

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.00



INSULINA DEGLUDEC/INSULINA ASPART (RYZODEG®) W LECZENIU CUKRZYCY



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Spis treści

SPIS TREŚCI	3
INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP.....	8
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	8
1.2. Uzasadnienie celu analizy	8
2. PROBLEM ZDROWOTNY	11
2.1. Definicja	11
2.2. Etiologia i patogenezę	11
2.3. Epidemiologia.....	13
2.3.1. Dane światowe.....	13
2.3.2. Dane polskie	15
2.3.3. Epidemiologia z perspektywy zdrowia publicznego	16
2.3.4. Liczebność populacji docelowej	17
2.4. Rozpoznanie	17
2.5. Przebieg choroby	18
2.6. Rokowanie	21
2.7. Leczenie	23
2.7.1. Ogólne zasady leczenia cukrzycy	23
2.7.2. IDegAsp jako nowy rodzaj preparatów insulinowych.....	27
2.7.3. Dowody naukowe dla Ryzodeg®	31
2.8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii	33
2.8.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe	33
2.8.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta	33
3. ANALIZA WYTYCZNYCH PRAKTYKI KLINICZNEJ	35
3.1. T1DM.....	36
3.2. T2DM.....	37
3.3. Podsumowanie.....	40
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	42
5. REKOMENDACJE FINANSOWE	44
6. DEFINICJA POPULACJI DOCELOWEJ	45
7. WYBÓR KOMPparatorów WRAZ Z Uzasadnieniem	47

7.1. T1DM.....	47
7.2. T2DM.....	48
8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW	51
8.1. Insulina degludec/insulina aspart (IDegAsp)	51
8.2. Insulina biaspart (BIAsp).....	52
8.3. Insulina detemir (IDet).....	53
8.4. Insulina glargine(IGlar).....	54
9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	56
9.1. T1DM.....	56
9.2. T2DM.....	57
10. BIBLIOGRAFIA	59
11. SPIS ELEMENTÓW	63
11.1. Spis tabel	63
11.2. Spis wykresów	63
11.3. Spis rysunków	63
ANEKS A. DODATKOWE DANE DLA STATUSU REJESTRACYJNEGO I REFUNDACYJNEGO DLA POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	65

Indeks skrótów

ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (<i>American Diabetes Association</i>)
AE	Zdarzenie/a niepożądane (<i>Adverse Event/s</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIAsp	Insulina dwufazowa aspart (<i>Biphasic insulin aspart</i>)
Bd	Brak danych
BHI	Insulina dwufazowa ludzka (<i>Biphasic human insulin</i>)
BILis	Insulina dwufazowa lispro (<i>Biphasic insulin lispro</i>)
BMI	Wskaźnik masy ciała (<i>Body mass index</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CDA	Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne (<i>Canadian Diabetes Association</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CSII	Ciągły podskórny wlew insuliny (<i>Continuous Subcutaneous Insulin Infusion</i>)
Inhibitor DPP-4	Inhibitor dipeptydylo-peptydazy 4 (<i>Dipeptidyl peptidase-4inhibitor</i>)
EASD	Europejskie Towarzystwo Badań nad Cukrzycą (<i>European Association for the Study of Diabetes</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FBG	Poziom glukozy na czczo w surowicy (<i>Fasting Plasma Glucose</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)

FPG	Poziom glukozy na czczo w surowicy (<i>Fasting Plasma Glucose</i>)
GLP-1	Glukagonopodobny peptyd-1 (<i>Glucagon-like peptide-1</i>)
HbA1c	Hemoglobina glikowana (<i>Glycated hemoglobin</i>)
IAsp	Insulina aspart (<i>Insulin aspart</i>)
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (<i>International Diabetes Federation</i>)
IGF	Nieprawidłowa glikemia na czczo (<i>Impaired Fasting Glycaemia</i>)
IGlar	Insulina glargine (<i>Insulin glargine</i>)
IGlu	Insulina glulizynowa (<i>Insulin glulisine</i>)
IGT	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (<i>Impaired Glucose Tolerance</i>)
ILis	Insulina lispro (<i>Insulin lispro</i>)
IS	Wynik istotny statystycznie
ISPAD	Międzynarodowe Stowarzyszenie Diabetologiczne Dzieci i Młodzieży (<i>International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention-To-Treat Analysis</i>)
LAA	Długodziałające analogi insuliny (<i>Longacting insulin analogs</i>)
MDI	Metoda wielokrotnych iniekcji insuliny (<i>Multiple Daily Injection</i>)
MITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention To Treat</i>)
NICE	Brytyjska Agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NPH	Insulina ludzka o pośrednim czasie działania (<i>Neutral Protamine Hagedorn</i>)

OAD	Doustne leki przeciwcukrzycowe (<i>Oral Anti-diabetic Drugs</i>)
OGTT	Test doustnego obciążenia glukozą (<i>Oral glucose tolerance test</i>)
PPG	Glikemia poposiłkowa (<i>Postprandial glucose</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QoL	Jakość życia (<i>Quality of Life</i>)
RCT	Randomizowane badania kliniczne (<i>Randomized Controlled trial</i>)
RHI	Regularna insulina ludzka (<i>Regular human insulin</i>)
SAE	Ciężkie działanie/a niepożądane (<i>Serious Adverse Event/s</i>)
SIGN	Szkockie wytyczne międzyuczelniane (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
T1DM	Cukrzyca typu 1 (<i>Type 1 Diabetes Mellitus</i>)
T2DM	Cukrzyca typu 2 (<i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Preparatów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego Ryzodeg® (IDegAsp, insulina degludec/insulina aspart) w populacji:

- dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cukrzycą typu 1 (T1DM),
- pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM)
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 mies. i z HbA1c $\geq 8\%$ lub
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 mies. i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii
- pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego IDegAsp oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania IDegAsp,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać IDegAsp w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
7. definicję PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe).

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Cukrzyca jest poważną, przewlekłą i nieuleczalną chorobą metaboliczną, charakteryzującą się podwyższonym stężeniem glukozy we krwi, spowodowanym brakiem wytwarzania insuliny przez trzustkę (cukrzyca typu 1) lub zaburzonym wydzielaniem i działaniem insuliny (cukrzyca typu 2) [1]. Cukrzyca typu 1 (T1DM, *type 1 diabetes mellitus*) stanowi około 10–15% wszystkich przypadków zachorowań na cukrzycę, natomiast cukrzyca typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*) występuje u około 81% diabetyków [1, 2]. Zdecydowaną mniejszość stanowią przypadki cukrzycy ciążowej oraz przypadki cukrzycy o innych, znanych przyczynach, wywołanych obecnością niektórych chorób lub stosowaniem leków.

Częstość występowania cukrzycy na świecie wzrasta z roku na rok. Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (IDF, *International Diabetes Federation*) prognozuje na 2045 r. wzrost rozpowszechnienia cukrzycy o ponad 200 mln na świecie, z czego o ok. 200 tys. w Polsce. [3, 4]. Spodziewany wzrost zachorowań na cukrzycę jest wynikiem zmian cywilizacyjnych, prowadzących do zwiększenia rozpowszechnienia nadwagi i otyłości, które stanowią istotne czynniki ryzyka dla rozwoju T2DM wśród coraz młodszych grup wiekowych [5]. Jednocześnie cukrzyca jest wiodącą przyczyną zgonu w grupie wiekowej 20–79 lat – zgodnie z danymi IDF światowy odsetek zgonów w 2017 r. z powodu cukrzycy wynosił 10,7% [3]. Wobec powyższych alarmujących danych epidemiologicznych, cukrzyca stanowi poważny problem z perspektywy zdrowia publicznego.

Cukrzyca jest chorobą postępującą w czasie. Nieleczona lub nieprawidłowo leczona wiąże się z ryzykiem rozwoju szeregu powikłań o przewlekłym charakterze, które obejmują powikłania mikronaczyniowe (retinopatia, nefropatia, neuropatia) oraz makronaczyniowe (choroby sercowo-naczyniowe) [3]. W miarę postępu choroby, do prawidłowej kontroli glikemii i zapobiegania ww. powikłaniom, konieczna jest intensyfikacja leczenia przeciwcukrzycowego – w przypadku cukrzycy typu 2 obejmująca cały wachlarz działań – od zmiany stylu życia poprzez stosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych – aż do insulinoterapii, początkowo prostej (insulina bazalna), a następnie złożonej, polegającej na wielokrotnych podaniach insuliny w ciągu doby (insulina bazalna + bolusowa). Niestety, intensyfikacja do insulinoterapii złożonej związana jest z obniżeniem komfortu życia pacjentów z cukrzycą, na co wpływają wielokrotne wklęcia oraz zwiększone ryzyko hipoglikemii, pojawiających się w sytuacji nadmiaru insuliny we krwi w stosunku do zapotrzebowania organizmu. Stąd u pacjentów z cukrzycą istnieje uzasadniona potrzeba medyczna (*clinical unmet need*) do wprowadzenia nowych, rzadziej podawanych terapii, których stosowanie skutecznie kontroluje poziom glikemii i jednocześnie nie naraża pacjentów na ryzyko niedocukrzeń.

