuje insuliny bazowe tj. insuliny NPH (53,6% pacjentów) lub długo działające analogi insuliny (24,6% pacjentów). Zdecydowanie mniej pacjentów stosuje mieszanki insulin ludzkich (10,1% pacjentów) lub mieszanki analogów insuliny (8,8% pacjentów) [55]. W

związku z powyższym, mieszanki insulinowe nie stanowią odpowiedniego komparatora dla insuliny degludec we wskazaniu: cukrzyca typu 1.

Podsumowując, jako odpowiednie komparatory dla insuliny degludec wybrano: insulinę glargine, insulinę detemir, insulinę NPH oraz placebo (na potrzeby analizy bezpieczeństwa).

Cukrzyca typu 2

Zgodnie z zaleceniami PTD 2015 insulinoterapia prosta (z zastosowaniem insuliny bazowej) stanowi 3 etap leczenia cukrzycy. Mieszanki insulinowe wprowadzane są do 4 etapu leczenia (jako insulinoterapia złożona). Mając zatem na uwadze typy insulin, które są uznane przez PTD jako bazowe, komparatorami dla insuliny degludec są:

- insulina izofanowa NPH (insulina bazowa) - w przypadku niepowodzenia terapii doustnej rozpoczyna leczenie insuliną bazową;
- insuliny długo działające (insulina bazowa; insulina detemir oraz insulina glargine), które zgodnie z ograniczeniami refundacyjnymi mogą być stosowane u pacjentów z cukrzycą typ 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

Zgodnie z danymi NFZ mieszanki insulinowe są najczęściej stosowanymi insulinami w Polsce [21]. Z danych uzyskanych w pilotażowym projekcie Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce (lata 2006-2009; N=7 606, w tym 80,9% pacjentów z cukrzycą typu 2) wynika także, że mieszanki insulinowe stanowią najczęściej stosowane insuliny w analizowanym wskazaniu. Mieszanki insulinowe przyjmowało ok. 37,9% pacjentów z cukrzycą typu 2 (21,6% pacjentów przyjmowało mieszanki insulin ludzkich, a 16,3% mieszanki analogów insulin) [55].

Mając na uwadze duży udział mieszanek insulinowych w całkowitej sprzedaży insulin oraz ich miejsce w wytycznych, nie można wykluczyć, że stosowanie insuliny degludec będzie alternatywą dla chorych, u których jest rozważane przejście na mieszanki insulinowe (włączenie leczenia insuliną degludec będzie odsuwać w czasie intensyfikację leczenia). Tym samym przyjęto, że w cukrzycy typu 2 odpowiedni komparator stanowią również mieszanki insulinowe - mieszanki insulin ludzkich i mieszanki analogów insulin.

Wprowadzenie długodziałającego analogu insuliny nie będzie w sposób znaczący wpływać na rynek insulin krótko- lub szybko działających, stąd nie będą one stanowiły zasadniczego komparatora dla insuliny degludec, ponieważ te grupy insulin podawane są w różnych kontekstach klinicznych.

Co więcej, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych:

[Redacted text block]

w cukrzycy typu 2 (tj. bez ograniczeń do wcześniejszego leczenia) jedynie niewielki odsetek chorych leczonych obecnie insuliną (LAA/NPH/MIX) w schemacie z insuliną bolus} będzie skłonnych zamienić dotychczasowe leczenie na insulinę degludec w skojarzeniu z insuliną bolus (por. tabela poniżej). Stąd w niniejszym raporcie analizowano przede wszystkim pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących insulinę bazową w połączeniu z doustną terapią przeciwcukrzycową (ang. *basal supported oral therapy*, BOT). Pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujący połączenie insuliny bazowej i insuliny bolus (ang. *basal-bolus therapy*, BB) analizowani są w ramach analizy dodatkowej.

Tab. B. Odsetek pacjentów, który będzie skłonny zamienić dotychczasowe leczenie na insulinę degludec w cukrzycy typu 2 wg opinii ekspertów klinicznych (zakładając brak ograniczeń finansowych).

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

Podsumowując, jako główne komparatory dla insuliny degludec w cukrzycy typu 2 wybrano: insulinę glargine, insulinę detemir, insulinę NPH, mieszanki insulinowe w połączeniu z doustną terapią przeciwcukrzycową. Za komparatory dodatkowe uznano leczenie insuliną (LAA/NPH/MIX) w schemacie z bolusem. Dodatkowo, na potrzeby rozszerzonej analizy bezpieczeństwa jako komparator przyjęto stosowanie placebo (tj. nie wykluczano badań w których chorzy kontynuowali dotychczasowe leczenie).

Populacja pediatryczna

Aktualnie u dzieci i młodzieży od 6. roku życia z cukrzycą refundowane są długo działające analogi insuliny ludzkiej (insulina glargine i insulina detemir). Nie mniej należy podkreślić, że u pacjentów z cukrzycą typu 1 do ukończenia 26. roku życia refundowane są zestawy infuzyjne do osobistej pompy insulinowej z insuliną szybko działającą, stąd wydaje się, że wśród dzieci i młodzieży z T1DM, leczenie insuliną degludec nie będzie stanowiło alternatywy terapeutycznej.

Podsumowanie wyboru komparatorów

Podsumowując, za odpowiednie komparatory dla insuliny degludec w leczeniu cukrzycy typu 1 przyjęto insulinę NPH oraz insuliny długo działające, a w cukrzycy typu 2 dodatkowo mieszanki insulinowe - zestawienie komparatorów przedstawiono w poniższej tabeli.

Na podstawie opinii ekspertów przyjęto, że głównym komparatorem dla insuliny degludec w cukrzycy typu 2 będzie stosowanie insuliny w połączeniu z doustną terapią przeciwcukrzycową.

Tab. 9. Zestawienie komparatorów dla insuliny degludec (Tresiba®).

| Typ cukrzycy | NPH | LAA | MIX |
|-----------------|-----|-----|-----|
| Cukrzyca typu 1 | tak | tak | nie |
| Cukrzyca typu 2 | tak | tak | tak |

NPH – ludzkie insuliny izofanowe (ang. *Neutral Protamine Hagedorn*) LAA – długo działające analogi insuliny (ang. *long-acting insulin*), MIX – mieszanki insulinowe.

4.1 Długo działające analogi insuliny

4.1.1 Lantus® (insulina glargine)

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące insuliny glargine. Dane dotyczące analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Lantus® [6].

Tab. 10. Charakterystyka produktu leczniczego Lantus®.

| | |
|---|---|
| Nazwa międzynarodowa (INN) | insulin glargine |
| Dypatentowane nazwy handlowe | Lantus® |
| Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC) | Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, produkty długo działające (A10AEO4). |
| Postać | Roztwór do wstrzykiwań. |
| Dawka | 1 ml zawiera 100 jednostek insuliny glargine * (co odpowiada 3,64 mg). |
| Data dopuszczenia do obrotu w UE | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 czerwca 2000 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 lutego 2015 |
| Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej | EU/1/00/134/001-037 |
| Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Niemcy |
| * Insulina glargine jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach <i>Escherichia coli</i> | |

4.1.1.1 Mechanizm działania

Insulina glargine jest analogiem insuliny ludzkiej o słabej rozpuszczalności w obojętnym pH. Rozpuszcza się całkowicie w kwaśnym pH roztworu do wstrzykiwań produktu Lantus® (pH 4). Po wstrzyknięciu do tkanki podskórnej kwaśny roztwór jest neutralizowany, powstaje mikroprecypitat, z którego uwalniane w sposób ciągły małe ilości insuliny glargine umożliwiają utrzymanie na stałym poziomie przewidywalnego stężenia leku z przedłużonym czasem działania.

4.1.1.2 Zarejestrowane wskazania

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

4.1.1.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Dawkowanie

Lantus® zawiera insulinę glargine, analog insuliny o przedłużonym czasie działania. Produkt przeznaczony jest do stosowania raz na dobę o dowolnej, ale zawsze o tej samej porze. Dawkowanie produktu Lantus® (dawkę oraz porę stosowania) należy ustalić indywidualnie. U pacjentów z cukrzycą typu 2 lek można stosować również w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Moc produktu jest wyrażona w jednostkach.

Jednostki te odnoszą się do produktu leczniczego Lantus® i nie są tym samym co jednostki międzynarodowe lub jednostki wyrażające moc innych analogów w insuliny.

Tab. 11. Dawkowanie insuliny glargine (Lantus®) w szczególnych grupach pacjentów.

| Grupa pacjentów | Dawkowanie |
|---------------------------------------|--|
| Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) | U osób w podeszłym wieku postępujące pogorszenie czynności nerek może prowadzić do zmniejszenia zapotrzebowania na insulinę. |
| Zaburzenia czynności nerek | U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone wskutek wolniejszego metabolizmu insuliny. |
| Zaburzenia czynności wątroby | U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone z powodu zmniejszonego procesu glikoneogenezy oraz z powodu zaburzeń metabolizmu insuliny. |
| Dzieci i młodzież | Bezpieczeństwa stosowania i skuteczność produktu Lantus® została wykazana dla młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych. Dawkowanie (dawkę oraz porę stosowania) należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta. Lantus® nie był badany u dzieci w wieku poniżej 2 lat. |

Zmiana innych produktów insuliny na produkt Lantus®

Po zmianie schematu dawkowania z zastosowaniem insuliny o pośrednim czasie działania lub insuliny o długim czasie działania na schemat z użyciem produktu leczniczego Lantus® może być konieczna zmiana dawki insuliny bazalnej oraz towarzyszącego leczenia przeciwcukrzycowego (dawka i czas podawania dodatkowych insulin zwykłych lub szybko działających analogów insuliny albo zmiana dawki doustnych leków przeciwcukrzycowych).

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w nocy lub we wczesnych godzinach rannych, u pacjentów, u których następuje zamiana dotychczasowego schematu leczenia insuliną z insuliny izofanowej (NPH) dwa razy na dobę na schemat stosowania produktu leczniczego Lantus® raz na dobę należy zmniejszyć do tychczasową dawkę dobową insuliny bazalnej o około 20-30 % w ciągu pierwszych tygodni leczenia.

Produkt leczniczy Lantus® oraz produkt leczniczy Toujeo® (insulina glargine 300 jednostek/ml) nie są biorównoważne i nie są bezpośrednio wymienne. U pacjentów, u których następuje zamiana schematu dawkowania z zastosowaniem insuliny bazalnej, ze schematu z użyciem insuliny glargine 300 jednostek/ml raz na dobę na schemat z użyciem produktu leczniczego Lantus® raz na dobę, należy zmniejszyć dawkę o około 20%. Ma to na celu zmniejszenie ryzyka hipoglikemii.

Podczas pierwszych tygodni po zamianie, zmniejszenie dawki insuliny bazalnej powinno być wyrównane, przynajmniej częściowo, przez zwiększenie dawki insuliny podawanej bezpośrednio przed posiłkiem. Po tym okresie należy indywidualnie ustalić schemat leczenia.

Zaleca się ścisłe kontrolowanie parametrów metabolicznych w okresie zmiany leku oraz przez pierwsze tygodnie stosowania nowego schematu leczenia.

W miarę poprawy parametrów metabolicznych i zwiększonej wrażliwości na insulinę może być konieczna dalsza korekta dawkowania. Weryfikacja dawki insuliny może okazać się także niezbędna w przypadku zmiany masy ciała pacjenta, jego trybu życia,

zmiany pory stosowania insuliny lub wystąpienia innych okoliczności, które mogą mieć wpływ na częstość występowania hipoglikemii lub hiperglikemii.

U pacjentów, którzy otrzymywali duże dawki insuliny ze względu na występowanie przeciwciał przeciw insulinie ludzkiej, po zastosowaniu produktu leczniczego Lantus® może nastąpić poprawa reakcji na insulinę.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Lantus® podaje się podskórnie. Nie należy podawać produktu leczniczego Lantus® dożylnie, gdyż przedłużone działanie produktu zależy od podania go do tkanki podskórnej. Dożylne wstrzyknięcie produktu leczniczego Lantus® może spowodować wystąpienie ciężkiej hipoglikemii.

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic dotyczących stężenia insuliny lub glukozy w surowicy krwi po wstrzyknięciu produktu podskórnie w powłoki brzuszne, mięsień naramienny lub udo. Kolejne miejsca wstrzyknięcia należy zmieniać w obrębie określonego pola wstrzykiwania produktu.

Produktu leczniczego Lantus® nie wolno mieszać z innymi produktami insuliny ani rozcieńczać. Mieszanie lub rozcieńczanie może spowodować zmianę profilu działania produktu, ponadto mieszanie insulin może spowodować wytrącanie się osadu.

4.1.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.1.1.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Lantus® nie jest lekiem z wyboru do leczenia kwasicy ketonowej. W takich przypadkach należy podawać dożylnie zwykłą (ang. *regular*) insulinę ludzką.

W przypadku niezadowalającej kontroli glikemii lub jeżeli u pacjenta występuje skłonność do hiper- lub hipoglikemii, należy najpierw sprawdzić, czy pacjent przestrzega zaleconego schematu leczenia, gdzie i w jaki sposób wstrzykiwany jest produkt, a także uwzględnić inne, istotne dla skuteczności leczenia czynniki, zanim rozważy się weryfikację dawki insuliny.

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

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

Hipoglikemia

Czas występowania hipoglikemii zależy od profilu działania stosowanych insulin i może ulec zmianie po weryfikacji schematu leczenia. Ze względu na bardziej stabilny profil insulinemii podczas stosowania produktu leczniczego Lantus®, można się spodziewać ograniczenia występowania hipoglikemii w godzinach nocnych, ale częstszego występowania hipoglikemii we wczesnych godzinach rannych.

Sz szczególnie wnikliwą obserwacją oraz monitorowanie glikemii zaleca się u pacjentów, u których wystąpienie hipoglikemii może mieć szczególne znaczenie kliniczne (chorzy z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych i chorobą naczyniową mózgu - zagrożenie komplikacjami kardiologicznymi lub mózgowymi spowodowanymi hipoglikemią), jak również u pacjentów z retinopatią proliferacyjną, szczególnie jeśli nie stosowano u nich fotokoagulacji (ryzyko przejściowej utraty wzroku związanej z hipoglikemią).

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

- u których uzyskano lepszą kontrolę glikemii,
- u których hipoglikemia rozwija się stopniowo,
- w podeszłym wieku,
- u których nastąpiła zamiana insuliny zwierzęcej na insulinę ludzką,
- u których występuje neuropatia układu autonomicznego,
- z wieloletnią cukrzycą,
- z zaburzeniami psychicznymi,
- stosujących jednocześnie inne leki o podobnym działaniu.

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

Wydłużone działanie podanej podskórnie insuliny glargine może opóźniać ustąpienie hipoglikemii.

Prawidłowe lub obniżone wartości stężenia hemoglobiny glikowanej wskazywać mogą na możliwość występowania (zwłaszcza w porze nocnej) nawracającej, nierozpoznanej hipoglikemii.

Przestrzeganie przez pacjenta zaleceń dotyczących dawki leku oraz diety, właściwe podawanie insuliny oraz obserwacja objawów początkowych hipoglikemii mają podstawowe znaczenie dla zmniejszenia ryzyka jej wystąpienia. Czynniki zwiększające zagrożenie wystąpienia hipoglikemii wymagają prowadzenia szczególnie ścisłej kontroli metabolicznej cukrzycy i mogą powodować konieczność skorygowania stosowanej dawki insuliny. Do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia hipoglikemii należą:

- zmiana miejsca wstrzykiwania leku,
- poprawa wrażliwości na insulinę (np. usunięcie czynników wywołujących stres),

- inny niż zwykle, intensywniejszy lub dłuższy wysięk fizyczny,
- współistniejące inne choroby lub objawy chorobowe (np. wymioty, biegunka),
- nieprzestrzeganie zasad dotyczących przyjmowania posiłków,
- opuszczenie posiłku,
- spożycie alkoholu,
- niektóre niewyrównane zaburzenia endokrynologiczne (np. niedoczynność tarczycy, niedoczynność przedniego płata przysadki mózgowej, niewydolność kory nadnerczy),
- jednoczesne stosowanie niektórych innych leków.