W trosce o wygodę i komfort pacjentów, ale także ich bezpieczeństwo, opracowywane są nowe preparaty insulinowe, których profil działania ma na celu jak najlepsze odwzorowanie fizjologicznego rytmu wydzielania insuliny przez trzustkę, zmniejszenie ryzyka występowania hipoglikemii i jednocześnie ograniczenie liczby wklęć. W ciągu ostatnich dwóch dekad do obrotu wprowadzono długodziałające analogi insuliny, które pozwalają na utrzymanie stałego poziomu insuliny we krwi, dzięki czemu rzadziej powodują hipoglikemie niż wcześniej stosowane insuliny bazalne (np. NPH). W 2013 r. zarejestrowano w Europie nowy i unikatowy preparat insulinowy – Ryzodeg®, pierwszy ultra-długodziałający analog insuliny (IDeg, insulina degludec), zawierający w swoim składzie również komponentę posiłkową (IAsp, insulina aspart) [6].

Dzięki innowacyjnemu połączeniu powyższych typów insuliny w stosunku 70:30, preparat Ryzodeg® jest podawany raz lub dwa razy dziennie wraz z głównym posiłkiem, a konieczność dodatkowego podawania insuliny okołoposiłkowej podczas tych posiłków, u pacjentów wymagających insulinoterapii złożonej, zostaje wyeliminowana, co pozwala zmniejszyć liczbę iniekcji, korzystnie wpływając na komfort życia pacjentów. Jednocześnie obydwie składowe preparatu Ryzodeg® należą do grupy tzw.

insulin analogowych, których stosowanie wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z tradycyjnie stosowanymi insulinami pochodzenia ludzkiego [7].

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, można stwierdzić, że finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Ryzodeg® pozwoliłoby na poszerzenie możliwości terapeutycznych, stosowanych u pacjentów z T1DM i T2DM, wymagających intensywnej, złożonej insulinoterapii, o opcję skuteczną, bezpieczną i wygodniejszą w użyciu niż te aktualnie finansowane ze środków publicznych.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja

Pod pojęciem cukrzycy rozumie się grupę chorób metabolicznych, charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia prowadzi do uszkodzenia, zaburzenia czynności lub niewydolności różnych narządów, w szczególności oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych [7].

Obecnie stosuje się klasyfikację cukrzycy zgodną ze wspólnym stanowiskiem Komisji Ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA), w oparciu o kryterium etiologiczne. Zgodnie z tą klasyfikacją wyróżniono 4 typy cukrzycy:

- cukrzyca typu 1 (T1DM): autoimmunologiczna lub idiopatyczna,
- cukrzyca typu 2 (T2DM),
- inne specyficzne typy cukrzycy (m.in. o podłożu genetycznym, jatrogennym; cukrzyca wtórna związana z infekcjami lub innymi chorobami),
- cukrzyca w ciąży lub cukrzyca ciążowa.

Nierzadko spotyka się nakładające się typy cukrzycy – np. cukrzycę podwójną czy potrójną [7].

2.2. Etiologia i patogeneza

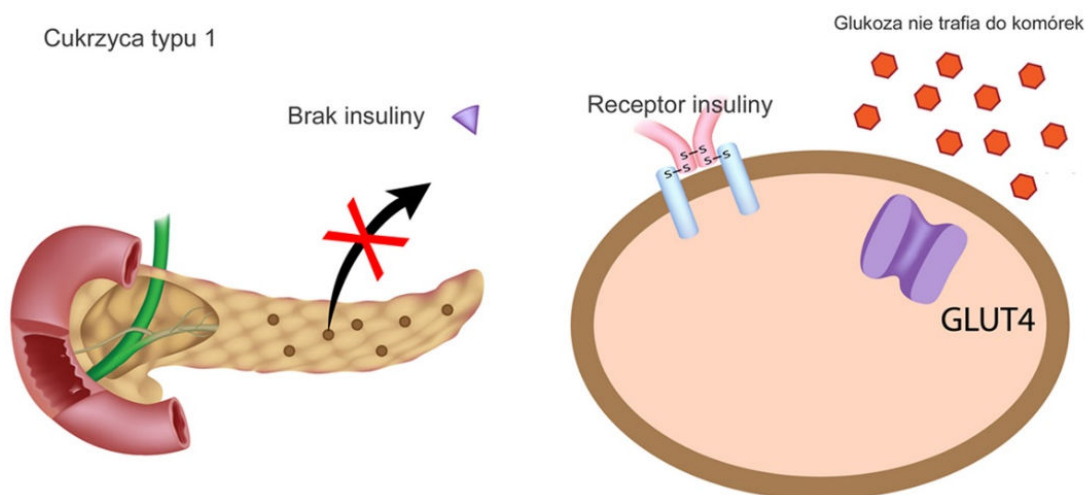
T1DM

Cukrzyca typu 1 (T1DM), inaczej cukrzyca insulinozależna, spowodowana jest uszkodzeniem komórek β wysp trzustkowych odpowiedzialnych za wydzielanie insuliny (Rysunek 1). Podłoże T1DM może mieć charakter immunologiczny lub nieustalony (idiopatyczny). Do wskaźników zniszczenia komórek β należą przeciwciała przeciw komórkom wyspowym (ICA), przeciwciała przeciw insulinie (IAA), przeciwciała przeciw karboksylazie kwasu glutaminowego (GAD) oraz przeciwciała przeciw fosfatazie tyrozynowej (IA-2). T1DM rozwija się najczęściej u dzieci lub w okresie dojrzewania, a ze względu na bezwzględny niedobór insuliny, wymaga leczenia insuliną [7].

T1DM może być spowodowana destrukcją komórek B trzustki poprzez proces immunologiczny lub nieustalony (idiopatyczny). Do czynników ryzyka, związanych z zachorowaniem na T1DM, należą występowanie choroby u członków rodziny oraz istnienie czynników genetycznych, predysponujących do rozwoju procesu autoimmunologicznego po ekspozycji na wirusy (zapalenia ślinianek, *Coxsackie B*, CMV, reowirusy, wirus różyczki), bakterie, białka pokarmowe (mleka krowiego, zbóż) oraz toksyny (azotany, nitrozoaminy). Czynniki środowiskowe takie jak: zwiększona masa urodzeniowa, wyższy

wiek rodzącej matki, infekcje wirusowe u matki podczas ciąży, niedobór witaminy D - są związane z większym ryzykiem rozwoju T1DM [1, 8].

Rysunek 1.
Mechanizm powstawania T1DM [9]



T2DM

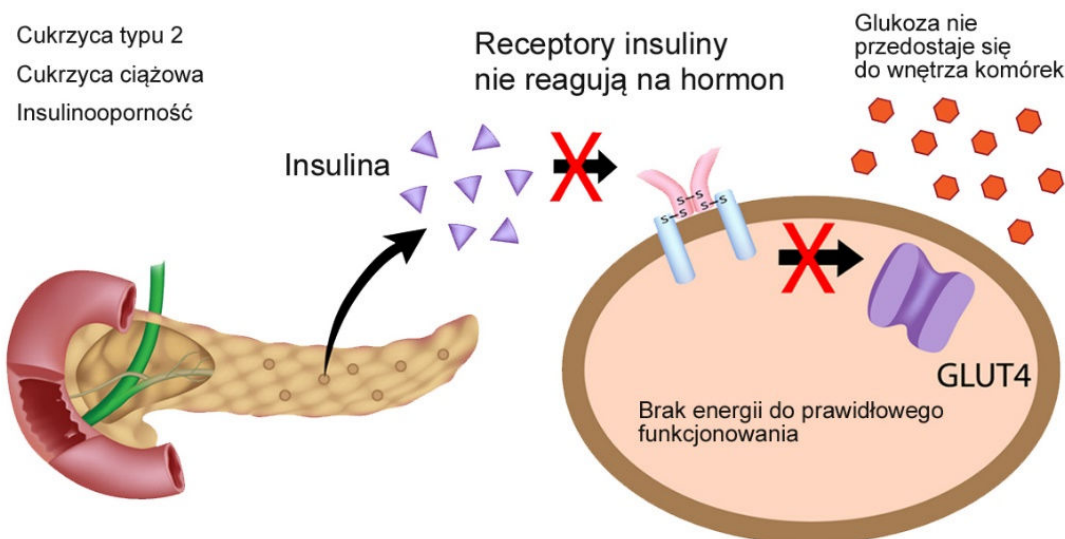
Cukrzyca typu 2 (T2DM), inaczej insulinoniezależna, wywołana jest względnym niedoborem insuliny, za który odpowiadają dwa zazwyczaj współistniejące czynniki – zmniejszenie wrażliwości tkanek na działanie insuliny (insulinooporność) oraz zaburzenie funkcji wydzielniczej komórek β wysp trzustkowych (Rysunek 2). Rozwój T2DM warunkują czynniki genetyczne i środowiskowe. Nie zidentyfikowano konkretnych genów odpowiedzialnych za pojawienie się T2DM. Przyczyny rozwoju T2DM doszukuje się w dziedziczeniu wielogenowym [1].

Występowanie T2DM rośnie wraz z wiekiem. Do głównych czynników ryzyka zachorowania na T2DM należy otyłość (szczególnie typu brzuszego), która wpływa na pojawianie się insulinooporności. Na zwiększanie prawdopodobieństwa zachorowania na T2DM wpływa także sposób odżywiania i poziom aktywności fizycznej [1]. Do pozostałych czynników ryzyka zachorowania na cukrzycę należą:

- istnienie wcześniej rozpoznanego stanu przedcukrzycowego (nieprawidłowa glikemia na czczo lub nieprawidłowa tolerancja glukozy),
- nadwaga lub otyłość ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ lub obwód w talii $>80 \text{ cm}$ u kobiet i $>94 \text{ cm}$ u mężczyzn),
- cukrzyca w wywiadzie rodzinnym,
- mała aktywność fizyczna lub jej nagłe zaprzestanie,
- przynależność do grupy środowiskowej lub etnicznej bardziej narażonej na cukrzycę,
- wcześniejsza cukrzyca ciążowa,
- urodzenie dziecka o masie $>4 \text{ kg}$,
- nadciśnienie tętnicze ($\geq 140/90 \text{ mm Hg}$),
- $HDL-C < 1,0 \text{ mmol/l}$ lub $TG > 1,7 \text{ mmol/l}$,

- zespół policystycznych jajników,
- choroby sercowo-naczyniowe,
- mukowiscydoza [1, 10].

Rysunek 2.
Mechanizm powstawania T2DM [11]



2.3. Epidemiologia

Brak jest danych literaturowych prezentujących wskaźniki epidemiologiczne wyłącznie w analizowanych populacjach docelowych, stąd przedstawiono dane epidemiologiczne dla cukrzycy ogółem, w miarę możliwości prezentując odrębne dane dla T1DM oraz T2DM, o ile były one dostępne. Nie odnaleziono danych nt. współczynników epidemiologicznych tj. wskaźnika zachorowalności oraz chorobowości dla cukrzycy o znanej przyczynie (tzw. inne specyficzne typy cukrzycy).

2.3.1. Dane światowe

Chorobowość

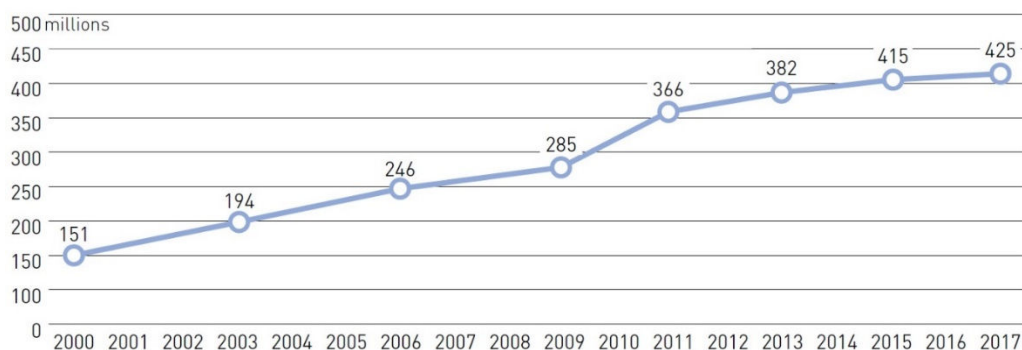
Częstość występowania cukrzycy na świecie dynamicznie wzrasta (Rysunek 3). Według danych Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF *International Diabetes Federation*) w roku 2017 na świecie było 425 mln chorych z rozpoznaną cukrzycą w wieku 20–79 lat (z czego 327 mln w wieku produktywnym). Współczynnik chorobowości wyniósł 8,8% (odpowiednio: 8,4 % dla kobiet i 9,1% dla mężczyzn). Najwyższy współczynnik chorobowości skorygowany wiekiem występuje w Ameryce Północnej i wynosi 11,0%, najniższy natomiast w Afryce i wynosi on 4,4%. Zgodnie z danymi IDF w 2017 r. światowa liczba dzieci i młodzieży w wieku 0–19 lat z T1DM wynosiła 1 106 500. Wg IDF

w 2045 r. na T2DM będzie chorować około 629 mln osób (współczynnik chorobowości wzrośnie do 9,9%) [3].

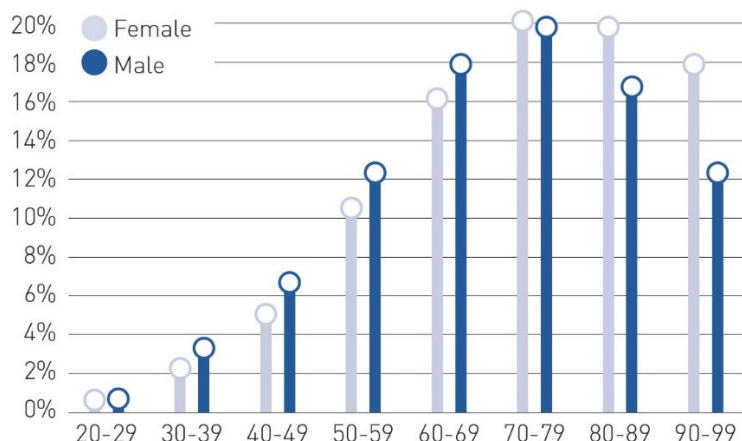
W Europie współczynnik chorobowości w roku 2017 dla chorych w wieku 20–79 lat wyniósł 8,8%. Około 58 mln dorosłych choruje na cukrzycę w Europie. Wg danych szacunkowych w 2045 r. w Europie będzie chorować około 10,2% społeczeństwa. Wg danych IDF w 2017 r. liczba dzieci i młodzieży w wieku 0–19 lat, chorujących na T1DM w Europie, wynosiła 286 tys. [3].

Największy problem stanowią przypadki cukrzycy nierozpoznanej. Zgodnie z danymi IDF stanowią one około 50% wszystkich przypadków [3].

Rysunek 3.
Liczba chorych na cukrzycę w wieku 20–79 lat na świecie [5]



Rysunek 4.
Współczynnik chorobowości dla chorych na T2DM w roku 2017 w zależności od wieku i płci [5]



Zapadalność

Zgodnie z danymi IDF zapadalność na T1DM wśród dzieci i młodzieży <20 r.ż. na świecie i w Europie wynosi odpowiednio 132 tys. i 28 tys. nowych przypadków na rok. W Stanach Zjednoczonych odnotowuje się największą liczbę nowych zachorowań na T1DM wśród dzieci i młodzieży poniżej 20.

r.ż. i wynosi ona 17,1 tys. osób na rok. W Europie najwyższy współczynnik zapadalności w 2017 roku występował w Finlandii, gdzie wynosił 57,2/100 tys. osób na rok [3]. W raporcie z 2017 roku nie opublikowano analogicznych danych dotyczących światowej zapadalności na T2DM, aczkolwiek inne dostępne dane literaturowe wskazują na wzrost zapadalności na T2DM, szczególnie wśród dzieci i młodzieży [12].

Umieralność

Zgodnie z danymi IDF z powodu cukrzycy i jej powikłań w 2017 r. wśród osób w wieku 20–79 lat na Świecie i w Europie zmarło odpowiednio: 4 mln osób (z czego 46% poniżej 60. r.ż.) i 0,5 mln osób (z czego 33% poniżej 60. r.ż.). Tym samym, odsetek zgonów z powodu cukrzycy na świecie wynosił 10,7% spośród wszystkich przyczyn zgonów w 2017 r. [3]

2.3.2. Dane polskie

Chorobowość

Z danych IDF wynika, że w Polsce w 2017 roku na T2DM chorowało ponad 2,2 mln Polaków w wieku 20–79 lat. Współczynnik chorobowości wynosił 7,6%. Wg prognoz na 2045 rok współczynnik ten wzrośnie do około 9,5%, a liczba chorych - do 2,4 mln. Aktualnie przyjmuje się, iż ponad 45% chorych z T2DM pozostaje niezdiagnozowana. Z kolei liczba dzieci i młodzieży w wieku 0–19 lat chorujących na T1DM w Polsce w 2017 r. wynosiła 14 544 [4].