Współistniejące choroby

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

Błędy związane ze stosowaniem insuliny

Odnotowano przypadki błędnego zastosowania insuliny, w szczególności insuliny krótko działających, które zostały przypadkowo podane, zamiast insuliny glargine. Należy zawsze sprawdzić etykietę insuliny przed wykonaniem każdego wstrzyknięcia, w celu uniknięcia pomyłek w stosowaniu insuliny glargine i innych insuliny.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Lantus® z pioglitazonem

Zgłaszano przypadki wystąpienia niewydolności serca, w czasie stosowania pioglitazonu w skojarzeniu z insuliną, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności serca. Należy o tym pamiętać, przed jednoczesnym zastosowaniem insuliny Lantus® z pioglitazonem. W przypadku jednoczesnego stosowania insuliny Lantus® z pioglitazonem, pacjenci powinni być obserwowani w celu wykrycia objawów niewydolności serca, przyrostu masy ciała i obrzęków. W przypadku wystąpienia objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego, należy przerwać podawanie pioglitazonu.

4.1.1.6 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiele substancji ma wpływ na metabolizm glukozy. Ich przyjmowanie może wymagać zmiany dawki insuliny glargine.

Do substancji, które mogą nasilać działanie hipoglikemizujące insuliny (zmniejszyć stężenie glukozy we krwi) i tym samym zwiększać możliwość wystąpienia hipoglikemii należą:

- doustne leki przeciwcukrzycowe,
- inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE),
- dyzopiramid,
- fibraty,
- fluoksetyna,
- inhibitory monoaminooksydazy (IMAO),
- pentoksyfilina,
- propoksyfen,
- salicylany,
- sulfonamidy.

Do substancji, które mogą zmniejszać działanie hipoglikemizujące insuliny należą:

- kortykosteroidy,
- danazol,
- diazoksyd,
- leki moczopędne,
- glukagon,
- izoniazyd,
- estrogeny i progestageny,
- pochodne fenotiazyny,
- somatropina,
- leki sympatykomimetyczne (np. adrenalina, salbutamol, terbutalina),
- hormony tarczycy,
- atypowe leki przeciwpsychotyczne (np. klozapina, olanzapina),
- inhibitory proteazy.

Leki beta-adrenolityczne, klonidyna, sole litu lub alkohol mogą zarówno nasilać, jak i osłabiać działanie hipoglikemizujące insuliny. Pentamidyna spowodować może hipoglikemię, po której niekiedy może nastąpić hiperglikemia.

Pod wpływem leków sympatykolitycznych, takich jak leki beta-adrenolityczne, klonidyna, guanetydyna i rezerpina wyrównawcze reakcje adrenergiczne mogą być zmniejszone lub mogą wcale nie wystąpić.

4.1.1.7 Działania niepożądane

Hipoglikemia (bardzo często) jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym w leczeniu insuliną, może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane opisane w badaniach klinicznych zostały podane według klasyfikacji układów narządowych i według częstości występowania

(bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$; bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$).

Tab. 12. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia insuliną glargine (Lantus®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego.

| Klasyfikacja układów i narządów | Działanie niepożądane | Częstość |
|---|---|--------------------------|
| Zaburzenia układu immunologicznego | reakcje alergiczne | rzadko |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | hipoglikemia | bardzo często |
| Zaburzenia układu nerwowego | zaburzenia smaku | bardzo rzadko |
| Zaburzenia oka | zaburzenia widzenia retinopatia | rzadko |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | lipohypertrofia lipatrofia | często niezbyt często |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | bóle mięśniowe | bardzo rzadko |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | odczyn w miejscu wstrzyknięcia obrzęki | często rzadko |

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Ciężka hipoglikemia, zwłaszcza nawracająca, może prowadzić do ciężkich uszkodzeń neurologicznych. Długotrwała ciężka hipoglikemia może stanowić zagrożenie życia. U wielu pacjentów objawy podmiotowe i przedmiotowe neuroglikopenii są poprzedzone przez objawy wyrównawcze ze strony układu adrenergicznego. Na ogół im większe i szybsze jest obniżenie stężenia glukozy we krwi, tym objawy te są bardziej zaznaczone.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości typu wczesnego na insulinę występują rzadko. Tego typu reakcjom na insulinę (w tym na insulinę glargine) lub na substancje pomocnicze mogą towarzyszyć np.: uogólnione reakcje skórne, obrzęk naczyń ruchomy, skurcz oskrzeli, hipotonia oraz wstrząs i mogą stanowić one zagrożenie dla życia.

Stosowanie insuliny może być przyczyną powstawania przeciwciał przeciwko insulinie. Występowanie przeciwciał o krzyżowej reakcji w stosunku do insuliny ludzkiej oraz insuliny glargine obserwowano w badaniach klinicznych z tą samą częstością w grupach pacjentów otrzymujących insulinę NPH, jak i u pacjentów otrzymujących insulinę glargine. W rzadkich przypadkach obecność przeciwciał stwarza konieczność zmiany dawki insuliny w celu zmniejszenia tendencji do występowania hiperglikemii lub hipoglikemii.

Zaburzenia oka

Znaczne zmiany stężenia glukozy we krwi mogą powodować przemijające zaburzenia widzenia, spowodowane zmianami turgoru oraz wskaźnika refrakcji soczewki. Długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko progresji retinopatii cukrzycowej. Jednakże intensyfikacja leczenia insuliną z nagłą poprawą kontroli glikemii może wiązać się z przemijającym nasileniem retinopatii cukrzycowej. U pacjentów z

retinopatią proliferacyjną, szczególnie u osób nie leczonych metodą fotokoagulacji, ciężka hipoglikemia może stać się przyczyną przemijającej ślepoty.

Zaburzenia skóry i okarki podskórnej

Podobnie jak w przypadku stosowania innych rodzajów insuliny, może wystąpić lipodystrofia w miejscu wstrzyknięcia, która opóźnia miejscowe wchłanianie insuliny. Ciągłe zmiany miejsca wstrzykiwań w ramach określonego obszaru mogą zapobiec lub zmniejszyć występowanie takich reakcji.

Zaburzenia ogólna i stany w miejscu podania

W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić: zaczerwienienie, ból, świąd, pokrzywka, obrzęki lub stan zapalny. Większość odczynów w miejscu wstrzyknięcia produktów insuliny ustępuje zwykle w ciągu kilku dni lub kilku tygodni. Insulina może powodować rzadko zatrzymanie sodu w organizmie i obrzęki, szczególnie gdy wcześniej występujące zaburzenia metaboliczne zostały wyrównane intensywną insulino terapią.

Dzieci i młodzież

W większości przypadków profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży (w wieku ≤ 18 lat) jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych. Raporty dotyczące działań niepożądanych, otrzymywane podczas stałego nadzoru nad monitorowaniem bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu leku do obrotu, zawierają doniesienia o stosunkowo częstszym występowaniu zmian w miejscu wstrzyknięcia (ból w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia) i zaburzeń skóry (wysypka, pokrzywka) u dzieci i młodzieży (w wieku ≤ 18 lat) w porównaniu z dorosłymi. Brak wyników badań bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci poniżej 2 lat.

4.1.1.8 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie insuliny może prowadzić do ciężkiej hipoglikemii, niekiedy długotrwałej i zagrażającej życiu.

Postępowanie w przedawkowaniu

Łagodne objawy hipoglikemii można leczyć podając doustnie węglowodany. Może zajść konieczność zmiany dawki, schematu przyjmowania posiłków lub aktywności fizycznej.

W ciężkiej hipoglikemii ze śpiączką, drgawkami lub zaburzeniami neurologicznymi należy podać domięśniowo lub podskórnie glukagon lub dożylnie stężony roztwór glukozy. Pacjent powinien być obserwowany i otrzymać posiłek zawierający węglowodany, ponieważ hipoglikemia może nawrócić, mimo oczywistej poprawy klinicznej.

4.1.2 Levemir® (insulina detemir)

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące insuliny detemir. Dane dotyczące analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Levemir® [7].

Tab. 13. Charakterystyka produktu leczniczego Levemir®.

| | |
|--|---|
| Nazwa międzynarodowa (INN) | insulin detemir |
| Dypatentowane nazwy handlowe | Levemir® |
| Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC) | Leki stosowane w cukrzycy: Insuliny i analogi insuliny do wstrzykiwań, długo działające (A10AE05). |
| Postać | Roztwór do wstrzykiwań we wkładzie Penfil® i Flex Pen® |
| Dawka | 1 ml roztworu zawiera 100 j insuliny detemir* (równoważnie 14,2 mg) |
| Data dopuszczenia do obrotu w UE | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 czerwca 2004 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 kwietnia 2009 |
| Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej | EU/1/04/278/001-016 |
| Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Nova Nordisk A/S Nova A.Đ. DK-2880 Bagsvaerd Dania |
| * Insulina detemir jest otrzymywana w wyniku rekombinacji DNA z wykorzystaniem drożdży <i>Saccharomyces cerevisiae</i> . | |

4.1.2.1 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.

4.1.2.2 Zarejestrowane wskazania

Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia.

4.1.2.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Dawkowanie

Sila 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 i (lub) agonistami GLP-1. W skojarzeniu z

doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub po dodaniu do leczenia agonistami receptora GLP-1, u dorosłych, 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.

Podczas dołączania agonisty receptora GLP-1 do leczenia produktem Levemir® zalecane jest zmniejszanie dawki produktu leczniczego Levemir® o 20%, w celu obniżenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Następnie, dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Na podstawie wyników badań, zalecany jest następujący schemat dostosowywania dawki dla dorosłych pacjentów z cukrzycą (Tab. 14).

Tab. 14. Schemat dostosowywania dawki insuliny detemir (Levemir®) dla dorosłych pacjentów z cukrzycą.

| Średnie SMPG * przed śniadaniem | Zmiana dawki produktu Levemir® |
|---------------------------------------|--------------------------------|
| > 10,0 mmol/l (180 mg/dl) | + 3 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 mg/dl) | - 4 j |

* SMPG - samodzielny pomiar stężenia glukozy w osoczu [ang. Self-Monitored Plasma Glucose]

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.

Tab. 15. Dawkowanie insuliny detemir (Levemir®) w szczególnych grupach pacjentów.

| Grupa pacjentów | Dawkowanie |
|---------------------------------------|---|
| 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 | Levemir® może być stosowany u młodzieży i u dzieci powyżej 1. roku życia. U dzieci i młodzieży zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki produktu Levemir® do indywidualnych potrzeb. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Levemir® u dzieci poniżej 1. roku życia nie zostało ustalone. |

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 doustnych leków przeciwcukrzycowych lub stosowanych krótko/szybkodziałających insulinowych produktów leczniczych).

Sposób podawania

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®. FlexPen® jest fabrycznie napętlnionym wstrzykiwaczem przeznaczony do stosowania z jednorazowymi igłami NovoFine® lub NovoTwist® o długości do 8 mm.

4.1.2.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.1.2.5 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 w 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. U dzieci, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (szczególnie podczas stosowania leczenia w schemacie baza-bolus) należy zachować uwagę w doborze dawek insuliny, dostosowując je do przyjmowanych posiłków i wykonywanego wysiłku fizycznego. Hipoglikemia może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę. W przypadku wystąpienia hipoglikemii lub podejrzenia wystąpienia hipoglikemii nie należy podawać produktu Levemir®. Po ustabilizowaniu stężenia glukozy we krwi pacjenta należy rozważyć dostosowanie dawki. U pacjentów, u których kontrola glikemii znacznie poprawiła się, np. w wyniku intensywnej insulinoterapii, 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 insulinoowymi 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.

- 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.

4.1.2.6 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,
- agoniści receptora GLP-1,
- inhibitory monoamino oksydazy (IMAO),
- leki blokujące receptory beta-adrenergiczne,
- inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE),
- salicylany,
- steroidy anaboliczne,
- sulfonamidy.

Zapotrzebowanie pacjentów na insulinę mogą zwiększać następujące produkty:

- doustne środki antykoncepcyjne,
- leki tiazydowe,
- glikokortykosteroidy,
- hormony tarczycy,
- sympatykomimetyki,
- hormon wzrostu,
- 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.

4.1.2.7 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów stosujących Levemir® spowodowane są głównie działaniem farmakologicznym insuliny. Szacuje się, że całkowity odsetek leczonych pacjentów, u których można spodziewać się działań niepożądanych wynosi 12%.

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia jest hipoglikemia. Z badań klinicznych wynika, że ciężka hipoglikemia, zdefiniowana jako stan wymagający interwencji osób trzecich, zdarza się w przybliżeniu u 6% pacjentów leczonych produktem Levemir®.

W trakcie leczenia produktem Levemir® obserwuje się zwiększenie częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu z ludzką insuliną. Do reakcji tych zalicza się ból, zaczerwienienie, pokrzywkę, stan zapalny, zasinienie, obrzęk oraz świąd w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia najczęściej są łagodne i przemijające, tj. ustępują podczas dalszego leczenia, w ciągu kilku dni lub tygodni.

Na początku leczenia insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji i obrzęk, reakcje te są zwykle przemijające. Szybka poprawa kontroli glikemii może być związana ze stanem określanym jako ostra neuropatia bólowa, która zwykle przemija. Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych z badań klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z częstością według MedDRA i klasyfikacją układowo-narządową. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tab. 16. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia insuliną detemir (Levemir®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego.

| Klasyfikacja układów i narządów | Działanie niepożądane | Częstość |
|---|----------------------------------|----------------|
| Zaburzenia układu immunologicznego | reakcje uczuleniowe | niezbyt często |
| | reakcje potencjalnie uczuleniowe | |
| | pokrzywka | |
| | wysypka | |
| | wykwity skórne | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | reakcje anafilaktyczne | bardzo rzadko |
| | hipoglikemia | bardzo często |
| Zaburzenia układu nerwowego | neuropatia obwodowa | rzadko |
| Zaburzenia oka | zaburzenia refrakcji | niezbyt często |
| | retinopatia cukrzycowa | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | lipodystrofia | niezbyt często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | reakcje w miejscu wstrzyknięcia | często |
| | o brzęk | niezbyt często |

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcja uczuleniowa, reakcja potencjalnie uczuleniowa, pokrzywka, wysypka, wykwity skórne

Reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe, pokrzywka, wysypka i wykwity skórne występują niezbyt często, gdy Levemir® jest stosowany w schemacie basal-bolus. Jednakże, kiedy jest stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, w trzech badaniach klinicznych wykazano, że występowały często (zaobserwowano 2,2% reakcji uczuleniowych i reakcji potencjalnie uczuleniowych).

Reakcja anafilaktyczna

Wystąpienie uogólnionej reakcji nadwrażliwości (włączając uogólnioną wysypkę skórą, swędzenie, poty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, o brzęk naczynioworuchowy, trudności w oddychaniu, kołatanie serca i spadek ciśnienia krwi) jest bardzo rzadkie, ale może być potencjalnym zagrożeniem życia.

Hipoglikemia

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym. Może ona wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, zmęczenie, pobudzenie nerwowe lub drżenia, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, zaburzenia koncentracji, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca.

Lipodystrofia

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) może wystąpić w miejscu wstrzyknięcia. Zmiana miejsca każdego wstrzyknięcia w obrębie obszaru wstrzyknięć może pomóc zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich reakcji.

Dzieci i młodzież

W oparciu o informacje uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzące z badań klinicznych, częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

Inne szczególne grupy pacjentów

W oparciu o informacje uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzące z badań klinicznych, częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

4.1.2.8 Przedawkowanie

Nie można dokładnie określić dawki insuliny prowadzącej do przedawkowania. Jedną z przyczyn hipoglikemii może być zbyt duża dawka insuliny w stosunku do zapotrzebowania pacjenta:

- łagodna hipoglikemia może być leczona doustnym podaniem glukozy lub produktów zawierających cukier. Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą zawsze mieli przy sobie produkty zawierające cukier;
- ciężka hipoglikemia, kiedy pacjent traci przytomność, może być leczona glukagonem (0,5 do 1,0 mg) podanym domięśniowo lub podskórnie przez osobę przeszkoloną lub glukozą podaną dożylnie przez osobę wykonującą zawód medyczny. Glukozę należy podać dożylnie w przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się w ciągu 10 do 15 min po podaniu glukagonu. Po odzyskaniu przytomności przez pacjenta zaleca się doustne podanie węglowodanów, aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii.

4.2 Insulina NPH

Przykładowy preparat insuliny NPH wybrano na podstawie danych sprzedażowych NFZ z okresu od stycznia 2015 r. do listopada 2015 r. Najczęściej stosowanym preparatem był Insulatard® Penfill® (zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml ; ok. 9 % całkowitej sprzedaży insulin) i na jego podstawie przedstawiono charakterystykę mieszanek insulino wych [21].

4.2.1 Insulatard® Penfill® (insulina isophan)

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące insuliny izofanowej. Dane dotyczące analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Insulatard® Penfill® [47].

Tab. 17. Charakterystyka produktu leczniczego Insulatard® Penfill®.

| | |
|---|--|
| Nazwa międzynarodowa (INN) | insulin isophan |
| Dopatentowane nazwy handlowe | Insulatard® Penfill® |
| Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC) | Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi do wstrzykiwań, o pośrednim czasie działania, insulina (ludzka) (A10A C01) |
| Postać | Zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie Penfill®. |
| Dawka | 1 ml zawiesiny zawiera 100 j.m insuliny ludzkiej*, izofanowej (NPH) (odpowiadające 3,5 mg). 1 wkład zawiera 3 ml odpowiadające 300 j.m. |
| Data dopuszczenia do obrotu w Polsce | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 października 2002 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2007 |
| Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej | EU/1/02/233/005-007 |
| Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Nova Nordisk A/S Nova ADE DK-2880 Bagsvaerd Dania |
| * *Insulina ludzka otrzymywana jest w Saccharomyces cerevisiae. | |

4.2.1.1 Mechanizm działania

Działanie insuliny polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi w wyniku utatwienia wychwytu glukozy w komórkach mięśni i tkanki tłuszczowej, gdzie insulina wiąże się z odpowiednimi receptorami. Działanie hipoglikemizujące insuliny wynika także z jednoczesnego hamowania uwalniania glukozy z wątroby.

Insulatard® jest insuliną o stopniowo narastającym działaniu i długodziałającą. Początek działania występuje w ciągu 1 ½ godziny, działanie maksymalne występuje między 4 a 12 godziną, a całkowity czas działania wynosi około 24 godzin.

4.2.1.2 Zarejestrowane wskazania

Leczenie cukrzycy.

4.2.1.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Dawkowanie

Sila działania insuliny ludzkiej jest wyrażana w jednostkach międzynarodowych (j.m.).

Dawkowanie produktu Insulatard® jest indywidualne i określone według zapotrzebowania pacjenta. 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 bazowa insulina - wieczorne i (lub) poranne wstrzyknięcie - z insulinami szybko działającymi podawanymi z posiłkami. W celu optymalnej kontroli glikemii należy monitorować stężenie glukozy we krwi.

Indywidualne zapotrzebowanie na insulinę wynosi zwykle od 0,3 do 1,0 j.m./kg mc./dobę. Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w przypadku wystąpienia chorób współistniejących.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku \geq 65 lat)

Produkt Insulatard® może być stosowany u pacjentów w podeszłym wieku. Tak, jak w przypadku wszystkich produktów insulinowych, u pacjentów w podeszłym wieku zaleca się szczególnie staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz indywidualne dostosowanie dawki insuliny.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby mogą zmniejszyć zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. Tak, jak w przypadku wszystkich produktów insulinowych, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zaleca się szczególnie staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz indywidualne dostosowanie dawki insuliny.

Dzieci i młodzież

Produkt Insulatard® może być stosowany u dzieci i młodzieży.

Zmiana stosowanych rodzajów produktów insulinowych

Podczas zmiany z produktów insulinowych o pośrednim lub długim czasie działania, może być konieczne dostosowanie dawki i czasu podania produktu Insulatard®. W czasie zmiany stosowanego rodzaju insuliny i kilka tygodni po zmianie zaleca się dokładne monitorowanie stężenia glukozy we krwi.

Sposób podawania

Insulatard® jest insuliną ludzką o stopniowo narastającym działaniu i długo działającą.

Produkt Insulatard® jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w udo, w tkankę podskórną brzucha, okolicę pośladka lub okolicę ramienia. Nigdy nie podawać zawieszin insuliny dożylnie.

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. W celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii, miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru. Podskórne wstrzyknięcie insuliny w udo powoduje wolniejsze i mniej zmienne wchłanianie niż w przypadku wstrzyknięć w inne miejsca. Tak, jak w przypadku wszystkich produktów insulinowych, czas działania może różnić się w zależności od dawki, miejsca wstrzyknięcia, przepływu krwi, temperatury i aktywności fizycznej pacjenta.

Nie stosować zawieszin insuliny w pompach insulinowych.

Podawania za pomocą systemu podawania insuliny

Insulatard® Penfill® przeznaczony jest do stosowania z systemami podawania insuliny firmy Novo Nordisk i igłami NovoFine® lub NovoTwist®.

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

4.2.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.2.1.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed podróżą do innej strefy czasowej pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, 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: zwiększone 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 może prowadzić do hipoglikemii. Hipoglikemia może wystąpić, jeśli dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku

do zapotrzebowania na insulinę. Nie wolno wstrzykiwać produktu Insulatard® w przypadku wystąpienia hipoglikemii lub jej podejrzenia. Po ustabilizowaniu stężenia glukozy we krwi może być konieczne dostosowanie dawki insuliny.

U pacjentów, u których stężenie glukozy we krwi zmniejszyło się, np. w wyniku intensywnego leczenia cukrzycy, może dojść do zmiany wczesnych objawów hipoglikemii, o czym powinni zostać poinformowani. U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować. Równocześnie występujące choroby, zwłaszcza zakażenia i stany gorączkowe zwykle zwiększają zapotrzebowanie na insulinę. Współistniejące choroby nerek, wątroby lub mające wpływ na nadnercza, przysadkę mózgową lub tarczycę mogą spowodować potrzebę zmiany dawki insuliny.

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

Zmiana stosowanych rodzajów produktów insulinowych.

Zmiana typu lub rodzaju insuliny powinna odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Zmiany stężenia, rodzaju (wytwórca), typu, pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka lub analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody wytwarzania (rekombinowane DNA lub insulina zwierzęca) mogą spowodować konieczność zmiany dawki. Pacjenci zmieniający leczenie z innej insuliny na Insulatard® mogą wymagać większej liczby wstrzyknięć na dobę lub zmiany dawki w porównaniu z dotychczas przyjmowanymi produktami insulinowymi. Jeśli dostosowanie dawki jest konieczne, może to nastąpić podczas podania pierwszej dawki lub w ciągu pierwszych kilku tygodni lub miesięcy leczenia.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Tak, jak w przypadku leczenia innymi insulinami obserwuje się reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które mogą objawiać się bólem, zaczerwienieniem, pokrzywką, stanem zapalnym, zasinieniem, obrzękiem i świądem. Zmiany miejsc wstrzyknięć w obrębie jednego obszaru mogą zmniejszyć ryzyko takich reakcji. Reakcje zwykle ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni. W rzadkich przypadkach reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą wymagać przerwania leczenia produktem Insulatard®.

4.2.1.6 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiele produktów leczniczych ma wpływ na metabolizm glukozy.

Następujące leki mogą zmniejszać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę: doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO), leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), salicylany, steroidy anaboliczne i sulfonamidy.

Następujące leki mogą zwiększać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę: doustne leki antykoncepcyjne, leki tiazydowe, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, sympatykomimetyki, hormon wzrostu i danazol.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii. Oktreotyd i lanreotyd mogą zarówno zmniejszać jak i zwiększać zapotrzebowanie na insulinę.

Alkohol może nasilać lub zmniejszać hipoglikemizujące działanie insuliny.

4.2.1.7 Działania niepożądane

Hipoglikemia jest najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia. Częstość występowania hipoglikemii zmienia się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i stopnia kontroli glikemii.

Na początku leczenia insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji, obrzęk i miejscowa reakcja uczuleniowa (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i świąd w miejscu wstrzyknięcia). Reakcje te są zwykle przemijające. Szybka poprawa kontroli glikemii może być związana ze stanem określanym jako ostra neuropatia bólowa, która zwykle przemija. Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy powolna poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych w badaniach klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z częstością MedDRA (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities) i klasyfikacją układowo-narządową. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tab. 1B. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia insuliną izofanową (Insulatard®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego.

| Klasyfikacja układów i narządów | Działanie niepożądane | Częstość |
|---|--------------------------------|----------------|
| Zaburzenia układu immunologicznego | pokrzywka, wysypka | niezbyt często |
| | reakcje anafilaktyczne | bardzo rzadko |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | hipoglikemia | bardzo często |
| Zaburzenia układu nerwowego | neuropatia obwodowa | bardzo rzadko |
| Zaburzenia oka | zaburzenia refrakcji | bardzo rzadko |
| | retinopatia cukrzycowa | niezbyt często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | lipodystrofia | niezbyt często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | odczyn w miejscu wstrzyknięcia | niezbyt często |
| | obrzęk | niezbyt często |

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcja anafilaktyczna:

Wystąpienie uogólnionej reakcji nadwrażliwości (w tym uogólniona wysypka skórna, świąd, poty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obrzęk naczynioruchowy, trudności w oddychaniu, kotłowanie serca i spadek ciśnienia krwi) jest bardzo rzadkie, lecz może stanowić zagrożenie życia.

Hipoglikemia:

Hipoglikemia jest najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym i może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna biała skóra, zmęczenie, po budzeniu nerwowe lub drżenia, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, zaburzenie koncentracji, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kotłowanie serca.

W badaniach klinicznych częstość występowania hipoglikemii zmieniała się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i stopnia kontroli glikemii.

Lipodystrofia:

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) może wystąpić w miejscu wstrzyknięcia. Ciągła zmiana miejsca wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru może zmniejszyć ryzyko takich reakcji.

Dzieci i młodzież

Na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzących z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

Inne szczególne grupy pacjentów

Na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzących z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

4.2.1.8 Przedawkowanie

Nie można dokładnie określić dawki insuliny prowadzącej do hipoglikemii. Hipoglikemia może rozwijać się stopniowo, jeśli podano zbyt dużą dawkę w stosunku do zapotrzebowania pacjenta:

- łagodna hipoglikemia może być leczona doustnym podaniem glukozy lub produktów zawierających cukier. Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą zawsze mieli przy sobie produkty zawierające cukier;
- ciężka hipoglikemia, kiedy pacjent traci przytomność, może być leczona glukagonem (od 0,5 mg do 1,0 mg) podanym domięśniowo lub podskórnie przez osobę przeszkoloną lub glukozą podaną dożylnie przez wyszkolony personel medyczny. Glukozę należy podać dożylnie w przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się w ciągu od 10 do 15 min po podaniu glukagonu. Po odzyskaniu przytomności przez pacjenta zaleca się doustne podanie węglowodanów, aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii.

4.3 Mieszanki insulinowe

Przykładowy preparat mieszanek insulinowych wybrano na podstawie danych sprzedażowych NFZ z okresu od stycznia 2015 r. do listopada 2015 r. Najczęściej stosowanym preparatem był NovoMix 30® Penfill®, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml (ok. 10% catkowitej sprzedaży insulin) i na jego podstawie przedstawiono charakterystykę mieszanek insulinowych [21].

4.3.1 NovoMix 30® Penfill®

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące insuliny aspart. Dane dotyczące analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Novomix 30® Penfill® [45].

Tab. 19. Charakterystyka produktu leczniczego NovoMix 30® Penfill®.

| | |
|---|---|
| Nazwa międzynarodowa (INN) | insulin aspart |
| Dopłatowane nazwy handlowe | Novo Mix 30® Penfill® |
| Grupa farmakoterapeutyczna (ood, AT C) | Leki stosowane w cukrzycy: insuliny i analogi do wstrzykiwań, o pośrednim czasie działania w skojarzeniu z szybko działającymi (A10AD05). |
| Postać | Roztwór do wstrzykiwań we wkładzie Penfill® |
| Dawka | 1 ml zawiesziny zawiera 100 j. rozpuszczalnej insuliny aspart [*] /insuliny aspart [*] krystalizowanej z protaminą w stosunku 30/70 (odpowiadające 3,5 mg). 1 wkład zawiera 3 ml odpowiadające 300 j. |
| Data dopuszczenia do obrotu w Polsce | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 sierpnia 2000 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 lipca 2010 |
| Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej | EU/1/00/142/004; EU/1/00/142/005. |
| Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsvaerd Dania |
| [*] Insulina aspart otrzymywana jest w wyniku rekombinacji DNA <i>Saccharomyces cerevisiae</i> . | |

4.3.1.1 Mechanizm działania

Działanie insuliny aspart, polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi, występuje gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych utatwiając wychwyt glukozy i hamując jednocześnie uwalnianie glukozy z wątroby.

NovoMix 30® jest dwufazową insuliną zawierającą 30% rozpuszczalnej insuliny aspart. Wykazuje ona szybszy początek działania w porównaniu do rozpuszczalnej insuliny ludzkiej, dlatego też może być podawana w bezpośrednim związku z posiłkiem (do 10 minut przed lub po posiłku). Faza krystaliczna (70%) zawiera insulinę aspart krystalizowaną z protaminą, której profil działania jest podobny do insuliny ludzkiej NPH.

Po podaniu podskórnym insuliny aspart, początek działania następuje w ciągu od 10 do 20 minut po wstrzyknięciu. Maksymalne działanie występuje między 1. a 4. godziną po wstrzyknięciu. Całkowity czas działania wynosi do 24 godzin.

4.3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Leczenie cukrzycy u dorosłych (wszystkie preparaty) oraz młodzieży i dzieci w wieku od 10 lat i powyżej.

4.3.1.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Dawkowanie

Sila działania analogów insulin, w tym insuliny aspart wyrażana jest w jednostkach (j.), natomiast siła działania insulin ludzkich wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.).

Dawkowanie NovoMix 30[®] jest indywidualne i określone zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. W celu optymalnej kontroli glikemii należy monitorować stężenie glukozy we krwi i dostosować dawkę insuliny.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 NovoMix 30[®] może być stosowany w monoterapii. NovoMix 30[®] może być także stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, jeśli stężenie glukozy we krwi u pacjentów jest niewystarczająco kontrolowane podczas stosowania samych doustnych preparatów przeciwcukrzycowych. U pacjentów z cukrzycą typu 2, zalecana dawka początkowa NovoMix 30[®] to 6 j. w porze śniadania i 6 j. w porze kolacji (posiłku wieczornego). Leczenie preparatem NovoMix 30[®] może być także rozpoczynane od jednej dawki na dobę - 12 j. w porze kolacji (posiłku wieczornego). Jeżeli NovoMix 30[®] jest stosowany raz na dobę, dawki większe od 30 j. zaleca się podzielić na dwie równe części i zastosować dwa wstrzyknięcia - w porze śniadania i kolacji. Jeśli dwa wstrzyknięcia na dobę produktu NovoMix 30[®] będą powodowały nawracające hipoglikemie w ciągu dnia, dawkę poranną można rozdzielić na dwie równe części podawane w porze śniadania i w porze obiadu (dawkowanie trzy razy na dobę).