Z kolei wg danych NFZ liczba osób z T1DM oraz T2DM w Polsce w 2015 r. wynosiła odpowiednio 0,31 mln oraz 1,63 mln, co wskazuje na chorobowość wynoszącą 0,81% i 4,24% [13]. Oszacowana przez NFZ liczebność chorych z cukrzycą jest o około 13% niższa od szacunków IDF z 2017 r. (IDF: 2,2 mln, NFZ: 1,94 mln). Dysproporcja ta wynika z faktu, iż NFZ raportuje wyłącznie przypadki rozpoznane i leczone w systemie, natomiast IDF wszystkie przypadki, tj. również nierozpoznane. Według opinii ekspertów z 2016 r. rzeczywista liczba chorych w Polsce może wynosić nawet do 2,5 mln. Co istotne, zarówno dane NFZ jak i eksperta wskazują, że co trzecia osoba wymaga insulinoterapii (ok. 0,63 mln osób) [5].

Tabela 1.
Liczba chorych z rozpoznaniem cukrzycy w Polsce wg danych NFZ i eksperta [13]

Rozpoznanie wg ICD-10	NFZ 2015 (przypadki zgłoszone)	Opinia eksperta 2016 (przypadki ogółem)
E10 (T1DM)	0,31 mln	–
E11 (T2DM)	1,63 mln	–
Cukrzyca łącznie	1,94 mln	2,50 mln
Insulinoterapia (n)	0,63 mln	~25% pacjentów z cukrzycą – 0,625 mln

Rysunek 5.
Chorobowość cukrzycy w Polsce [4, 13]



Zapadalność

Zgodnie z danymi IDF zapadalność na T1DM w roku 2017 u osób <20 r.ż. wynosiła 18,4/100 tys. osób na rok. Z kolei zapadalność na T2DM w Polsce oszacowano na około 200/100 tys. osób na rok. Zapadalność na cukrzycę zwiększa się wraz z wiekiem, aż do 70. r.ż., później maleje [4].

Umieralność

Zgodnie z danymi IDF z powodu cukrzycy i jej powikłań w 2017 r. w Polsce w grupie wiekowej 20–79 lat zmarło około 18 000 osób [4].

2.3.3. Epidemiologia z perspektywy zdrowia publicznego

Ze względu na szerokie rozpowszechnienie w Polsce, cukrzyca stanowi istotny problem z perspektywy zdrowia publicznego. Z powodu wzrostu liczby zachorowań na cukrzycę oraz rozwoju powikłań, koszty związane z leczeniem i rehabilitacją zwiększają się, obciążając tym samym budżet państwa. Bezpośrednie koszty leczenia cukrzycy i jej powikłań, do których należą koszty świadczeń: podstawowej opieki zdrowotnej, ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, leczenia szpitalnego oraz koszty refundacji leków, stanowią około 50% kosztów całkowitych. Resztę stanowią koszty związane z utratą wydajności spowodowanej przedwczesnym wyjściem z rynku pracy, nieobecnością chorego w pracy oraz ze zmniejszeniem wydajności pracownika obecnego w pracy z powodu odczuwania objawów cukrzycy [14].

W 2016 r. łączne koszty leczenia pacjentów chorych na T2DM (bez kosztów leczenia powikłań), sfinansowane przez NFZ, wyniosły 1 710,1 mln zł. W tym samym roku wydatki ZUS na świadczenia związane z niezdolnością do pracy spowodowaną T2DM wyniosły 119,9 mln zł, w tym wydatki na renty z tytułu niezdolności do pracy stanowiły 65,7%, tj. 78,8 mln zł), a wydatki z tytułu absencji chorobowej – 29,9%, tj. 35,9 mln zł. Z kolei wydatki KRUS na renty z tytułu niezdolności do pracy

spowodowanej cukrzycą typu 2 stanowiły w każdym roku 1,4% wydatków ogółem przeznaczonych na ten cel, tj. 31,9 mln zł w 2015 r. oraz 33,5 mln zł w 2016 r. [15].

2.3.4. Liczebność populacji docelowej



2.4. Rozpoznanie

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) badania w kierunku rozpoznania cukrzycy powinno się przeprowadzać raz na 3 lata u osób powyżej 45. roku życia oraz u młodszych z nadwagą lub otyłością, u których występuje co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka cukrzycy. Wskazaniami do przeprowadzania badań diagnostycznych w kierunku cukrzycy jest również przynależność do grup ryzyka zachorowania na cukrzycę. Badania dla tej grupy wykonywane są raz na rok (Rozdział 2.2) [1, 7].

W przypadku podejrzenia cukrzycy u pacjenta zaleca się przeprowadzenie:

- oznaczenia stężenia glukozy we krwi żyłnej (glikemia przygodna),
- dwukrotnego oznaczenia glikemii na czczo (przy braku występowania objawów i niestwierdzonej hiperglikemii przygodnej),
- doustnego testu nietolerancji glukozy (w przypadkach, gdy jednokrotny pomiar glikemii na czczo wyniesie 5,6–6,9 mmol/l (100–125 mg/dl) oraz gdy przy glikemii <5,6 mmol/l (<100 mg/dl) istnieje podejrzenie nietolerancji glukozy) [7].

W zaleceniach klinicznych *American Diabetes Association* (ADA) istnieje możliwość diagnozowania cukrzycy na podstawie wyników oznaczenia hemoglobiny glikowanej HbA1c. Poziom HbA1c określa średnie stężenie glukozy we krwi w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie. PTD nie zaleca jednak oznaczania HbA1c w celu diagnostyki cukrzycy z powodu braku dostatecznej standaryzacji metod laboratoryjnych w Polsce oraz nieustalonej wartości diagnostycznej w rozpoznaniu cukrzycy dla populacji polskiej [1, 17].

Zalecenia PTD w diagnostyce zaburzeń gospodarki węglanowej cukrzycy przedstawiono poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Kryteria rozpoznawania cukrzycy wg PTD [1, 7]

Stan	Glikemia na czczo ^a	Przygodna glikemia	Glikemia po 2 godz. OGTT
Prawidłowe stężenie glukozy	3,3–5,5 mmol/l (70–99 mg/dl)	x	7,8 mmol/l (<140 mg/dl)
Nieprawidłowa glikemia na czczo (IGF)	5,6–6,9 mmol/l (100–125 mg/dl)	x	x
Nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT)	x	x	7,8–11,1 mmol/l (140–199 mg/dl)
Cukrzyca^b	7,0 mmol/l (≥126 mg/dl) ^c	≥11,1 mmol/l (≥200 mg/dl) ^d	≥11,0 mmol/l (≥200 mg/dl)

a) Oznaczanie glukozy w osoczu krwi żyłnej przez pobranie krwi 8–14 godz. od ostatniego posiłku.

b) Do rozpoznania cukrzycy konieczne jest stwierdzenie jednej z nieprawidłowości.

c) Dla glikemii na czczo w celu rozpoznania cukrzycy wymagane jest 2-krotne potwierdzenie zaburzeń przy uwzględnieniu ewentualnych czynników niezwiązanych z wykonywaniem badania (pora ostatnio spożytego posiłku, wysiłek fizyczny, pora dnia)

d) Występowanie również typowych objawów hiperglikemii j. wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie i senność spowodowane odwodnieniem.

2.5. Przebieg choroby

Ogólny przebieg w T1DM i T2DM

W rozpoczęciu i przebiegu choroby występują znaczne rozbieżności między dwoma, głównymi typami cukrzycy – T1DM i T2DM. W T1DM u dzieci i młodzieży, z powodu zanikania komórek β trzustki, początek choroby jest gwałtowny – występują objawy kwasicy i śpiączki ketonowej, a przebieg choroby jest zmienny, z tendencją do wahań glikemii. Z kolei u dorosłych początek T1DM nie jest tak gwałtowny, a przebieg choroby jest stabilniejszy i wolniejszy [1].

Przebieg T2DM jest wieloetapowy, zmieniający się dynamicznie w czasie i często bezobjawowy. T2DM zwykle rozpoczyna się okresem insulinooporności, który przechodzi w kompensacyjną hiperinsulinemię (nadmierna sekrecja insuliny w celu zrekompensowania braku wrażliwości tkanek na insulinę), która trwa aż do wyczerpania rezerw wydzielniczych insuliny komórek β . W końcowej fazie cukrzycy następuje apoptoza komórek wydzielniczych β , a tym samym całkowite zaprzestanie produkcji insuliny [1].

Do objawów cukrzycy, które są ściśle związane ze stale podwyższonym poziomem stężenia glukozy we krwi, należą:

- poliuria (wielomocz),
- polidypsja (wzmożone pragnienie),
- osłabienie i nadmierna senność,
- zmniejszenie masy ciała,
- pojawienie się ropnych zakażeń na skórze,
- pojawienie się zakażeń układu moczowo-płciowego [1].