Zalecenia, dotyczące dostosowania dawki

Tab. 20. Zalecenia, dotyczące dostosowania dawki insuliny aspart (NovoMix 30[®]) w zależności od stężenia glukozy przed posiłkiem.

| | | |
|------------------|-----------------|--------|
| < 4,4 mmol/l | < 80 mg/dl | - 2 j. |
| 4,4 – 6,1 mmol/l | 80 – 110 mg/dl | 0 |
| 6,2 – 7,8 mmol/l | 111 – 140 mg/dl | + 2 j. |
| 7,9 – 10 mmol/l | 141 – 180 mg/dl | + 4 j. |
| > 10 mmol/l | > 180 mg/dl | + 6 j. |

Pod uwagę powinno być brane najmniejsze stężenie glukozy przed posiłkiem, mierzone w ciągu ostatnich trzech dni. Dawka nie powinna być zwiększana, jeśli w ciągu tych dni wystąpiła hipoglikemia. Dawka może być zmieniana raz w tygodniu, aż do osiągnięcia oczekiwanego HbA1c. Glikemia przed posiłkiem powinna być podstawą oceny dostosowania dawki poprzedzającej posiłek.

U pacjentów z cukrzycą typu 1 indywidualne zapotrzebowanie dobowe na insulinę, wynosi zwykle pomiędzy 0,5 a 1 j./kg/dobę i może być w pełni lub częściowo pokryte dzięki zastosowaniu produktu NovoMix 30®.

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

Sposób podawania

Novomix 30® podaje się tylko podskórnie. Produktu Novomix 30® nie wolno podawać dożylnie, gdyż może to spowodować ciężką hipoglikemię. Należy unikać podania domięśniowego. Novomix 30® nie może być stosowany w pompach insulinowych.

Novomix 30® charakteryzuje się szybszym początkiem działania niż dwufazowa insulina ludzka i powinien być podawany bezpośrednio przed posiłkiem. W razie potrzeby, Novomix 30® może być podany wkrótce po posiłku.

Novomix 30® jest przeznaczony do stosowania z systemami podawania insuliny firmy Novo Nordisk i igłami NovoFine® lub NovoTwist®.

Do opakowania produktu Novomix 30® Penfill® dołączona jest ulotka ze szczegółową instrukcją użytkowania, do której należy się stosować.

Novomix 30® podaje się podskórnie w udo lub w okolicę brzucha. Można także, jeśli jest to wygodne, podawać insulinę w okolicę pośladka lub ramienia. Miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru. Nie badano wpływu zmiany miejsca wstrzyknięcia na szybkość wchłaniania produktu NovoMix 30®. Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, czas działania może różnić się w zależności od dawki, miejsca wstrzyknięcia, przepływu krwi, temperatury i stopnia aktywności fizycznej pacjenta.

4.3.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.1.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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 i 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.

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

Hipoglikemia

Ominięcie posiłku lub nieplanowany, duży wysiłek fizyczny może prowadzić do hipoglikemii.

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

W porównaniu do dwufazowej insuliny ludzkiej, produkt NovoMix 30® zdecydowanie bardziej zmniejsza stężenie glukozy we krwi w ciągu 6 godzin po wstrzyknięciu. Działanie to może być złagodzone poprzez indywidualne dostosowanie dawki i (lub) spożycie pokarmu.

U pacjentów, u których kontrola glikemii znacznie poprawiła się, np. w wyniku intensywnej insulinoterapii, mogą zmienić się zwykłe dla nich objawy zapowiadające hipoglikemię o czym powinni zostać poinformowani. U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować.

Ścisła kontrola glikemii może zwiększać ryzyko hipoglikemii, dlatego należy zachować szczególną ostrożność w przypadku zwiększania dawki.

Z uwagi na podawanie produktu NovoMix 30® w bezpośrednim związku z posiłkiem należy uwzględnić szybki początek działania u pacjentów, u których współistniejące choroby lub leczenie mogą spowalniać wchłanianie pokarmu.

Współistniejące choroby, zwłaszcza zakażenia i stany gorączkowe zwykle zwiększają zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. Współistniejące choroby nerek, wątroby lub choroby mające wpływ na nadnercza, przysadkę lub tarczycę mogą wymagać zmiany dawki 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 insuliny, rodzaju (wytwórca), typu, pochodzenia (zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody wytwarzania (rekombinowane DNA lub insulina zwierzęca), mogą spowodować zmianę dawki. Pacjenci zmieniający leczenie z innej insuliny na NovoMix 30® mogą wymagać większej liczby dziennych wstrzyknięć lub

zmiany dawki w porównaniu z dotychczas przyjmowanymi insulinami. Jeśli dostosowanie jest konieczne może to nastąpić podczas podania pierwszej dawki lub w ciągu pierwszych kilku 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, obrzęk i swędzenie. Ciągłe zmiany miejsc wstrzyknięć w obrębie jednego obszaru mogą zmniejszyć występowanie tych reakcji. Reakcje zwykle ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni. W rzadkich przypadkach reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą wymagać przerwania leczenia produktem NovoMix 30®.

Stosowanie insuliny NovoMix® 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 NovoMix®. Jeśli stosuje się leczenie skojarzone, pacjentów należy obserwować, czy nie pojawią się u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca, przyrost masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się objawów sercowych.

4.3.1.6 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 przeciw cukrzycowe,
- inhibitory monoamino oksydazy (IMAO),
- leki blokujące receptory beta-adrenergiczne,
- inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE),
- salicylany,
- steroidy anaboliczne,
- sulfonamidy.

Zapotrzebowanie pacjentów na insulinę mogą zwiększać następujące produkty:

- doustne leki antykoncepcyjne,
- leki tiazydowe, glikokortykosteroidy,
- hormony tarczycy, sympatykomimetyki,
- hormon wzrostu,
- danazol

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Zarówno oktreotyd jak i lanreotyd mogą zwiększać lub zmniejszać zapotrzebowanie na insulinę.

Alkohol może nasilać lub zmniejszać hipoglikemizujące działanie insuliny.

4.3.1.7 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów stosujących NovoMix® zależą głównie od dawki i są spowodowane działaniem farmakologicznym insuliny.

Hipoglikemia jest najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia. Częstość występowania hipoglikemii zmienia się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i poziomu kontroli glikemii. Na początku leczenia insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji, obrzęk i miejscowa reakcja (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie w miejscu wstrzyknięcia), reakcje te są zwykle przemijające. Szybka poprawa kontroli glikemii może być związana ze stanem określanym jako ostra neuropatia bólowa, która zwykle przemija. Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych w badaniach klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z częstością według MedDRA i klasyfikacją układowo-narządową. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); bardzo rzadko ($< 1/10.000$); nieznana (częstości nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tab. 21. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia insuliną aspart (NovoMix®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego.

| Klasyfikacja układów i narządów | Działanie niepożądane | Częstość |
|---|------------------------------------|----------------|
| Zaburzenia układu immunologicznego | pokrzywka, wysypka, wykwity skórne | niezbyt często |
| | reakcje anafilaktyczne | bardzo rzadko |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | miejscowa reakcja uczuleniowa | niezbyt często |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | hipoglikemia | bardzo często |
| Zaburzenia układu nerwowego | neuropatia obwodowa | rzadko |
| Zaburzenia oka | zaburzenia refrakcji | niezbyt często |
| | retinopatia cukrzycowa | niezbyt często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | lipodystrofia | niezbyt często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | obrzęki | niezbyt często |

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia:

Hipoglikemia jest najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym. Może ona wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, zmęczenie, pobudzenie nerwowe lub drżenia, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, upośledzenie koncentracji, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca.

W badaniach klinicznych częstość występowania hipoglikemii zmienia się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i poziomu kontroli glikemii. Podczas przeprowadzonych badań klinicznych, częstość występowania hipoglikemii nie różniła się między pacjentami stosującymi insulinę aspart a pacjentami stosującymi insulinę ludzką.

Rzekałcja anafilaktyczna:

Wystąpienie uogólnionej reakcji uczuleniowej (włączając w to uogólnioną wysypkę skórną, swędzenie, poty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obrzęk naczynioruchowy, trudności w oddychaniu, kołatanie serca i spadek ciśnienia krwi) jest bardzo rzadkie, ale może być potencjalnym zagrożeniem życia.

Lipodystrofia:

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) jest zgłaszana niezbyt często. Może wystąpić w miejscu wstrzyknięcia, dlatego jest zalecana zmiana miejsca wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru anatomicznego.

Dzieci i młodzież

W oparciu o informacje uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzące z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży nie wykazuje żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

4.3.1.8 Przedawkowanie

Nie można dokładnie określić dawki insuliny prowadzącej do hipoglikemii. Hipoglikemia może rozwijać się stopniowo, jeśli podano zbyt dużą dawkę w stosunku do zapotrzebowania pacjenta:

- łagodna hipoglikemia może być leczona doustnym podaniem glukozy lub produktów zawierających cukier. Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą zawsze mieli przy sobie produkty zawierające cukier;

- ciężka hipoglikemia, kiedy pacjent traci przytomność, może być leczona glukagonem (od 0,5 mg do 1 mg) podanym domięśniowo lub podskórnie przez osobę przeszkoloną, lub glukozą podaną dożylnie przez osobę wykonującą zawód medyczny. Glukozę należy podać dożylnie w przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się w ciągu od 10 do 15 minut po podaniu glukagonu. Po odzyskaniu przytomności przez pacjenta, zaleca się doustne podanie węglowodanów, aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii.

5 Oceniane punkty końcowe

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wersja 2.1, w analizie klinicznej należy oceniać efekty zdrowotne odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej [1]. Jak wspomniano wcześniej, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2015) celem leczenia cukrzycy jest uzyskanie wartości docelowych w zakresie: glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidogramu oraz masy ciała (por. rozdz. 2.9), przy jednoczesnym zmniejszaniu ryzyka występowania hipoglikemii. Oznaczanie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) jest niezbędnym elementem monitorowania leczenia cukrzycy i poziom HbA_{1c} ≤ 7% stanowi kryterium ogólne wyrównania gospodarki węglowodanowej według ww. zaleceń. W przypadku braku osiągnięcia kontroli stężenia glukozy we krwi na docelowym poziomie, intensyfikuje się leczenie. Odsetek HbA_{1c} odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie [23]. Wartości HbA_{1c} pozwalają zatem na ocenę skuteczności terapii, a na ich podstawie podejmowane są decyzje kliniczne dotyczące kontynuacji lub zmiany terapii przeciwcukrzycowej u chorego.

Zgodnie z wytycznymi ADA/EASD 2012 (akt 2015) , związek pomiędzy ryzykiem powikłań mikro- i makronaczyniowych a glikemią (mierzoną HbA_{1c}) jest udowodniony, tym samym utrzymanie odpowiedniego poziomu glikemii pozostaje głównym celem terapii [17].

Szczegółowa analiza danych z badania UKPDS wykazała, że istnieje zależność liniowa pomiędzy śmiertelnością ogólną, śmiertelnością spowodowaną cukrzycą oraz powikłaniami naczyniowymi cukrzycy a wartościami hemoglobiny glikowanej, glikemii oraz wielkością ciśnienia tętniczego [57]. U chorych z cukrzycą typu 2 hiperglikemia wptywa na ryzyko powikłań cukrzycowych. Każde zmniejszenie HbA_{1c} może zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań. Najniższe ryzyko obserwuje się u chorych z HbA_{1c} <6,0%.

W wyniku analizy *post hoc* badania UKPDS wykazano także, że redukcja HbA_{1c} o 1% wiąże się z:

- **redukcją śmiertelności ogólnej o 14%,**
- **śmiertelności związanej z cukrzycą o 21%,**
- **powikłań mikronaczyniowych o 37%,**
- **amputacji albo zgonów spowodowanych miażdżycą naczyń obwodowych o 43%,**
- **udarów o 12%,**
- **niewydolności krążenia o 16% [56].**

W ostatnich latach w badaniach dot. cukrzycy nasila się trend uwzględniania nie tylko „twardych” punktów końcowych (mierzonych m.in. poziomem HbA_{1c}), ale również innych, ważnych z perspektywy pacjenta, punktów związanych z samopoczuciem i bezpieczeństwem [30]. Zgodnie z wytycznymi NICE 2015 do monitorowania choroby

powinna zaliczać się m.in. ocena jakości życia oraz ocena wpływu leczenia cukrzycy na jakość życia pacjenta [22,39].

Rola indywidualizacji terapii podkreślana jest m.in. w polskich wytycznych PTD 2015. Istotne znaczenie ma również stopień ryzyka wystąpienia hipoglikemii oraz jej ewentualnych konsekwencji [23]. Zgodnie z wytycznymi PTD z 2015 r. hipoglikemia w niektórych sytuacjach (np. u chorych starszych lub pacjentów z chorobą niedokrwienną mięśnia sercowego) może stanowić bezpośrednie zagrożenie życia [23]. Stosowanie długo działających analogów insuliny (o wydłużonym czasie działania oraz bez wyraźnego szczytu aktywności) istotnie obniża ryzyko występowania hipoglikemii w porównaniu z innymi preparatami insulinowymi [65,66].

Dążenie do normalizacji masy ciała jest podstawowym celem nefarmakologicznego leczenia cukrzycy typu 2. Najczęściej stosowane leki przeciwcukrzycowe, (tj. pochodne sulfonylomocznika albo insulina) sprzyjają wzrostowi masy ciała, utrudniając uzyskanie optymalnej kontroli glikemii. Metaboliczne powiktania otyłości, wiążą się z istotnym ryzykiem rozwoju miażdżycy, choroby wieńcowej i zawału serca. Z tego powodu wybór terapii powinien uwzględniać prawdopodobny wpływ leczenia na masę ciała pacjenta.

Należy podkreślić, że obserwacja klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak np.: przeżycie całkowite czy odsetek wyleczeń, albo nie jest możliwe albo wymaga wieloletnich obserwacji, które wykluczałyby dostęp chorych do skutecznych terapii w tym okresie.

Ponieważ dostosowywanie dawki insuliny ma na celu osiągnięcie konkretnego celu klinicznego, porównania poszczególnych preparatów insulinowych bardzo często dokonuje się w badaniach typu *treat-to-target*. Badania te umożliwiają porównanie niezwiązanych nieglikemicznych efektów leczenia, np. częstości występowania hipoglikemii lub przyrostu masy ciała, przy tym samym poziomie kontroli glikemii [67].

Podsumowując, w ramach analizy skuteczności klinicznej należy uwzględnić m.in. następujące punkty końcowe:

- w zakresie skuteczności:
 - o zmiana HbA_{1c},
 - o odsetek pacjentów osiągających poziom HbA_{1c} < 7%,
 - o odsetek pacjentów osiągających poziom HbA_{1c} ≤ 6,5%,
 - o zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (FPG),
 - o dawka insuliny (bazowa, bolus) stosowana w badaniu,
- w zakresie bezpieczeństwa – **istotne klinicznie punkty końcowe**:
 - o zgony,
 - o poważne zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów, liczba zdarzeń),
 - o zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów, liczba zdarzeń),

- o przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
 - o epizody hipoglikemii (odsetek pacjentów, liczba zdarzeń),¹
 - o zmiana masy ciała,
- jakość życia (oraz satysfakcja z leczenia) – **istotny klinicznie punkt końcowy.**

¹ epizody hipoglikemii mogą być definiowane zarówno jako zdarzenie niepożądane (parametr oceny profilu bezpieczeństwa), jak również jako parametr oceny skuteczności leczenia.