Powikłania cukrzycy

W przebiegu cukrzycy, zwłaszcza nieprawidłowo leczonej lub nieleczonej, dochodzi do rozwoju powikłań, które można podzielić na powikłania wczesne (krótkotrwałe) i późne (przewlekłe). Do wczesnych powikłań należą epizody hiperglikemii oraz hipoglikemii, które odpowiednio oznaczają wzrost (>5,5 mmol/l) oraz spadek (<3,0 mmol/l) stężenia glukozy we krwi względem normy. W skrajnych przypadkach hiperglikemii może dochodzić do rozwoju tzw. ostrych powikłań cukrzycy, obejmujących kwasicę i śpiączkę ketonową, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny i kwasicę mleczanową (Tabela 3), których wystąpienie stanowi bezpośrednie zagrożenie życia i wymaga hospitalizacji [18]. Z kolei hipoglikemia jest zazwyczaj związana z przyjęciem zbyt dużej dawki leku hipoglikemizującego w stosunku do podaży pokarmów i intensywności wysiłku fizycznego, a ryzyko jej wystąpienia stanowi nieodłączny element leczenia przeciwcukrzycowego [18, 19]. Szczegółowe przyczyny występowania hipo- i hiperglikemii przedstawiono na schemacie poniżej (Rysunek 6) [20].

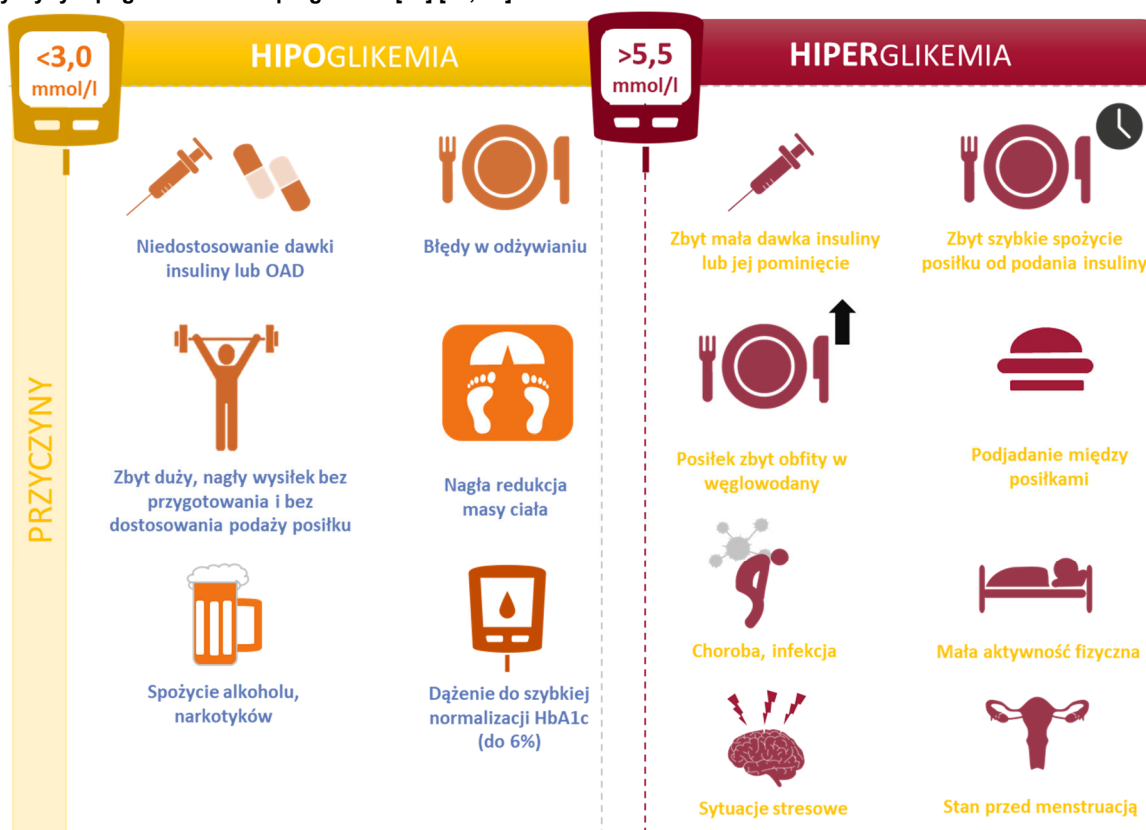
Długotrwałe utrzymywanie się podwyższonego stężenia glukozy we krwi prowadzi do aktywacji mechanizmów biologicznych potęgujących stres oksydacyjny, glikację białek i lipidów komórkowych, która w konsekwencji prowadzi do rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycowych, występujących pod postacią schorzeń mikronaczyniowych (retinopatia, nefropatia i neuropatia) i makronaczyniowych (choroby sercowo-naczyniowe) [1]. Zgodnie z danymi Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę w Polsce, powikłania mikronaczyniowe występują częściej u pacjentów z T1DM, natomiast makronaczyniowe - u pacjentów z T2DM (Wykres 1). Jednocześnie, występowanie późnych powikłań jest główną przyczyną hospitalizacji i śmiertelności pacjentów z cukrzycą, stąd prawidłowa kontrola glikemii ma istotne znaczenie w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju powikłań [21, 22].

Tabela 3.
Powikłania cukrzycy [1, 17]

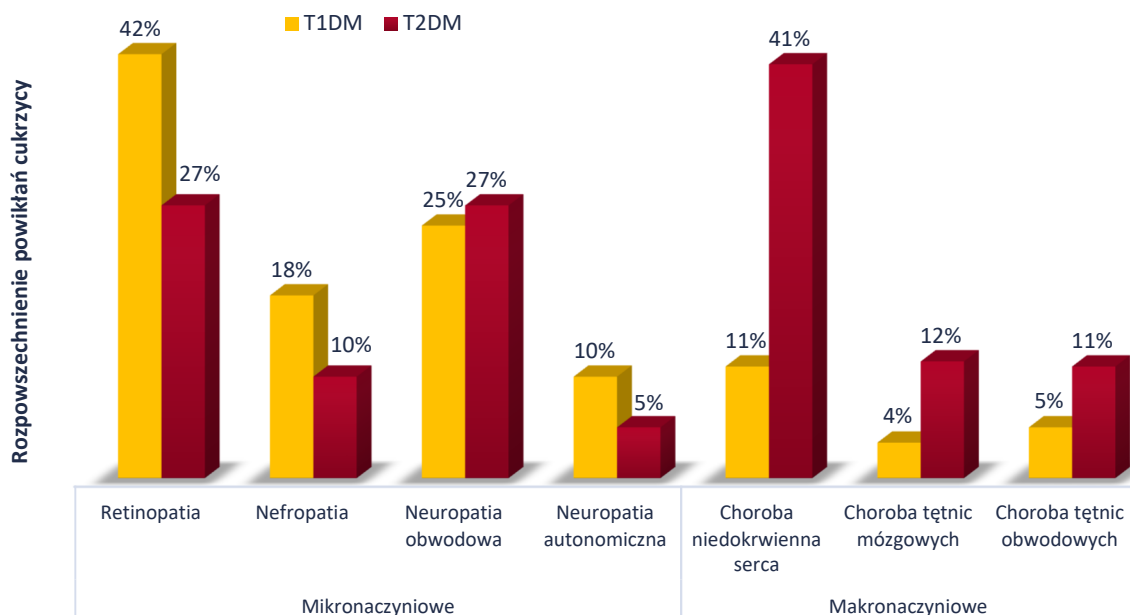
Powikłanie	Przyczyna	Objawy
WCZESNE		
Kwasica i śpiączka ketonowa	niedobór insuliny powodujący nadmierną lipolizę i produkcję ciał ketonowych	hiperglikemia, utrata glukozy z moczem, diureza osmotyczna, odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe, kwasica metaboliczna
Zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny	nagły niedobór insuliny powodujący dysfunkcje gospodarki wodno-elektrolitowej oraz zaburzenia przemiany węglowodanowej, tłuszczowej i białkowej	hiperglikemia, znaczne odwodnienie, zwiększona osmolalność osocza
Kwasica mleczanowa	nasilenie beztlenowej przemiany glukozy wskutek hiperglikemii	stężenie kwasu mlekowego w surowicy >7 mmol/l
Hipoglikemia polekowa	zmniejszenie glikemii do wartości <3 mmol/l (54 mg/dl)	nudności, ból głowy, poty, kołatanie serca, drżenia, głód, splątanie, senność, trudności w mówieniu, zaburzenia koordynacji, nietypowe zachowania, zaburzenia widzenia, parestezje, śpiączka

Powikłanie	Przyczyna	Objawy
PÓŹNE		
Choroby sercowo-naczyniowe	długotrwała hiperglikemia prowadząca do uszkodzeń makronaczyniowych	choroba niedokrwienna serca, udar mózgu, niedokrwienie kończyn dolnych, stopa cukrzycowa, nadciśnienie tętnicze
Neuropatia		uogólnione symetryczne polineuropatie (przewlekła czuciowo-ruchowa: autonomiczna, ostra czuciowa), ogniskowe i wielogniskowe neuropatie (nerwów czaszkowych, nerwów rdzeniowych, kończyn, proksymalne ruchowe, współistniejąca przewlekła zapalna polineuropatia demielinizująca)
Nefropatia	długotrwała hiperglikemia prowadząca do uszkodzeń mikronaczyniowych	mikroalbuminuria, a w następstwie białkomoczu oraz szkliwienie kłębuszków i włóknienie tkanki śródmiąższowej prowadzące do niewydolności nerek
Retinopatia		retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna z lub bez makulopatią, przedproliferacyjna oraz proliferacyjna z lub bez powikłaniami
Inne		zmiany zanikowe skóry, pęcherzyca cukrzycowa, zakażenia skóry, zmiany stawowe (zespół cieśni nadgarstka, zespół ograniczonej ruchomości stawów), zmiany kostne (osteopenia uogólniona, osteoporoza uogólniona i miejscowa), zaburzenia psychologiczne i psychiczne (depresja, nerwica lękowa), porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia refrakcji, zaćma, jaskra wtórna krwotoczna

Rysunek 6.
Przyczyny hipoglikemii oraz hiperglikemii [20] [18, 19]



Wykres 1.
Rozpowszechnienie przewlekłych powikłań cukrzycy w Polsce – Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce [2]*



* Badanie pilotażowe obejmujące 7606 pacjentów z cukrzycą, w tym 1134 z T1DM i 6119 z T2DM, zrekrutowanych z 39 ośrodków diabetologicznych w Polsce

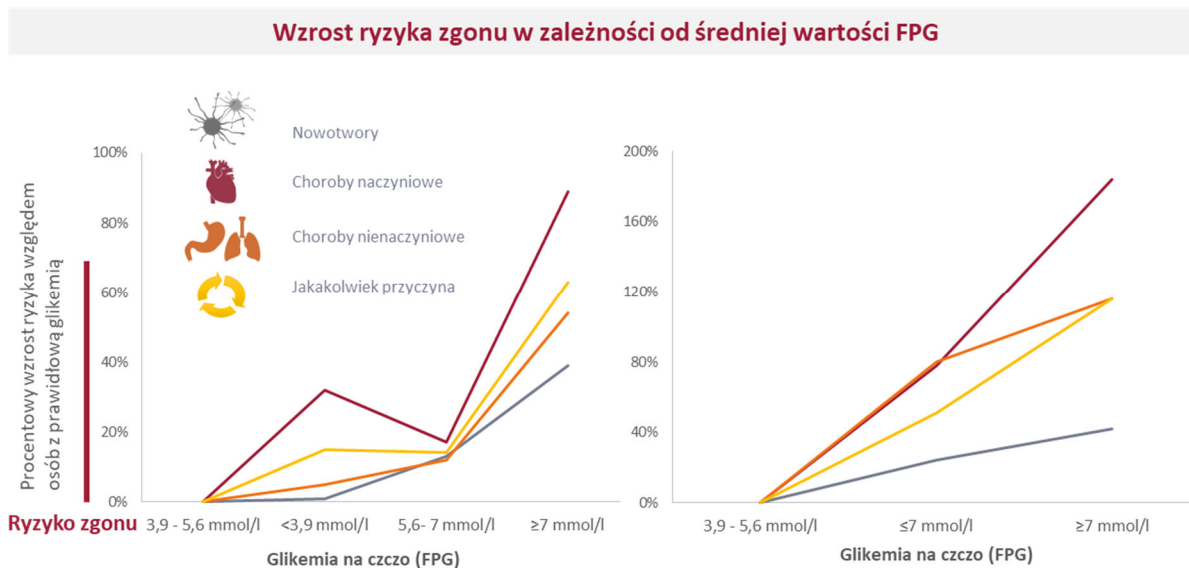
2.6. Rokowanie

Niekontrolowana glikemia u pacjentów z cukrzycą zwiększa ryzyko krótkotrwałych oraz przewlekłych powikłań zarówno w T1DM, jak i w T2DM [1, 23, 24].

Cukrzyca, jako choroba ogólnoustrojowa - prowadzi do nieodwracalnych zmian wielu narządów i układów narządów, wpływając na zwiększenie ryzyka zgonu [25]. W analizie 97 badań prospektywnych z 29 krajów (821 tys. osób) wykazano, że chorzy z cukrzycą mają o 80% wyższe ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, o 25% z powodu raka i o 132% z przyczyn naczyniowych w porównaniu do osób zdrowych. Dodatkowo, u osób z cukrzycą istotnie częściej występują zgony z przyczyn nienaczyniowych - tj. chorób nerek, wątroby, zapalenia płuc i innych infekcji, zaburzeń psychicznych, układu nerwowego, układu pokarmowego, obturacyjnej choroby płuc oraz samobójstw [25, 26]. Odnotowano również istotny związek wyższych wartości glikemii na czczo ($\geq 5,6$ mmol/l) ze zwiększonym ryzykiem zgonu zarówno z jakiegokolwiek przyczyny, jak i z przyczyn naczyniowych oraz nienaczyniowych (Wykres 2) [25, 26].

Oczekiwana długość życia dorosłych diabetyków w średnim wieku jest około 6 lat krótsza od ich zdrowych rówieśników. Za skrócenie życia pacjentów z cukrzycą odpowiadają w 58% choroby naczyniowe, w 9% nowotwory, a w 30% choroby nienaczyniowe [25, 26].

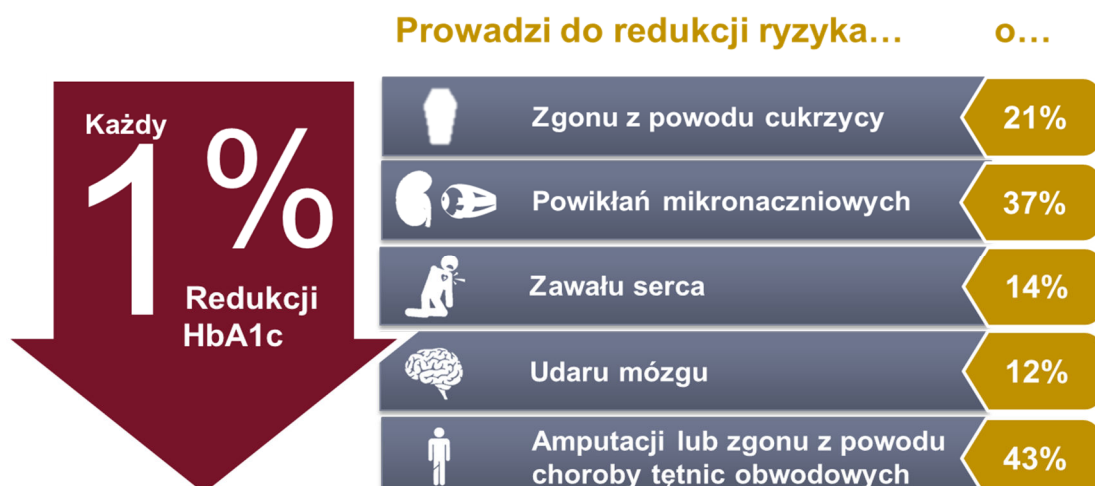
Wykres 2.
Związek pomiędzy nasileniem glikemii na czczo a wzrostem ryzyka zgonów (opracowanie własne na podstawie [26])



U pacjentów z T1DM oraz T2DM leczonych insuliną wzrasta ryzyko wystąpienia stanów hipoglikemicznych, objawiających się bólem głowy, potami, kołataniem serca, drżeniem oraz głodem, a w skrajnych przypadkach utratą świadomości i śpiączką hipoglikemiczną. Epizody hipoglikemii w istotny sposób wpływają na jakość życia pacjentów, ograniczając i zaburzając funkcjonowanie społeczne i zawodowe [27]. Niepokój i strach przed wystąpieniem hipoglikemii, w szczególności epizodów ciężkich i nocnych, jest ważnym czynnikiem ograniczającym chęć intensyfikacji insulinoterapii, zarówno wśród pacjentów [28], jak i lekarzy [29]. Ciężkie hipoglikemie, definiowane jako zdarzenia, które wymagają pomocy innej osoby, poza negatywnym wpływem na jakość życia pacjentów, przyczyniają się do istotnego wzrostu ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym przedwczesnych zgonów [30, 31]. Z kolei suboptymalna kontrola glikemii, wywołana stosowaniem niewystarczająco skutecznego leczenia przeciwcukrzycowego, prowadzi do rozwoju późnych powikłań, które należy uznać za główną przyczynę znacznej zachorowalności, hospitalizacji i śmiertelności u pacjentów z cukrzycą (Rysunek 7) [21].

W związku z powyższym uznaje się, iż właściwa kontrola glikemii u pacjenta wymaga od lekarzy stosowania schematów nie tylko skutecznych w zwalczaniu hiperglikemii, ale również bezpiecznych, czyli minimalizujących ryzyko wystąpienia epizodów hipoglikemii [29].