6 Rekomendacje refundacyjne

Produkt leczniczy Tresiba® (insulina degludec) nie był do tej pory przedmiotem oceny Rady Przejrzystości AOTMiT. Przeszukano również strony internetowe innych agencji oceny technologii medycznych, w tym zrzeszonych w INAHTA. W wyniku wyszukiwania odnaleziono pięć rekomendacji refundacyjnych, w tym trzy negatywne i dwie pozytywne. Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych rekomendacji dla insuliny degludec przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 22. Rekomendacje refundacyjne dla insuliny degludec (Tresiba®), stan na 2016.02.25.

| Instrukcja, data | Rekomendacja | Komentarz |
|---|----------------|---|
| NCPE, 4 maja 2015 r. | Negatywna [58] | Według NCPE insulina degludec nie jest kosztowo-efektywna w porównaniu z insuliną glargine w leczeniu chorych z cukrzycą (dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1 r.ż.). |
| SMC, 10 kwietnia 2015 | Negatywna [27] | Wnioskodawca nie złożył dokumentacji. |
| AWMSG, 11 czerwca 2014 r. | Negatywna [3] | Wnioskodawca nie przedstawił wystarczająco silnych dowodów w analizie klinicznej i ekonomicznej. |
| HAS, 2 kwietnia 2014 | Pozytywna [12] | Refundacja produktu leczniczego Tresiba® u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. |
| Danish Health and Medicines Authority, 4 marca 2013 | Pozytywna [10] | - |
| IQWiG | Brak [52, 53] | Przeprowadzono analizę dodatkowych korzyści związanych ze stosowaniem insuliny degludec w porównaniu z dotychczasowym leczeniem. Stwierdzono, że nie można potwierdzić dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania analizowanego leku, ponieważ Wnioskodawca nie przedstawił wystarczająco silnych dowodów. |
| CADTH | Brak [48] | - |
| NICE | Brak [49] | - |
| NIHR | Brak [50] | - |
| SBU | Brak [51] | - |

7 Stanowiska AOTMiT w cukrzycy

W poniższej tabeli zebrano stanowiska wydane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w odniesieniu do leków stosowanych w leczeniu cukrzycy. Nie uwzględniono leczenia powikłań cukrzycy ani systemów monitorowania i diagnostyki.

Tab. 23. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy.

| Nr stanowiska i data wydania | Leki wskazanie | Stanowisko |
|---|--|---|
| Rekomendacja nr 29/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r. | <p>Komboglyze®, Saksagliptyna+Metforminy chlorowodorek, 2,5 mg + 1000 mg, 60 tabletek powlekanych oraz Komboglyze®, Saksagliptyna+Metforminy chlorowodorek, 2,5 mg + 850 mg, 60 tabletek powlekanych we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w dwulekowej terapii doustnej (kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach); • w trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika (kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach) | <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Komboglyze® w analizowanych wskazaniach.</p> <p>Na podstawie stanowiska Rady Przejrzystości brak jest dowodów naukowych dobrej jakości, które wskazywałyby na istotny klinicznie wpływ wnioskowanej technologii na pierwszorzędowe punkty końcowe w porównaniu do aktualnie refundowanych komparatorów, a ze względu na działanie immunosupresyjne niepewny staje się stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego. Wnioskodawca w analizach wykazał statystycznie istotną skuteczność wnioskowanej technologii w odniesieniu do zmiany masy ciała, jednakże wynik ten nie stanowi zmiany o znaczeniu istotnym klinicznie.</p> <p>Zarówno opłacalność terapii wykazana w 40-letnim horyzoncie czasowym może nie mieć potwierdzenia wręczystości płatnika publicznego z uwagi na ograniczenia modelu, jak i oszacowania wpływu na budżet płatnika przy proponowanych rozwiązaniach finansowych i efekcie zdrowotnym generowanym przez ocenianą terapię nie wskazują na zasadność refundacji Komboglyze® ze środków publicznych.</p> |
| Rekomendacja nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. | <p>Forxiga® (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych; kod EAN 5909990975884, we wskazaniu: Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika po | <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że brak skuteczności dapagliflozyny w omawianym wskazaniu w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych (tj. śmiertelność, występowanie powikłań sercowo-naczyniowych) i ograniczona skuteczność terapii w odniesieniu do</p> |

| Nr stanowiska i data wydania | Leki wskazanie | Stanowisko |
|---|--|--|
| | <p>niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m²;</p> <ul style="list-style-type: none"> • W skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m². | <p>drugorzędowych punktów końcowych (tj. poziom hemoglobiny glikowanej, poziom glikemii, zmiana masa ciała pacjentów) nie uzasadniają prognozowanego wpływu na budżet płatnika publicznego, z którym wiązałaby się refundacja wnioskowanej technologii. Za powyższym przemawia również fakt, że jedyne badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika do chwili obecnej nie zostało opublikowane w recenzowanych czasopiśmie naukowych w postaci pełnotekstowej, przez co wnioskowanie o efektywności klinicznej terapii na jego podstawie ma ograniczoną wiarygodność.</p> |
| <p>Rekomendacja nr 245/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</p> | <p>Trajenta® (linagliptyna) (EAN: 5909990896141) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii</p> | <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Trajenta® w analizowanym wskazaniu. Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, iż odnalezione dowody naukowe nie wskazują na przewagę linagliptyny lub przewaga ta jest niewielka nad dotychczas stosowanymi terapiami. Linagliptyna jest lekiem z grupy DPP-4 (inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4), stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 i o zbliżonej do nich skuteczności.</p> <p>Bardzo wysokie koszty terapii nie są uzasadnione istotną korzyścią kliniczną dla pacjenta. Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający.</p> |
| <p>Rekomendacja nr 4/2015 z dnia 16 stycznia 2015 r.</p> | <p>Metformax 500 (Metforminini hydrochloridum), tabletki, 500 mg, 60 szt.; Metformax 500 (Metforminini hydrochloridum), tabletki, 500 mg, 30 szt. we wskazaniu: nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia</p> | <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że wyniki dostępnych badań odnoszących się do skuteczności metforminy w dawce 500 mg w niewystarczający sposób wykazują efektywność kliniczną ocenianej substancji czynnej stosowanej u pacjentów z nieprawidłową tolerancją</p> |

| Nr stanowiska i data wydania | Leki wskazanie | Stanowisko |
|--|---|---|
| | glukozy we krwi | glukozy, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Niepewność oszacowań zawartych w analizie ekonomicznej jest zbyt duża, aby móc na ich podstawie wnioskować na temat efektywności kosztowej omawianej technologii medycznej. Brak dokładnych informacji dotyczących populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku obniża wiarygodność oszacowań wnioskodawcy i jest znacznie niższa od wyników oszacowań Agencji. Obecnie, niektóre produkty lecznicze, zawierające w swoim składzie metforminę w ramach zakresu wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją posiadają szersze wskazanie niż wnioskowane, a mianowicie: nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy). |
| <p>Rekomendacja nr 215/2014 z dnia 15 września 2014 r.</p> | <p>Levemir®, penfil®; 5x3 ml, EAN 5909990005741 we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2</p> | <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Levemir®, penfil®, 5x3 ml, EAN 5909990005741 we wskazaniu cukrzyca typu 2. Prezes Agencji rekomenduje kontynuację refundowania wnioskowanej interwencji w leczeniu cukrzycy typu 2, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64).</p> |
| <p>Rekomendacja nr 211/2014 z dnia 8 września 2014 r.</p> | <p>Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168; we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana:</p> | <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168; we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna</p> |

| Nr stanowiska i data wydania | Leki wskazanie | Stanowisko |
|--|---|--|
| | <p>1. w dwulekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m²;</p> <p>2. w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m².</p> | <p>może być zastosowana:</p> <p>1. w dwulekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m²;</p> <p>2. w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m².</p> |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 264/2014 i 265/2014 z dnia 8 września 2014 r.</p> | <p>Lantus (insulina glargina) (EAN: 5909990617555, 5909990895717) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2</p> | <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus (insulina glargina) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555 oraz Lantus (insulina glargina) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717, we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. Rada proponuje utrzymanie dotychczasowych wskazań do finansowania leku. Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości.</p> |
| <p>Rekomendacja nr 210/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p> | <p>Ristaben (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., EAN 5901549324730, we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ristaben (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., EAN 5901549324730, we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest</p> |

| Nr stanowiska i data wydania | Leki wskazanie | Stanowisko |
|---|---|--|
| <p>Rekomendacja nr 209/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p> | <p>powodu: otyłości przy BMI > 35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego u dokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzania wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p> <p>Ristfor (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56 tabl., EAN 5901549324532; we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego u dokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzania wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą</p> | <p>preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego u dokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzania wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat)</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ristfor (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56 tabl., EAN 5901549324532; we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego u dokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzania wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie</p> |

| Nr stanowiska i data wydania | Leki wskazanie | Stanowisko |
|---|---|--|
| <p>Rekomendacja nr 208/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p> | <p>> 20 lat).</p> <p>Janumet (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56tabl., EAN 5909990929771 we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego u dokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzania wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p> | <p>metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Janumet (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56tabl., EAN 5909990929771 we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego u dokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzania wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p> |
| <p>Rekomendacja nr 176/2014 z dnia 28</p> | <p>Januvia (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2</p> | <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu</p> |

| Nr stanowiska i data wydania | Leki wskazanie | Stanowisko |
|--|---|--|
| lipca 2014 r. | | <p>Ileczniczego Januvia (sitagliptyna) (kod EAN: 5909990055920) we wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat) oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych; • leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat); <p>w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom za 30% odpłatnością.</p> |
| Rekomendacja nr 175/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. | Onglyza (saksagliptyna), tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2 | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu Ileczniczego Onglyza (saksagliptyna), tabl. powl., 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990729357, jako składnika dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest |

| Nr stanowiska i data wydania | Leki wskazanie | Stanowisko |
|--|---|---|
| | | <p>niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe; <p>lub jako składnika trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; <p>w ramach nowej, wspólnej dla inhibitorów DPP-4, grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.</p> |
| <p>Rekomendacja nr 108/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.</p> | <p>Bydureon (eksenatyd), 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1 strzykawka), EAN 5909990893584 w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m²</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd), 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1 strzykawka), EAN 5909990893584 w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m².</p> |
| <p>Rekomendacja</p> | <p>Eucreas (wildagliptyna+metforminy chlorowodorek) tabletki, 50</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu</p> |

| Nr stanowiska i data wydania | Leki wskazanie | Stanowisko |
|--|---|---|
| Prezesa AOTM nr 162/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. | <p>mg+1000 mg, 60 tabl.; Eucreas, wil dagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+850 mg, 60 tabl. we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2:</p> <p>1) w leczeniu dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wil dagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek</p> <p>2) w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika.</p> | <p>leczniczego Eucreas, wil dagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+1000 mg, 60 tabl.; Eucreas, wil dagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+850 mg, 60 tabl. we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2 dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wil dagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika.</p> |
| Rekomendacja Prezesa AOTM nr 157/2013 z dnia 4 listopada 2013 r. | <p>Galvus (wil dagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575; Galvus (wil dagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582 w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2.</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: Galvus (wil dagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575 oraz Galvus (wil dagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582, we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2:</p> <p>a) w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z (...);</p> <p>b) w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z (...);</p> <p>w ramach (...), pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.</p> |
| Rekomendacja Prezesa AOTM nr 129/2013 z dnia 23 września 2013 r. | <p>Victoza (liraglutide) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA_{1c} ≥8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutyd) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej</p> |

| Nr stanowiska i data wydania | Leki wskazanie | Stanowisko |
|--|---|---|
| Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. | okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m ² . Forxiga®, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. | sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m ² , w ramach odrębnej grupy limitowej. Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga®, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884 w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. |
| Rekomendacja Prezesa AOTM nr 92/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. | 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 HbA _{1c} $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie. | Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levemir® (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml; EAN 5909990005741, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA _{1c} $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie. |
| Rekomendacja Prezesa AOTM nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. | Lantus® (insulina glargine) we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat | Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus® (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml; 5 wkł. do wstrzykiwaczy OptiPen/Click® Star po 3 ml (kod EAN 5909990895717) oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar® po 3 ml (kod EAN 5909990617555), we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat. |

| Nr stanowiska i data wydania | Leki wskazanie | Stanowisko |
|--|--|--|
| Stanowisko RK nr 21/2012 z dnia 12 marca 2012 r. | Linagliptin (Trajenta®) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów (monoterapia i terapia skojarzona) | <p>Rada uznaje za niezasadne zakwalifikowanie terapii produktem leczniczym Trajenta® (linagliptin) 5 mg, tabletki powlekane, 30 tabletek powlekanych we wskazaniu: „Leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina (MET) jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek, • w terapii skojarzonej z MET, kiedy stosowanie wyłącznie MET w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, • w terapii skojarzonej z sulfonylomocznikiem i MET, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii”. <p>jako świadczenia finansowanego ze środków publicznych.</p> |
| Stanowisko RK nr 48/14/2010 i 49/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r. | Sitagliptin (Januvia® i Xelevia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii | <p>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego preparatu Januvia® i Xelevia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%.</p> |

| Nr stanowiska i data wydania | Leki wskazanie | Stanowisko |
|--|---|---|
| Stanowisko RK nr 47/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r. | Eucreas® (vildagliptin/metformin hydrochloride) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą | Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Eucreas® (vildagliptin/metformin hydrochloride) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, z odpłatnością 50%. |
| Stanowisko RK nr 24/9/2010 z dnia 12 kwietnia 2010r. | Wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2 | Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2 jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych z 50% odpłatnością. |
| Stanowisko RK nr 23/8/2010 z dnia 29 marca 2010 r. | Saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2 | Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością. |
| Stanowisko RK nr 20/6/2010 z dnia 15 marca 2010r. | Liraglutidum (Victoza®) w leczeniu cukrzycy typu 2 | Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku liraglutyd (VICTOZA®), roztwór do wstrzykiwań, 6mg/ml, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością. |
| Stanowisko RK nr 11/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r. | Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2 | Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością. |
| Stanowisko RK nr | Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2 | Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków |

| Nr stanowiska i data wydania | Leki wskazanie | Stanowisko |
|--|--|---|
| 32/10/2009 z dnia 11 maja 2009 r. | | publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych. |
| Stanowisko RK nr 11/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r. | Sitagliptyna (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2 | Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sitagliptyny (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych. |
| Stanowisko RK nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. | Insulina glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2 | Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: <ul style="list-style-type: none"> • zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych, • zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania. |
| Stanowisko RK nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. | Insulina detemir (Levemir® Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2 | Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny detemir (Levemir® Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: <ul style="list-style-type: none"> • zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych, • zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania. |
| Stanowisko RK nr 69/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. | Insulina glulizynowa (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2 | Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glulizynowej (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: |

| Nr stanowiska i data wydania | Lek i wskazanie | Stanowisko |
|---|--|--|
| Uchwała RK nr 30/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008r. | Rosiglitazon (Avandia®) w leczeniu cukrzycy typu 2 | <ul style="list-style-type: none">• zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych;• zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania. <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia nieumieszczanie rosiglitazonu (Avandia®) na liście leków refundowanych w leczeniu cukrzycy typu 2.</p> |

8 Aktualny status finansowania ze środków publicznych

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

9 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Insulina degludec nie jest aktualnie refundowana w Polsce.

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania insuliny degludec (produkt leczniczy Tresiba®) ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. „Leczenie cukrzycy u dorosłych”

Zgodnie z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej: „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne, zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności [54].

Insulina degludec spełnia powyższe kryteria względem długo działających analogów insulin (insulina glargine i insulina detemir), tym samym może kwalifikować się do istniejącej grupy limitowej: 14.3. Hormony trzustki - długo działające analogi insulin.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują [REDACTED]

Wnioskowana cena producenta [REDACTED]

A table with 7 columns and 2 rows of data. The entire table is redacted with black boxes.

[Redacted text block]

A table with 4 columns and multiple rows of data. The entire table is redacted with black boxes.