Rysunek 7.
Redukcja ryzyka powikłań związanych z cukrzycą w następstwie redukcji glikemii o 1% u pacjentów z T2DM



Opracowanie własne na podstawie [21]

2.7. Leczenie

2.7.1. Ogólne zasady leczenia cukrzycy

Nadrzędnym celem leczenia cukrzycy jest kontrola glikemii, która pozwala na zapobieganie powikłaniom choroby. W leczeniu cukrzycy można wyróżnić:

- leczenie nefarmakologiczne (zmianę stylu życia),
- leczenie farmakologiczne:
 - doustne / podskórne leki przeciwcukrzycowe,
 - insulinoterapię [7, 17].

W ramach leczenia farmakologicznego T1DM jedyną uznaną metodą jest insulinoterapia, natomiast w leczeniu T2DM, w zależności od stopnia nasilenia cukrzycy, może być stosowana terapia lekami przeciwcukrzycowymi i/lub insulinoterapia. Ponadto, istotnym elementem prawidłowego leczenia cukrzycy, jest również leczenie ewentualnych powikłań cukrzycowych makro- i mikronaczyniowych, takich jak: cukrzycowe choroby oczu, neuropatia cukrzycowa, stopa cukrzycowa i inne, stanowiące odrębny przedmiot analiz [7, 17].

Leczenie nefarmakologiczne

Zarówno w przypadku T1DM, jak i T2DM, niezbędnym elementem w prawidłowym i skutecznym leczeniu cukrzycy jest wdrożenie modyfikacji stylu życia, polegającej na zmianie nawyków żywieniowych, zwiększeniu wysiłku fizycznego oraz zaprzestaniu szkodliwych dla zdrowia nawyków, takich jak palenie tytoniu czy nadmierne spożywanie alkoholu. Zalecenia dietetyczne, obejmujące podaż kaloryczną oraz kompozycję makroskładników i mikroskładników w diecie, jak również rodzaj

aktywności fizycznej, indywidualizuje się dla każdego pacjenta. Szczególnie zalecanym rodzajem wysiłku fizycznego są wszelkie aktywności fizyczne na świeżym powietrzu [7, 17].

Doustne / podskórne leki przeciwcukrzycowe

U pacjentów z T2DM, u których sama modyfikacja stylu życia nie pozwala na prawidłowe kontrolowanie glikemii, wdraża się leczenie farmakologiczne. Podstawowym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym jest metformina. W przypadku obecności przeciwwskazań do jej stosowania, możliwe jest zastosowanie innych grup leków o odmiennych mechanizmach działania, które przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 4). U pacjentów, u których glikemia nie jest kontrolowana podczas monoterapii, istnieje konieczność dołączenia jednego lub dwóch dodatkowych leków przeciwcukrzycowych o odmiennych mechanizmach działania, a w następnej kolejności - rozpoczęcia insulinoterapii [7, 17].

Tabela 4.
Charakterystyka grup leków przeciwcukrzycowych [7, 17]

Grupa leków	Substancja czynna	Fizjologiczny mechanizm działania	Przeciwwskazania	Ryzyko hipoglikemii	Wpływ na masę ciała
DOUSTNE					
po pochodne biguanidu	metformina	<ul style="list-style-type: none"> zmniejszenie produkcji glukozy w wątrobie zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę 	niewydolność serca, mózgu, wątroby nerek, oddechowa, alkoholizm,	NIE	brak (możliwy umiarkowany spadek)
po pochodne sulfonilomocznika	gliklazyd, glimepiryd, glipizyd, gl kwidon, glibenklamid	<ul style="list-style-type: none"> zwiększenie sekrecji insuliny 	niewydolność serca, wątroby, nerek	TAK	wzrost
inhibitor alfa-glukozydazy	akarboza	<ul style="list-style-type: none"> hamowanie trawienia i wchłaniania wielocukrów w jelicie 	choroby przewodu pokarmowego	NIE	brak
agonista receptora PPAR-γ	pioglitazon	<ul style="list-style-type: none"> zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę 	niewydolność serca, wątroby, rak pęcherza moczowego	NIE	wzrost
inhibitor DPP-4	wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna, alogliptyna	<ul style="list-style-type: none"> zwiększenie sekrecji insuliny zależne od nasilenia hiperglikemii spadek sekrecji glukagonu 	niewydolność wątroby	NIE	brak
glinidy	nateglinid, repaglinid	<ul style="list-style-type: none"> zwiększenie sekrecji insuliny 	niewydolność wątroby	TAK	bd
inhibitor SGLT-2	dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna, ertugliflozyna	<ul style="list-style-type: none"> hamowanie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach (indukcja cukromoczu) 	niewydolność nerek	NIE	spadek
PODSKÓRNE					
agoniści receptora GLP-1	semaglutyd, liraglutyd, eksenatyd, albiglutyd, liksysenatyd, dulaglutyd	<ul style="list-style-type: none"> zwiększenie wydzielania insuliny zależne od nasilenia hiperglikemii hamowanie łaknienia 	neuropatia żołądkowo-jelitowa	NIE	spadek

Insulinoterapia

Insulinoterapia to najskuteczniejsza terapia, mająca na celu obniżanie glikemii u pacjentów z cukrzycą. [32]. Insulinoterapia w cukrzycy ma w założeniu odwzorowanie fizjologicznego rytmu wydzielania insuliny przez trzustkę. U osób zdrowych insulina wydzielana jest pulsacyjnie w niewielkich dawkach przez całą dobę, a dodatkowe wyrzuty tego hormonu do krwioobiegu następują w odpowiedzi na bodziec pokarmowy [1]. Aktualnie na rynku dostępnych jest wiele preparatów insulinowych, które różnią się profilem farmakokinetycznym, przez co jedne z nich lepiej utrzymują stałe stężenie insuliny między posiłkami (insuliny bazalne), a inne lepiej odzwierciedlają okołoposiłkowy wyrzut insuliny (insuliny bolusowe) (Tabela 5) [33]. Poszczególne rodzaje insuliny stosuje się w odmiennych modelach insulinoterapii: konwencjonalnej (prostej) oraz intensywnej, prowadzonej metodą wielokrotnych wstrzyknięć lub przy użyciu pompy insulinowej. Każdy z powyższych schematów ma swoje zalety i wady, przez co wybór odpowiedniego schematu powinien być dostosowywany do każdego pacjenta indywidualnie (Tabela 6) [34].

Na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat, wraz z poszerzeniem wiedzy na temat cukrzycy oraz postępem technologicznym, nastąpił przełom w dziedzinie insulinoterapii, który doprowadził do optymalizacji parametrów działania insuliny w odniesieniu do ich farmakokinetyki. Pozwolił on na zsyntetyzowanie insuliny o bardziej fizjologicznym profilu działania. Z jednej strony pojawiły się szybko działające analogi insuliny ludzkiej, cechujące się szybkim początkiem oraz krótkim czasem działania, których zastosowanie imituje posiłkowy wyrzut insuliny u zdrowego człowieka. Z drugiej strony opracowano również długodziałające analogi insuliny (LAA), cechujące się długim, bezszczytowym profilem działania, których zastosowanie pozwala na utrzymywanie stałego stężenia insuliny we krwi, przy ograniczeniu ryzyka hipoglikemii, co imituje stały międzyposiłkowy wyrzut insuliny u osoby zdrowej [32].

Stosowanie schematów insulinoterapii zawierających szybko działające analogi jako insuliny posiłkowe oraz długodziałające analogi jako insuliny bazalne, pozwala uzyskać optymalną kontrolę glikemii, przy niskim ryzyku hipoglikemii, natomiast związane jest ze stosunkowo dużą liczbą iniekcji (4 do 5 na dobę), co negatywnie wpływa na jakość życia i elastyczność terapii, oraz utrudnia pacjentom stosowanie się do zaleceń lekarskich. Odpowiedzią na te niezaspokojone potrzeby jest wprowadzenie na rynek innowacyjnego produktu leczniczego Ryzodeg®, pierwszego preparatu zawierającego w swoim składzie zarówno komponentę długodziałającą (degludec), jak i szybko działającą (aspart), dzięki czemu możliwe jest ograniczenie liczby codziennych iniekcji do minimum, przy zachowaniu korzyści związanych ze stosowaniem długodziałającego analogu (Rysunek 8) [35]. Podsumowanie efektywności głównego komponentu preparatu Ryzodeg® – insuliny degludec – na tle innych analogów długodziałających przedstawiono w kolejnym rozdziale (Rozdz. 2.7.2).