[Redacted text block]

Insulina degludec (produkt leczniczy Tresiba®) jest aktualnie refundowana w [Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

10 Schemat PICO

Postępując się analizą problemu decyzyjnego określono cel analiz, którym jest ocena skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i konsekwencji ekonomicznych stosowania insuliny degludec (Tresiba®, ██████████) w leczeniu cukrzycy u dorosłych.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż objęta wskazaniem rejestracyjnym opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego i obejmuje osoby dorosłe chore na cukrzycę

Analiza dotyczy chorych z cukrzycą typu 1 i 2 ze względu na niewielki udział chorych z pozostałymi typami cukrzycy [60]. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych w cukrzycy typu 2 (tj. bez ograniczeń do wcześniejszego leczenia zgodnie z wnioskowanym wskazaniem) jedynie niewielki odsetek chorych leczonych obecnie insuliną (insuliny długodziałające, insulina NPH i mieszanki insulinowe) będzie skłonnych zamienić dotychczasowe leczenie na insulinę degludec w skojarzeniu z insuliną bolus (patrz rozdz. 4). W związku z tym podstawową analizowaną populacją w cukrzycy typu 2 stanowią chorzy stosujący insulinę bazową w połączeniu z doustną terapią przeciwcukrzycową, a chorzy z cukrzycą typu 2 stosujący połączenie insuliny bazowej i insuliny bolus analizowani są dodatkowo.

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTM [1] i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [25]. Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce przedstawiono w rozdziale 4. Wybrane komparatory dla insuliny degludec, stanowią:

- 1) w leczeniu cukrzycy typu 1:
 - o insulina izofanowa NPH (insulina bazowa);
 - o insuliny długo działające (insulina bazowa; insulina detemir oraz insulina glargine).
- 2) w leczeniu cukrzycy typu 2:
 - o insulina izofanowa NPH (insulina bazowa) - w przypadku niepowodzenie terapii doustnej rozpoczyna leczenia insuliną bazową;
 - o insuliny długo działające (insulina bazowa; insulina detemir oraz insulina glargine), które zgodnie z ograniczeniami refundacyjnymi mogą być stosowane u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii;
 - o mieszanki insulinowe - mieszanki insulin ludzkich i mieszanki analogów insulin.

W wyniku przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego ustalono następujący kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO (por. Tab. 28).

Tab. 2B. Kontekst kliniczny według schematu PICO.

| Kryterium | Charakterystyka |
|------------------------|--|
| Populacja (P) | osoby dorosłe chore na cukrzycę |
| Rodzaj interwencji (I) | insulina degludec (Tresiba®): <ul style="list-style-type: none"> o Tresiba® Penfill® 100 IU/ml 5x3 ml, o Tresiba® Flextouch® 100 IU/ml 5x3 ml, o Tresiba® Flextouch® 200 IU/ml, 3x3 ml. |
| Komparator (C) | cukrzyca typu 1: <ul style="list-style-type: none"> • insulina glargine, • insulina detemir, • insulina NPH, • placebo (na potrzeby analizy bezpieczeństwa). cukrzyca typu 2*: <ul style="list-style-type: none"> • insulina glargine, • insulina detemir, • insulina NPH, • mieszanki insulinowe • placebo (na potrzeby analizy bezpieczeństwa). |
| Efekty zdrowotne (O) | ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA_{1c}, • odsetek pacjentów osiągających poziom HbA_{1c} <7%, • odsetek pacjentów osiągających poziom HbA_{1c} ≤6,5%, • zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (FPG), • dawka insuliny (bazowa, bolus) stosowana w badaniu, • epizody hipoglikemii (odsetek pacjentów, liczba zdarzeń). ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • zgony, • poważne zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów, liczba zdarzeń), • zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów, liczba zdarzeń), • przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, • zmiana masy ciała, jakość życia. |

*komparator główny: schemat z insuliną w połączeniu z doustną terapią przeciwcukrzycową; komparator dodatkowy: schemat z insuliną bazową w połączeniu z insuliną bolus.

11 Aneks 1. Leki znajdujące się na wykazie leków refundowanych w leczeniu cukrzycy

| Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Cena detaliczna | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczenia bi |
|--|----------------------|---|--------------------------------|-----------------------------|-----------------|--------------------|---------------------------------|
| 14.1. Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej | | | | | | | |
| Substancja czynna: Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum | | | | | | | |
| Insuram Corob 25, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 5909990915613 | 2014-01-01 | 2 lata | 102,71 | ryczałt | 9,03 |
| Mixtard 30 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 5909990238323 | 2014-01-01 | 2 lata | 106,92 | ryczałt | 13,24 |
| Mixtard 40 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 5909990347124 | 2014-01-01 | 2 lata | 108,24 | ryczałt | 14,56 |
| Mixtard 50 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 5909990348121 | 2014-01-01 | 2 lata | 108,24 | ryczałt | 14,56 |
| Palhurain Mix - 2, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 5909991022921 | 2014-01-01 | 2 lata | 97,23 | ryczałt | 4,00 |
| Palhurain Mix - 3, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 5909991023027 | 2014-01-01 | 2 lata | 97,23 | ryczałt | 4,00 |
| Palhurain Mix - 4, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 5909991023126 | 2014-01-01 | 2 lata | 97,23 | ryczałt | 4,00 |
| Palhurain Mix - 5, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 5909991023324 | 2014-01-01 | 2 lata | 97,23 | ryczałt | 4,00 |
| Substancja czynna: Insulini injectio neutralis | | | | | | | |
| Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 5 wkł.po 3 ml | 5909990237920 | 2016-01-01 | 3 lata | 101,53 | ryczałt | 7,87 |
| Insuram Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.po 3 ml | 5909990914715 | 2016-01-01 | 3 lata | 102,71 | ryczałt | 9,05 |
| Substancja czynna: Insulinum aspartum | | | | | | | |
| Novo Mix 30 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j./ml | 5 wkł.po 3 ml | 5909990879915 | 2016-01-01 | 3 lata | 136,41 | ryczałt | 42,75 |
| Novo Mix 50 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j./ml | 5 wkł.po 3 ml | 5909990614981 | 2016-01-01 | 3 lata | 136,41 | ryczałt | 42,75 |
| NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j./ml | 5 wkł.po 3 ml | 5909990451814 | 2016-01-01 | 3 lata | 136,41 | ryczałt | 42,75 |

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza problemu decyzyjnego.

| Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Cena detaliczna | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|---------------------------------|---|--------------------------------|-----------------------------|-----------------|--------------------|------------------------------------|
| Substancja czynna: Insulinum ghlisinum | | | | | | | |
| Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml | 1 fiol.a 10 ml | 5909990009483 | 2014-05-01 | 2 lata | 85,87 | ryczałt | 23,96 |
| Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml | 5 wkł. a 3 ml OPTIPEN | 5909990009575 | 2014-05-01 | 2 lata | 126,31 | ryczałt | 32,65 |
| Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wstrz.pa 3 ml | 5909990617197 | 2016-01-01 | 3 lata | 126,31 | ryczałt | 32,65 |
| Substancja czynna: Insulinum humanum | | | | | | | |
| Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 1 fiol.pa 10 ml | 5909990853014 | 2016-01-01 | 3 lata | 66,78 | ryczałt | 4,87 |
| Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.pa 3 ml | 5909990853113 | 2016-01-01 | 3 lata | 97,66 | ryczałt | 4 |
| Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.pa 3 ml | 5909990853311 | 2016-01-01 | 3 lata | 97,66 | ryczałt | 4 |
| Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.pa 3 ml | 5909990853519 | 2016-01-01 | 3 lata | 97,66 | ryczałt | 4 |
| Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 1 fiol.pa 10 ml | 5909990852314 | 2016-01-01 | 3 lata | 66,78 | ryczałt | 4,87 |
| Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.pa 3 ml | 5909990852413 | 2016-01-01 | 3 lata | 97,66 | ryczałt | 4 |
| Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 1 fiol.pa 10 ml | 5909990852017 | 2016-01-01 | 3 lata | 66,78 | ryczałt | 4,87 |
| Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.pa 3 ml | 5909990852116 | 2016-01-01 | 3 lata | 97,66 | ryczałt | 4 |
| Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.pa 3 ml | 5909990246014 | 2016-01-01 | 3 lata | 99,67 | ryczałt | 6,01 |
| Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.pa 3 ml | 5909990246717 | 2016-01-01 | 3 lata | 99,67 | ryczałt | 6,01 |
| Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.pa 3 ml | 5909990247011 | 2016-01-01 | 3 lata | 99,67 | ryczałt | 6,01 |
| Insuram Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml | 5909990672448 | 2014-03-01 | 2 lata | 97,23 | ryczałt | 4 |

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza problemu decyzyjnego.

| Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Cena detaliczna | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|----------------------------------|---|--------------------------------|-----------------------------|-----------------|--------------------|------------------------------------|
| Insuliam Corob 25 SoloStar 100 j.m./ml zawieszina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml | 5909990672585 | 2014-03-01 | 2 lata | 97,23 | ryczałt | 4 |
| Insuliam Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml | 5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml | 5909990672363 | 2014-03-01 | 2 lata | 97,23 | ryczałt | 4 |
| Polhuroin M, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.po 3ml | 5909991022525 | 2016-01-01 | 3 lata | 97,23 | ryczałt | 4 |
| Polhuroin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.po 3ml | 5909991022822 | 2016-01-01 | 3 lata | 97,23 | ryczałt | 4 |
| Substancja czynna: Insulinum isophanum | | | | | | | |
| Insulatard Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 5 wkł.po 3ml | 5909990348923 | 2016-01-01 | 3 lata | 102,92 | ryczałt | 9,26 |
| Insuliam Basal, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.po 3ml | 5909990915019 | 2016-01-01 | 3 lata | 102,71 | ryczałt | 9,05 |
| Substancja czynna: Insulinum lisprum, injectio neutralis | | | | | | | |
| Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.po 3ml | 5909990692422 | 2016-01-01 | 3 lata | 133,87 | ryczałt | 40,21 |
| Substancja czynna: Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis | | | | | | | |
| Humalog Mix25, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.po 3ml | 5909990455010 | 2016-01-01 | 3 lata | 133,87 | ryczałt | 40,21 |
| Humalog Mix50, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.po 3ml | 5909990455614 | 2016-01-01 | 3 lata | 133,87 | ryczałt | 40,21 |
| 14.3. Hormony trzustki - długo działające analogi insuliny | | | | | | | |
| Substancja czynna: Insulinum detemirum | | | | | | | |
| Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j./ml | 5 wkł.po 3ml (Penfill) | 5909990005741 | 2014-07-01/2015-11-01 | 2 lata | 236,08 | 30% | 110,88 |
| Substancja czynna: Insulinum glargine | | | | | | | |
| Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 10 wkł.po 3 ml | 5909991201982 | 2015-09-01 | 2 lata | 357,72 | 30% | 107,32 |
| Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml | 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml | 5909990617555 | 2014-07-01/2015-09-01 | 2 lata | 198,15 | 30% | 72,95 |

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza problemu decyzyjnego.

| Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Cena detaliczna | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczenia biurowy |
|--|--|---|--------------------------------|-----------------------------|-----------------|--------------------|--------------------------------------|
| Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml | 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy DytiPen/ClickStar) | 5909990895717 | 2014-07-01/2015-09-01 | 2 lata | 198,15 | 30% | 72,95 |
| 15.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | | | | | | | |
| Substancja czynna: Metformina | | | | | | | |
| Avanina, tabl. powł., 500 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 5909990765379 | 2016-01-01 | 3 lata | 4,18 | ryczałt | 3,26 |
| Avanina, tabl. powł., 500 mg | 60 tabl. (6 blist. po 10 szt.) | 5909990765386 | 2014-05-01 | 2 lata | 8,27 | ryczałt | 3,22 |
| Avanina, tabl. powł., 850 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 5909990765393 | 2016-01-01 | 3 lata | 6,69 | ryczałt | 3,2 |
| Avanina, tabl. powł., 850 mg | 60 tabl. (6 blist. po 10 szt.) | 5909990765409 | 2014-05-01 | 2 lata | 13,71 | ryczałt | 3,2 |
| Avanina, tabl. powł., 1000 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 5909990765423 | 2016-01-01 | 3 lata | 8,05 | ryczałt | 3,2 |
| Avanina, tabl. powł., 1000 mg | 60 szt. (6 blist. po 10) | 5909990765430 | 2014-05-01 | 2 lata | 15,87 | ryczałt | 3,2 |
| Efarno 500, tabl. powł., 500 mg | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.) | 5909990698141 | 2016-01-01 | 3 lata | 8,17 | ryczałt | 3,2 |
| Efarno 500, tabl. powł., 500 mg | 90 szt. (9 blist. po 10 szt.) | 5909990698172 | 2016-01-01 | 3 lata | 12 | ryczałt | 3,2 |
| Efarno 850, tabl. powł., 850 mg | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.) | 5909990698257 | 2016-01-01 | 3 lata | 11,89 | ryczałt | 3,2 |
| Efarno 850, tabl. powł., 850 mg | 90 szt. (9 blist. po 10 szt.) | 5909990698271 | 2016-01-01 | 3 lata | 17,1 | ryczałt | 4,08 |
| Formetic, tabl. powł., 500 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 5909990078943 | 2016-01-01 | 3 lata | 4,58 | ryczałt | 3,66 |
| Formetic, tabl. powł., 500 mg | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.) | 5909990078950 | 2016-01-01 | 3 lata | 9,07 | ryczałt | 4,02 |
| Formetic, tabl. powł., 500 mg | 90 tabl. | 5909990078967 | 2014-09-01 | 2 lata | 12,16 | ryczałt | 3,2 |
| Formetic, tabl. powł., 1000 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 5909990078974 | 2016-01-01 | 3 lata | 8,22 | ryczałt | 3,2 |
| Formetic, tabl. powł., 1000 mg | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.) | 5909990078981 | 2016-01-01 | 3 lata | 16,33 | ryczałt | 3,2 |
| Formetic, tabl. powł., 1000 mg | 90 tabl. | 5909990078998 | 2014-09-01 | 2 lata | 23,05 | ryczałt | 4,8 |
| Formetic, tabl. powł., 850 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 5909990079001 | 2016-01-01 | 3 lata | 6,99 | ryczałt | 3,2 |
| Formetic, tabl. powł., 850 mg | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.) | 5909990079025 | 2016-01-01 | 3 lata | 13,48 | ryczałt | 3,2 |
| Formetic, tabl. powł., 850 mg | 90 tabl. | 5909990079032 | 2014-09-01 | 2 lata | 19,82 | ryczałt | 4,08 |
| GlucoPhage, tabl. powł., 850 mg | 60 tabl. | 5909990789306 | 2014-09-01 | 2 lata | 13,62 | ryczałt | 3,2 |
| GlucoPhage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg | 30 szt. (2 blist. po 15 szt.) | 5909990717248 | 2016-01-01 | 3 lata | 8,27 | ryczałt | 3,22 |
| GlucoPhage 500 mg, tabl. powł., 500 mg | 30 szt. | 5909990789276 | 2016-01-01 | 3 lata | 5,37 | ryczałt | 4,45 |
| GlucoPhage 850 mg, tabl. powł., 850 mg | 30 szt. | 5909990789290 | 2016-01-01 | 3 lata | 8 | ryczałt | 4,19 |
| GlucoPhage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg | 30 szt. (2 blist. po 15 szt.) | 5909990213429 | 2016-01-01 | 3 lata | 14,13 | ryczałt | 11,14 |

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza problemu decyzyjnego.

| Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Cena detaliczna | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--|----------------------------|---|--------------------------------|-----------------------------|-----------------|--------------------|------------------------------------|
| Glucofage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg | 60 tabl | 5909990213436 | 2014-09-01 | 2 lata | 30,02 | ryczałt | 20,85 |
| Glucofage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 30 szt (2 blist po 15 szt) | 5909990624751 | 2016-01-01 | 3 lata | 9,44 | ryczałt | 8,52 |
| Glucofage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 60 tabl | 5909990624768 | 2014-09-01 | 2 lata | 20,17 | ryczałt | 15,12 |
| Glucofage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg | 60 tabl | 5909990864461 | 2014-09-01 | 2 lata | 39,68 | ryczałt | 26,39 |
| Metforman 1000, tabl powł, 1000 mg | 30 szt (2 blist po 15 szt) | 5909990654598 | 2016-01-01 | 3 lata | 7,94 | ryczałt | 3,2 |
| Metforman 850, tabl. powł, 850 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909991032913 | 2016-01-01 | 3 lata | 6,2 | ryczałt | 3,2 |
| Metformax 1000, tabl powł, 1000 mg | 30 szt | 5909990053056 | 2016-01-01 | 3 lata | 8,27 | ryczałt | 3,22 |
| Metformax 1000, tabl powł, 1000 mg | 60 szt | 5909990933181 | 2015-11-01 | 3 lata | 15,82 | ryczałt | 3,2 |
| Metformax 1000, tabl powł, 1000 mg | 90 tabl | 5909990933198 | 2015-01-01 | 3 lata | 22,85 | ryczałt | 4,8 |
| Metformax 500, tabl, 500 mg | 30 szt | 5909990126316 | 2015-03-01 | 3 lata | 4,75 | 30% | 1,87 |
| Metformax 500, tabl, 500 mg | 30 szt | 5909990126316 | 2016-01-01/2015-03-01 | 3 lata | 4,75 | ryczałt | 3,83 |
| Metformax 500, tabl, 500 mg | 60 szt | 5909990935253 | 2015-03-01 | 3 lata | 8,27 | 30% | 2,5 |
| Metformax 500, tabl, 500 mg | 60 szt | 5909990935253 | 2015-09-01/2015-03-01 | 3 lata | 8,27 | ryczałt | 3,22 |
| Metformax 850, tabl, 850 mg | 30 szt | 5909990450718 | 2016-01-01 | 3 lata | 7,55 | ryczałt | 3,74 |
| Metformax 850, tabl, 850 mg | 60 szt | 5909990935260 | 2015-09-01 | 3 lata | 13,7 | ryczałt | 3,2 |
| Metformax SR 500, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 30 szt | 5909990652112 | 2016-01-01 | 3 lata | 9,45 | ryczałt | 8,53 |
| Metformax SR 500, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 60 tabl | 5909990933167 | 2014-09-01 | 2 lata | 18,71 | ryczałt | 13,66 |
| Metformax SR 500, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 90 tabl | 5909990933174 | 2014-09-01 | 2 lata | 27,81 | ryczałt | 18,64 |
| Metformin Bluefish, tabl powł, 500 mg | 30 szt | 5909990705474 | 2016-01-01 | 3 lata | 3,33 | ryczałt | 3,2 |
| Metformin Bluefish, tabl powł, 850 mg | 30 szt | 5909990705726 | 2016-01-01 | 3 lata | 5,18 | ryczałt | 3,2 |
| Metformin Bluefish, tabl powł, 1000 mg | 30 szt | 5909990705894 | 2016-01-01 | 3 lata | 6,53 | ryczałt | 3,2 |
| Metformin Galena, tabl, 500 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909990462018 | 2016-01-01 | 3 lata | 4,13 | ryczałt | 3,21 |
| Metformin Galena, tabl, 850 mg | 30 szt (2 blist po 15 szt) | 5909990928019 | 2016-01-01 | 3 lata | 6,99 | ryczałt | 3,2 |

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza problemu decyzyjnego.

| Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Cena detaliczna | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--|-----------------------------|---|--------------------------------|-----------------------------|-----------------|--------------------|------------------------------------|
| Metifar, tabl, 500 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909990495115 | 2016-01-01 | 3 lata | 4,13 | ryczałt | 3,21 |
| Siofar 1000, tabl powł, 1000 mg | 30 szt (2 blist po 15 szt) | 5909990220984 | 2016-01-01 | 3 lata | 8,17 | ryczałt | 3,2 |
| Siofar 1000, tabl powł, 1000 mg | 60 szt (4 blist po 15 szt) | 5909990220991 | 2016-01-01 | 3 lata | 15,65 | ryczałt | 3,2 |
| Siofar 1000, tabl powł, 1000 mg | 90 szt (6 blist po 15 szt) | 5909990221004 | 2016-01-01 | 3 lata | 22,73 | ryczałt | 4,8 |
| Siofar 1000, tabl powł, 1000 mg | 120 szt (8 blist po 15 szt) | 5909990221028 | 2016-01-01 | 3 lata | 29,62 | ryczałt | 6,4 |
| Siofar 500, tabl powł, 500 mg | 90 tabl | 4013054024331 | 2014-03-01 | 2 lata | 12,16 | ryczałt | 3,2 |
| Siofar 500, tabl powł, 500 mg | 30 szt (2 blist po 15 szt) | 5909990457212 | 2016-01-01 | 3 lata | 4,58 | ryczałt | 3,66 |
| Siofar 500, tabl powł, 500 mg | 60 szt (6 blist po 10 szt) | 5909990457229 | 2016-01-01 | 3 lata | 8,17 | ryczałt | 3,2 |
| Siofar 500, tabl powł, 500 mg | 120 tabl | 5909990457236 | 2014-03-01 | 2 lata | 15,87 | ryczałt | 3,2 |
| Siofar 850, tabl powł, 850 mg | 90 tabl | 4013054024348 | 2014-03-01 | 2 lata | 19,82 | ryczałt | 4,08 |
| Siofar 850, tabl powł, 850 mg | 30 szt (2 blist po 15 szt) | 5909990457311 | 2016-01-01 | 3 lata | 7,01 | ryczałt | 3,2 |
| Siofar 850, tabl powł, 850 mg | 60 tabl | 5909990457328 | 2015-07-01 | 3 lata | 13,43 | ryczałt | 3,2 |
| Siofar 850, tabl powł, 850 mg | 120 tabl | 5909990457335 | 2014-03-01 | 2 lata | 25,92 | ryczałt | 5,44 |
| 16.0. Dawstne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylmoocznika | | | | | | | |
| Substancja czynna: Gliclazidum | | | | | | | |
| Diabrezide, tabl, 80 mg | 40 szt (2 blist po 20 szt) | 5909990359912 | 2016-01-01 | 3 lata | 11,3 | ryczałt | 9,01 |
| Diagen, tabl o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 tabl | 5909990795093 | 2014-11-01 | 2 lata | 17,4 | ryczałt | 12,37 |
| Diaprel MR, tabl o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 szt (2 blist po 30 szt) | 5909990443017 | 2016-01-01 | 3 lata | 25 | ryczałt | 19,97 |
| Diaprel MR, tabl o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 30 tabl | 5909990774746 | 2014-07-01 | 2 lata | 25 | ryczałt | 19,97 |
| Diazidan, tabl, 80 mg | 60 szt (3 blist po 20 szt) | 5909990911127 | 2016-01-01 | 3 lata | 16,89 | ryczałt | 11,86 |
| Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 szt | 5909990647224 | 2016-01-01 | 3 lata | 17,51 | ryczałt | 12,48 |
| Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 90 szt | 5909990647231 | 2016-01-01 | 3 lata | 25,99 | ryczałt | 18,44 |
| Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 30 szt | 5909991056100 | 2015-07-01 | 3 lata | 17,51 | ryczałt | 12,48 |
| Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 60 szt | 5909991056131 | 2015-07-01 | 3 lata | 34,27 | ryczałt | 24,21 |

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza problemu decyzyjnego.

| Nazwa, postać i dawka leku, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Cena detaliczna | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--|-----------------------------|---|--------------------------------|-----------------------------|-----------------|--------------------|------------------------------------|
| Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 120 tabl | 5909991200237 | 2015-03-01 | 3 lata | 31,2 | ryczałt | 21,14 |
| Glicstad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg | 60 tabl | 5909991004002 | 2015-01-01 | 3 lata | 15,98 | ryczałt | 10,95 |
| Glicstad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg | 90 tabl | 5909991004026 | 2015-01-01 | 3 lata | 23,72 | ryczałt | 16,17 |
| Symazine MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 tabl | 5909990829340 | 2015-07-01 | 3 lata | 17,34 | ryczałt | 12,31 |
| Substancja czynna: Glibenklamid | | | | | | | |
| Ameryd 1, tabl, 1 mg | 30 szt | 5909990744817 | 2016-01-01 | 3 lata | 6,09 | ryczałt | 5,17 |
| Ameryd 2, tabl, 2 mg | 30 szt | 5909990744916 | 2016-01-01 | 3 lata | 10,53 | ryczałt | 5,5 |
| Ameryd 3, tabl, 3 mg | 30 szt | 5909990745012 | 2016-01-01 | 3 lata | 16,92 | ryczałt | 9,37 |
| Ameryd 4, tabl, 4 mg | 30 szt | 5909990745111 | 2016-01-01 | 3 lata | 16,46 | ryczałt | 6,4 |
| Ameryd 4, tabl, 4 mg | 30 tabl | 5909997070414 | 2014-03-01 | 2 lata | 17,6 | ryczałt | 7,54 |
| Avaron, tabl, 4 mg | 30 tabl (3 blist po 10 szt) | 5909990674893 | 2014-03-01 | 2 lata | 18,62 | ryczałt | 8,56 |
| Avaron, tabl, 3 mg | 30 tabl (3 blist po 10 szt) | 5909990674909 | 2014-03-01 | 2 lata | 13,97 | ryczałt | 6,42 |
| Avaron, tabl, 2 mg | 30 tabl (3 blist po 10 szt) | 5909990674947 | 2014-03-01 | 2 lata | 9,45 | ryczałt | 4,42 |
| Avaron, tabl, 1 mg | 30 tabl (3 blist po 10 szt) | 5909990674954 | 2014-03-01 | 2 lata | 4,77 | ryczałt | 3,85 |
| Avaron, tabl, 1 mg | 30 szt (2 blist po 15 szt) | 5909991090715 | 2016-01-01 | 3 lata | 4,6 | ryczałt | 3,68 |
| Avaron, tabl, 2 mg | 30 szt (2 blist po 15 szt) | 5909991090814 | 2016-01-01 | 3 lata | 9,45 | ryczałt | 4,42 |
| Avaron, tabl, 3 mg | 30 szt (2 blist po 15 szt) | 5909991090913 | 2016-01-01 | 3 lata | 13,8 | ryczałt | 6,25 |
| Avaron, tabl, 4 mg | 30 szt (2 blist po 15 szt) | 5909991091019 | 2016-01-01 | 3 lata | 18,62 | ryczałt | 8,56 |
| Diazil, tabl, 1 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909990566082 | 2016-01-01 | 3 lata | 5,56 | ryczałt | 4,64 |
| Diazil, tabl, 2 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909990566105 | 2016-01-01 | 3 lata | 9,41 | ryczałt | 4,38 |
| Diazil, tabl, 3 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909990566129 | 2016-01-01 | 3 lata | 13,4 | ryczałt | 5,85 |
| Diazil, tabl, 4 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909990566143 | 2016-01-01 | 3 lata | 16,41 | ryczałt | 6,4 |
| Glibetic 1 mg, tabl, 1 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909991097615 | 2016-01-01 | 3 lata | 5,33 | ryczałt | 4,41 |
| Glibetic 2 mg, tabl, 2 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909991097516 | 2016-01-01 | 3 lata | 10,62 | ryczałt | 5,59 |
| Glibetic 3 mg, tabl, 3 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909991097417 | 2016-01-01 | 3 lata | 15,45 | ryczałt | 7,9 |
| Glibetic 4 mg, tabl, 4 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909991097318 | 2016-01-01 | 3 lata | 18,51 | ryczałt | 8,45 |

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza problemu decyzyjnego.

| Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Cena detaliczna | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--|----------------------------|---|--------------------------------|-----------------------------|-----------------|--------------------|------------------------------------|
| Gliciamid, tabl, 2 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909990430543 | 2016-01-01 | 3 lata | 9,34 | ryczałt | 4,31 |
| Gliciamid, tabl, 4 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909990430567 | 2016-01-01 | 3 lata | 18,01 | ryczałt | 7,95 |
| Glinoc Hexal 1, tabl, 1 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909990337453 | 2016-01-01 | 3 lata | 4,65 | ryczałt | 3,73 |
| Glinoc Hexal 2, tabl, 2 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909990337521 | 2016-01-01 | 3 lata | 9,17 | ryczałt | 4,14 |
| Glinoc Hexal 3, tabl, 3 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909990338078 | 2016-01-01 | 3 lata | 13,52 | ryczałt | 5,97 |
| Glinoc Hexal 4, tabl, 4 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909990338146 | 2016-01-01 | 3 lata | 17,6 | ryczałt | 7,54 |
| Glinoc Hexal 6, tabl, 6 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909990338207 | 2016-01-01 | 3 lata | 26,79 | ryczałt | 11,7 |
| Glipid, tabl, 1 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909990420179 | 2016-01-01 | 3 lata | 4,65 | ryczałt | 3,73 |
| Glipid, tabl, 2 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909990420186 | 2016-01-01 | 3 lata | 8,27 | ryczałt | 3,24 |
| Glipid, tabl, 3 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909990420193 | 2016-01-01 | 3 lata | 11,25 | ryczałt | 4,8 |
| Glipid, tabl, 4 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909990420209 | 2016-01-01 | 3 lata | 17,03 | ryczałt | 6,97 |
| Glitaprel, tabl., 1 mg | 30 tabl | 5909990085903 | 2014-03-01 | 2 lata | 4,54 | ryczałt | 3,62 |
| Glitaprel, tabl., 2 mg | 30 tabl | 5909990085927 | 2014-03-01 | 2 lata | 9,11 | ryczałt | 4,08 |
| Glitaprel, tabl., 3 mg | 30 tabl | 5909990085934 | 2014-03-01 | 2 lata | 13,4 | ryczałt | 5,85 |
| Glitaprel, tabl., 4 mg | 30 tabl | 5909990085941 | 2014-03-01 | 2 lata | 17,47 | ryczałt | 7,41 |
| Peridial, tabl, 2 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909990570577 | 2016-01-01 | 3 lata | 9,63 | ryczałt | 4,6 |
| Peridial, tabl, 3 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909990570591 | 2016-01-01 | 3 lata | 14,2 | ryczałt | 6,65 |
| Peridial, tabl, 4 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909990570614 | 2016-01-01 | 3 lata | 18,51 | ryczałt | 8,45 |
| Synoglic, tabl., 1 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909990570348 | 2016-01-01 | 3 lata | 4,43 | ryczałt | 3,51 |
| Synoglic, tabl., 2 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909990570355 | 2016-01-01 | 3 lata | 8,36 | ryczałt | 3,33 |
| Synoglic, tabl., 3 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909990570362 | 2016-01-01 | 3 lata | 11,37 | ryczałt | 4,8 |
| Synoglic, tabl., 6 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909990570379 | 2016-01-01 | 3 lata | 23,95 | ryczałt | 9,6 |
| Synoglic, tabl., 4 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909990573196 | 2016-01-01 | 3 lata | 15,33 | ryczałt | 6,4 |
| Substancja czynna: Glipizidum | | | | | | | |
| Glipizide BP, tabl, 5 mg | 30 szt (3 blist po 10 szt) | 5909990791712 | 2016-01-01 | 3 lata | 6,87 | ryczałt | 5,95 |
| 17.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa glikozydazy - akarboza | | | | | | | |
| Substancja czynna: Acarbozum | | | | | | | |
| Adexa, tabl, 50 mg | 30 tabl | 5909990893386 | 2014-05-01 | 2 lata | 7,57 | 30% | 2,53 |
| Adexa, tabl, 100 mg | 30 tabl | 5909990893423 | 2014-05-01 | 2 lata | 14,39 | 30% | 4,32 |

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza problemu decyzyjnego.

| Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Cena detaliczna | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--|----------------------------|---|--------------------------------|-----------------------------|-----------------|--------------------|------------------------------------|
| GlucoBay 100, tabl, 100 mg | 30 szt (2 blist po 15 szt) | 5909990285518 | 2016-01-01 | 3 lata | 17,59 | 30% | 7,52 |
| GlucoBay 50, tabl, 50 mg | 30 szt (2 blist po 15 szt) | 5909990285419 | 2016-01-01 | 3 lata | 12,88 | 30% | 7,84 |
| GlucoBay 50, tabl, 50 mg | 90 szt (6 blist po 15 szt) | 5909990335541 | 2016-01-01 | 3 lata | 39,31 | 30% | 24,2 |
| 85.0, Hormony trzustki - glukagon | | | | | | | |
| GlucaGen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg | 1 fiol. | 5909990693313 | 2016-01-01 | 3 lata | 64,35 | ryczałt | 3,2 |

Spis tabel

| | |
|--|-----|
| Tab. 1. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 oraz typu 2 [18]..... | 9 |
| Tab. 2. Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej, wg PTD 2013 [23]..... | 10 |
| | 15 |
| Tab. 4. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz typu 2..... | 18 |
| Tab. 5. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego..... | 31 |
| Tab. 6. Dawkowanie insuliny degludec (Tresiba®) w szczególnych grupach pacjentów..... | 33 |
| Tab. 7. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia insuliną degludec (Tresiba®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego..... | 37 |
| Tab. 8. Odsetek pacjentów, który będzie skłonny zamienić dotychczasowe leczenie na insuliną degludec w cukrzycy typu 2 wg opinii ekspertów klinicznych (zakładając brak ograniczeń finansowanych)..... | 43 |
| Tab. 9. Zestawienie komparatorów dla insuliny degludec (Tresiba®)..... | 44 |
| Tab. 10. Charakterystyka produktu leczniczego Lantus®..... | 45 |
| Tab. 11. Dawkowanie insuliny glargine (Lantus®) w szczególnych grupach pacjentów..... | 46 |
| Tab. 12. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia insuliną glargine (Lantus®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego..... | 51 |
| Tab. 13. Charakterystyka produktu leczniczego Levemir®..... | 53 |
| Tab. 14. Schemat dostosowywania dawki insuliny detemir (Levemir®) dla dorosłych pacjentów z cukrzycą..... | 54 |
| Tab. 15. Dawkowanie insuliny detemir (Levemir®) w szczególnych grupach pacjentów..... | 54 |
| Tab. 16. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia insuliną detemir (Levemir®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego..... | 59 |
| Tab. 17. Charakterystyka produktu leczniczego Insulatard® Penfill®..... | 61 |
| Tab. 18. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia insuliną izofanową (Insulatard®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego..... | 65 |
| Tab. 19. Charakterystyka produktu leczniczego NovoMix 30® Penfill®..... | 68 |
| Tab. 20. Zalecenia, dotyczące dostosowania dawki insuliny aspart (NovoMix 30®) w zależności od stężenia glukozy przed posiłkiem..... | 69 |
| Tab. 21. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia insuliną aspart (NovoMix®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego..... | 73 |
| Tab. 22. Rekomendacje refundacyjne dla insuliny degludec (Tresiba®), stan na 2016.02.25..... | 79 |
| Tab. 23. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy..... | 81 |
| | 97 |
| | 97 |
| | 98 |
| | 99 |
| Tab. 28. Kontekst kliniczny według schematu PICO..... | 101 |

Spis rycin

| | |
|---|----|
| Ryc. 1. Algorytm rozpoznawania cukrzycy [14]..... | 12 |
| Ryc. 2. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 zgodnie z zaleceniami PTD 2015 [23]..... | 26 |
| Ryc. 3. Terapia przeciwhiperglukemiczna w cukrzycy typu 2 zgodnie z wytycznymi ADA 2015 [4]..... | 27 |
| Ryc. 4. Postępowanie w hiperglukemii w cukrzycy typu 2 wg aktualizacji CDA 2013 z 2015 roku [37]..... | 28 |
| Ryc. 5. Algorytm leczenia chorych z cukrzycą typu 2 zgodnie z zaleceniami IDF 2012 [15]. | 29 |
| Ryc. 6 Analiza procentowa sprzedaży różnych preparatów insulinowych w Polsce na podstawie danych NFZ – od stycznia 2015 r. do listopada 2015 r. [21]. | 40 |

Piśmiennictwo

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczna Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa, kwiecień 2009;
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4350-1/2013, http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/AWA/014_AWA_OT_4350_1_LANTUS_2013_03.07.pdf, ostatni dostęp: 2015.12.16;
3. All Wales Medicines Strategy Group, insulin degludec (Tresiba®), <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/840>, ostatni dostęp: 2016.02.25;
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2015. *Diabetes Care*. 2014 Jan; 38 Suppl 1:S1-93;
5. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee (2013). Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 37(suppl 1):S1-S212;
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lantus®, European Medicines Agency, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000284/human_med_000882.jsp&mid=WC0b01ac058001d124; ostatni dostęp: 2016.02.25;
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Levemir®, European Medicines Agency, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000528/WC500036662.pdf, ostatni dostęp: 2016.02.25;
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tresiba®, European Medicines Agency, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002498/human_med_001609.jsp&mid=WC0b01ac058001d124; ostatni dostęp: 2016.02.25;
9. Chojnowski, P., J. Wasyluk (2009). Cukrzyca - epidemiologia i patogeneza. *Postępy Nauk Medycznych* 6:420-428; <http://www.czytelniamedyczna.pl/3133,cukrzyca-epidemiologia-i-patogeneza.html>; ostatni dostęp: 2016.02.25;
10. Danish Health and Medicines Authority, insulin degludec (Tresiba®), https://sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/2013/~/_/media/F2B6C1F3B70046D3BF74B41501B194EC.aspx, ostatni dostęp: 2016.02.25;
11. Diabetologia. Wybrane zagadnienia. Praca zbiorowa pod kierownictwem: Karnafel W. Dział Wydawnictw Akademii Medycznej, Warszawa, 2000;

- 12 Haute Autorité de Santé, insulina degludec (Tresiba®), http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12822_TRESIBA_PIC_INS_Avis_3_CT12822.pdf, ostatni dostęp: 2016.02.25;
- 13 Hertfordshire Medicines Management Committee, insulina degludec (Tresiba®), <http://www.hertsvalleysccg.nhs.uk/uploads/file/Pharmacy/Local%20Decisions/Insulin%20degludec%20for%20Diabetes%20Mellitus%20201311%20%28HMC%29.pdf>, ostatni dostęp: 2016.02.25;
- 14 Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2015;
- 15 International Diabetes Federation (2012). Global Guideline for Type 2 Diabetes. <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf>, ostatni dostęp: 2016.02.25;
- 16 International Diabetes Federation (2015). IDF Diabetes Atlas. Seventh edition. <http://www.diabetesatlas.org/component/attachments/?task=download&id=116>, ostatni dostęp: 2016.01.15;
- 17 Inzucchi, S.E., Bergenstal, R.M., Buse, J.B., et al. (2012). 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). *Diabetes Care* 35:1364-1379;
- 18 Korzeniowska, K., A. Jabłocka (2009). Cukrzyca (Część II). *Farmacja Współczesna* 2:36-41; http://www.akademiamedycyny.pl/farmacja/archiwum/200804_farmacja_cukrzyca.pdf; ostatni dostęp: 2016.02.25;
- 19 Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, ICD-10, www.icd10.pl/; ostatni dostęp: 2016.02.25;
- 20 Ministerstwo Zdrowia, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r., <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>, ostatni dostęp: 2016.02.26;
- 21 Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikat DGL, Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych, <http://www.nfz.gov.pl>, ostatni dostęp: 2016.02.26;
- 22 National Institute for Health and Care Excellence, Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. NICE guidelines [NG17]. August 2015, <http://www.nice.org.uk/guidance/ng17>, ostatni dostęp: 2016.02.25;

23. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2015). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2015. *Diabetologia Kliniczna* 4(A); 1-73
24. Qaseem, A., Humphrey, L.L., Sweet, D.E., et al. (2012). Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine* 156:218-231;
25. 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;
26. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2010). Management of diabetes. A national clinical guideline, <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>, ostatni dostęp: 2014.04.17;
27. Scottish Medicines Consortium, insulina degludec (Tresiba®), SMC No. (1060/15). https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/insulin_degludec_Tresiba_Non_Submission_FINAL_April_2015_for_website_Revised_060715.pdf, ostatni dostęp: 2016.01.12;
28. Śląski Urząd Wojewódzki w Katowicach Wydział Nadzoru nad Systemem Opieki Zdrowotnej Oddział Analiz i Statystyki Medycznej. Cukrzyca Epidemia XXI wieku. P. red. A. Cembrzyńska-Paca. Katowice 2012 r., <http://www.katowice.uw.gov.pl/download/22924.pdf>, ostatni dostęp: 2016.02.25;
29. World Health Organization. About Diabetes. http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/; ostatni dostęp: 2016.02.25;
30. Yndkin J.S., Eggleston E.M. 'Hard', 'soft' and 'surrogate' endpoints in diabetes. *J Epidemiol Community Health*. 2013; vol 67(4);
31. Sieradzki J., Grzeszczak W., Karnafel W., et al (2006). Badanie PolDiab. Część I. Analiza leczenia cukrzycy w Polsce. *Diabetologia Praktyczna* 7(1):8-15;
32. Główny Urząd Statystyczny, Stan Zdrowia Ludności Polski w 2009 roku, Warszawa 2011. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf, ostatni dostęp: 2016.01.21;
33. Grzeszczak W. (2010). Patogeneza i leczenie chorych na cukrzycę typu 2. Co nowego opublikowano na ten temat w pierwszej połowie 2010 roku? *Choroby Serca i Naczyń* 7 (3), 118-25;

- 34 Sieradzki J. Postępy w diabetologii w 2003 roku. *Medycyna Praktyczna* 2004; 1:129-37. <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=16305>, ostatni dostęp: 2016.02.25;
- 35 Czech A, Tatoń J. (2010). Epidemia cukrzycy oraz kosztów ekonomiczno - społecznych- dlaczego w Polsce nie wykorzystuje się skutecznych programów prewencji cukrzycy typu 2- „Inertia Preventiva”. *Medycyna Metaboliczna*. 14 (1): 43-48
- 36 Nowakowski A. (2002). Epidemiologia cukrzycy. *Diabetologia Praktyczna* 3 (4), 181-185.
- 37 Canadian Diabetes Association - Full Guidelines. 2015 Update, 2013 Guidelines. <http://guidelines.diabetes.ca/fullguidelines> , ostatni dostęp: 2016.02.25;
- 38 Inzucchi, S.E., Bergenstal, R.M., Buse, J.B., et al. (2015). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 38(1):140-9;
- 39 National Institute for Health and Care Excellence, Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidelines [NG28]. December 2015, <http://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/About-this-guideline>, ostatni dostęp: 2016.02.25;
- 40 Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, Prazar GE, Raymer T, Shiffman RN, Springer SC, Thaker VV, Anderson M, Spann SJ, Flinn SK; American Academy of Pediatrics. Management of newly diagnosed type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in children and adolescents. *Pediatrics*. 2013 Feb;131(2):364-82;
- 41 International Diabetes Federation. The global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence. 2011. <http://www.idf.org/sites/default/files/Diabetes-in-Childhood-and-Adolescence-Guidelines.pdf>, ostatni dostęp: 2016.02.25;
- 42 International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Chapter 3: Type 2 diabetes. 2014. https://c.ymcdn.com/sites/www.ispad.org/resource/resmgr/Docs/CPCG_2014_CHAP_3.pdf, ostatni dostęp: 2016.02.25;
- 43 International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Chapter 9: Insulin treatment. 2014. https://c.ymcdn.com/sites/www.ispad.org/resource/resmgr/ISPAD_Guidelines/Revised_Chapter_9-Insulin_tr.pdf, ostatni dostęp: 2016.02.25;
- 44 Bin-Abbas BS, Al Qahtani MA. Clinical guidelines for the management of type 1 diabetes in children in Saudi Arabia endorsed by the Saudi Society of Endocrinology and Metabolism, (SSEM). *Pediatric & adolescent medicine*; 2014 1 (2).

45. National Institute for Health and Care Excellence, Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management. NICE guidelines [NG18]. August 2015, <http://www.nice.org.uk/guidance/ng18/chapter/1-Recommendations#type-1-diabetes>, ostatni dostęp: 2016.02.25;
46. Charakterystyka Produktu Leczniczego NovoMix 30® Penfill®. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, http://leki.urpl.gov.pl/files/NovoMix30Penfill_zawies_100jm.pdf; ostatni dostęp: 2016.02.25;
47. Charakterystyka Produktu Leczniczego Insulatard® Penfill®. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, http://leki.urpl.gov.pl/files/InsulatardPenfill_zawiesina_wklad_100mjml.pdf, ostatni dostęp: 2016.02.25;
48. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/>, ostatni dostęp: 2016.02.25;
49. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/>, ostatni dostęp: 2016.02.25;
50. National Institute for Health Research. <http://www.nihr.ac.uk/>, ostatni dostęp: 2016.02.25;
51. Statens beredning för medicinsk utvärdering. <http://www.sbu.se/sv/>, ostatni dostęp: 2016.02.25;
52. The Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Insulin degludec - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. 2014 <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a14-13-insulin-degludec-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v-dossierbewertung.6129.html>, ostatni dostęp: 2016.02.25;
53. The Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Insulin degludec (new therapeutic indication) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. 2015 <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a15-10-insulin-degludec-neues-anwendungsgebiet-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v-dossierbewertung.6641.html>, ostatni dostęp: 2016.02.25.
54. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696>, ostatni dostęp: 2016.02.25.
55. Polonski L, Gasior M, Gierlotka M, Osadnik T, Kalarus Z, Trusz-Gluza M, Zembala M, Wilczek K, Lekston A, Zdrojewski T, Tendera M; PL-ACS Registry Pilot Group. A comparison of ST elevation versus non-ST elevation myocardial infarction outcomes in a large registry database: are non-ST myocardial infarctions

- associated with worse long-term prognoses? *Int J Cardiol*. 2011 Oct 6;152(1):70-7.
56. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405-12.
57. Sieradzki J. Cele leczenia cukrzycy typu 2 w świetle światowych wytycznych. Możliwość ich osiągnięcia w praktyce klinicznej. *Diabetologia Praktyczna* 2001, tom 2, supl. C, 17-23.
58. National Centre for Pharmacoeconomics. Insulin Degludec (Tresiba®). <http://www.ncpe.ie/drugs/insulin-degludec-tresiba/>, ostatni dostęp: 2016.02.25
59. Grzeszczak W., Czupryniak L., Kolasa K., et al. The cost-effectiveness of saxagliptin versus NPH insulin when used in combination with other oral antidiabetes agents in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Poland. *Diabetes Technol Ther*. 2012 Jan;14(1):65-73.
60. Witek P.W., Wołkow P., Stancel-Możwiłło J., et al. The Polish Diabetes Registry for Adults — a pilot study. *Diabetologia Kliniczna* 2012, 1(1):3-11.
61. Jakubczyk M, Paweska J, Niewada M., et al. The impact of treatment patterns and the risk of severe hypoglycaemia events in type 1&2 diabetes mellitus in five central European countries. *Value in Health*, 2014, 17(3), A259
62. SHIRE 'Economic consequences of severe hypoglycaemia events (SHEs) in Central European countries: Croatia, Czech Republic, Hungary, Poland, Slovenia [dane NovoNordisk].
63. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A10A, ostatni dostęp: 2016.02.25.
64. [REDACTED] Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, styczeń 2016.
65. Brunton SA. Nocturnal hypoglycemia: answering the challenge with long-acting insulin analogs. *MedGenMed*. 2007 May 17;9(2):38.
66. Pugh J. Review: long-acting insulin analogues reduce risk for hypoglycemia compared with NPH insulin in type 2 diabetes. *ACP J Club*. 2007 Sep-Oct;147(2):46.
67. Garber AJ. Treat-to-target trials: uses, interpretation and review of concepts. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Mar;16(3):193-205.
68. Scottish Medicines Consortium, insulina degludec (Tresiba®), SMC No. (1060/15) https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/insulin_degludec_Tresiba_R_submission_FINAL_Feb_2014_for_website.pdf, ostatni dostęp: 2016.02.25;