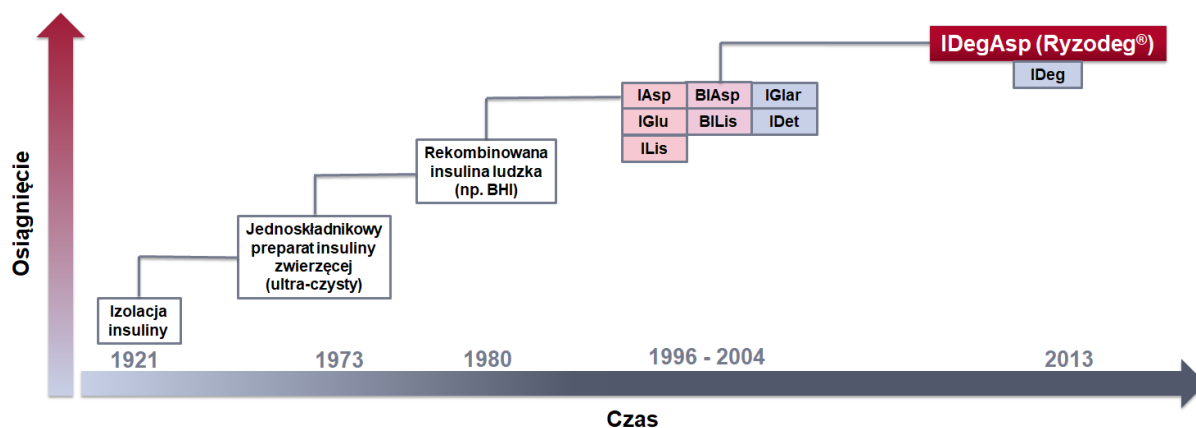
Tabela 5.
Rodzaje insulin standardowo stosowanych w leczeniu cukrzycy [33]

Rodzaj insuliny	Bolusowa	Bazalna
ludzka	krótkodziałająca insulina ludzka (RHI, <i>regular human insulin</i>)	insulina ludzka o przedłużonym uwalnianiu (NPH, <i>neutral protamine Hagedorn</i>)
analog insuliny	szybkodziałający analog insuliny (RAA, <i>rapid-acting insulin analogs</i>): • aspart • lispro • glulizynowe	długodziałający analog insuliny (LAA, <i>long-acting insulin analogs</i>): • glargine • detemir • degludec
mieszanki insulin (MIX)	• mieszanki dwufazowe (BHI, <i>biphasic human insulin</i>) • biaspart (BIAsp) • bilispro (BILis)	

Tabela 6.
Modele insulinoterapii stosowane w leczeniu cukrzycy [34]

Cecha	Insulinoterapia konwencjonalna	Intensywna insulinoterapia	
		wielokrotne wstrzyknięcia	pompa insulinowa
opis	1–2 wstrzyknięcia insuliny bazalnej na dobę	insulina bazalna, naśladująca podstawowe stężenie insuliny w skojarzeniu z bolusową odzwierciedlającą okołoposiłkowy wyrzut insuliny	jeden rodzaj insuliny podawany jako insulina bazalna (stałe uwalnianie minimalnych ilości insuliny) i bolusowa (do posiłku)
rodzaje insulin	NPH, LAA, MIX	bazalna: NPH lub LAA bolusowa: RHI lub RAA	RHI, RAA
typ cukrzycy	T2DM	T1DM, T2DM	T1DM
zalety	<ul style="list-style-type: none"> prostota i komfort leczenia (brak konieczności dostosowania dawek) zalecany u osób starszych 	<ul style="list-style-type: none"> elastyczność co do pory, liczby i kompozycji posiłków (pacjent dostosowuje dawkę insuliny) 	<ul style="list-style-type: none"> najbardziej fizjologiczny schemat insulinoterapii niskie ryzyko hiperglikemii
wady	<ul style="list-style-type: none"> ryzyko wystąpienia hiperglikemii poposiłkowej ryzyko hipoglikemii wymaga stałej pory przyjmowania posiłków 	<ul style="list-style-type: none"> duża liczba wstrzyknięć w ciągu doby 	<ul style="list-style-type: none"> konieczność stałego podpięcia do urządzenia koszt zakupu pompy

Rysunek 8.
Postęp w syntezie insulin (zmodyfikowano na podstawie Singh 2014) [35]



analogi szybkodziałające; analogi długodziałające; mieszanki analogów

2.7.2. IDegAsp jako nowy rodzaj preparatów insulinowych

Charakterystyka złożenia IDegAsp

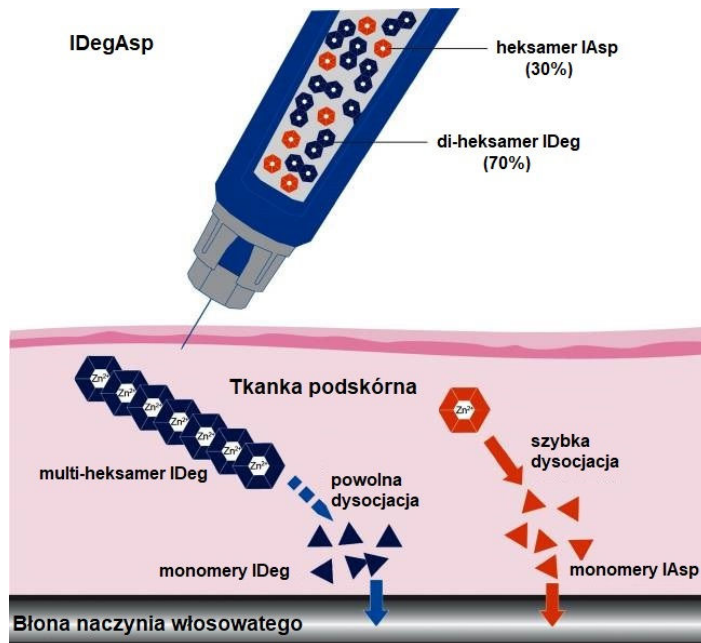
Wnioskowana interwencja IDegAsp należy do nowego, unikatowego typu insulin, będących kombinacją długodziałającego (IDeg) oraz szybkodziałającego (IAsp) analogu insuliny w stosunku 70:30. Tym samym preparat Ryzodeg® odzwierciedla stosowany w praktyce klinicznej model insulinoterapii złożonej, oparty o wielokrotne, podskórne wstrzyknięcia insuliny (MDI). Oddzielne działanie obydwu rodzajów analogów jest utrzymane, pomimo zestawienia ich w jednym produkcie leczniczym. Komponent IDeg cechuje się powolnym mechanizmem absorpcji, który skutkuje stabilnym profilem oraz brakiem szczytu działania przez cały dzień, natomiast komponent IAsp szybko obniża stężenie glukozy podczas posiłku. Dlatego też IDegAsp jest podawany raz/dwa razy na dobę wraz z głównym posiłkiem (Rysunek 9) [6, 36].

Ze względu na swój unikatowy skład, produkt leczniczy Ryzodeg® pod względem charakteru działania najlepiej odpowiada długodziałającym analogom insulin. Mimo iż początkowy profil wchłaniania glukozy po podaniu IDegAsp jest zbliżony do BIAsp (mieszanki insulinowe), to ze względu na wysoką zawartość składnika długodziałającego, działanie IDegAsp jest znacznie dłuższe niż działanie BIAsp i bardziej zbliżone do profilu działania IDeg (Rysunek 10) [37].

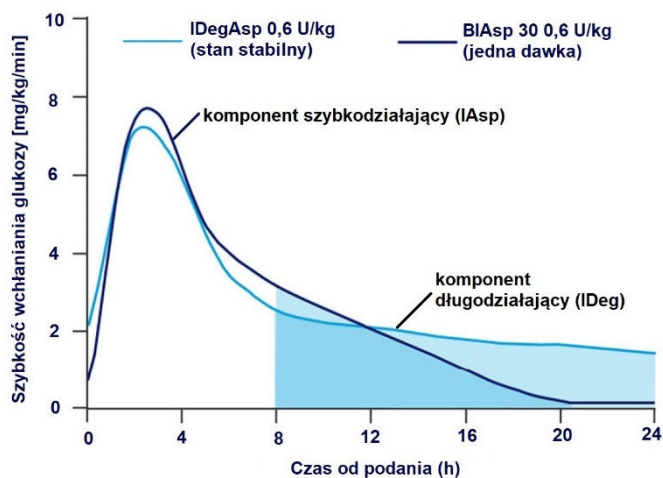
Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (Rozdz. 8.1) preparat Ryzodeg® został zarejestrowany we wskazaniu obejmującym leczenie cukrzycy dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat, jednak ze względu na swoją specyfikę, zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami leczenia cukrzycy, powinien być stosowany szczególnie u:

- pacjentów z T1DM, którzy mogą odnieść korzyść z uproszczenia schematu intensywnej insulinoterapii, realizowanej w wielokrotnych wstrzyknięciach,
- pacjentów z T2DM z niedostatecznie kontrolowanym poziomem glikemii w wyniku stosowania insuliny bazowej (z/bez doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi), którzy wymagają intensyfikacji terapii poprzez dodanie insuliny bolusowej (okołoposiłkowej).

Rysunek 9.
Mechanizm działania IDegAsp (źródło: Havelund 2015) [36]



Rysunek 10.
Różnice w profilach wchłaniania glukozy pomiędzy IDegAsp a BIAsp 30 (źródło: Kumar 2016) [37]



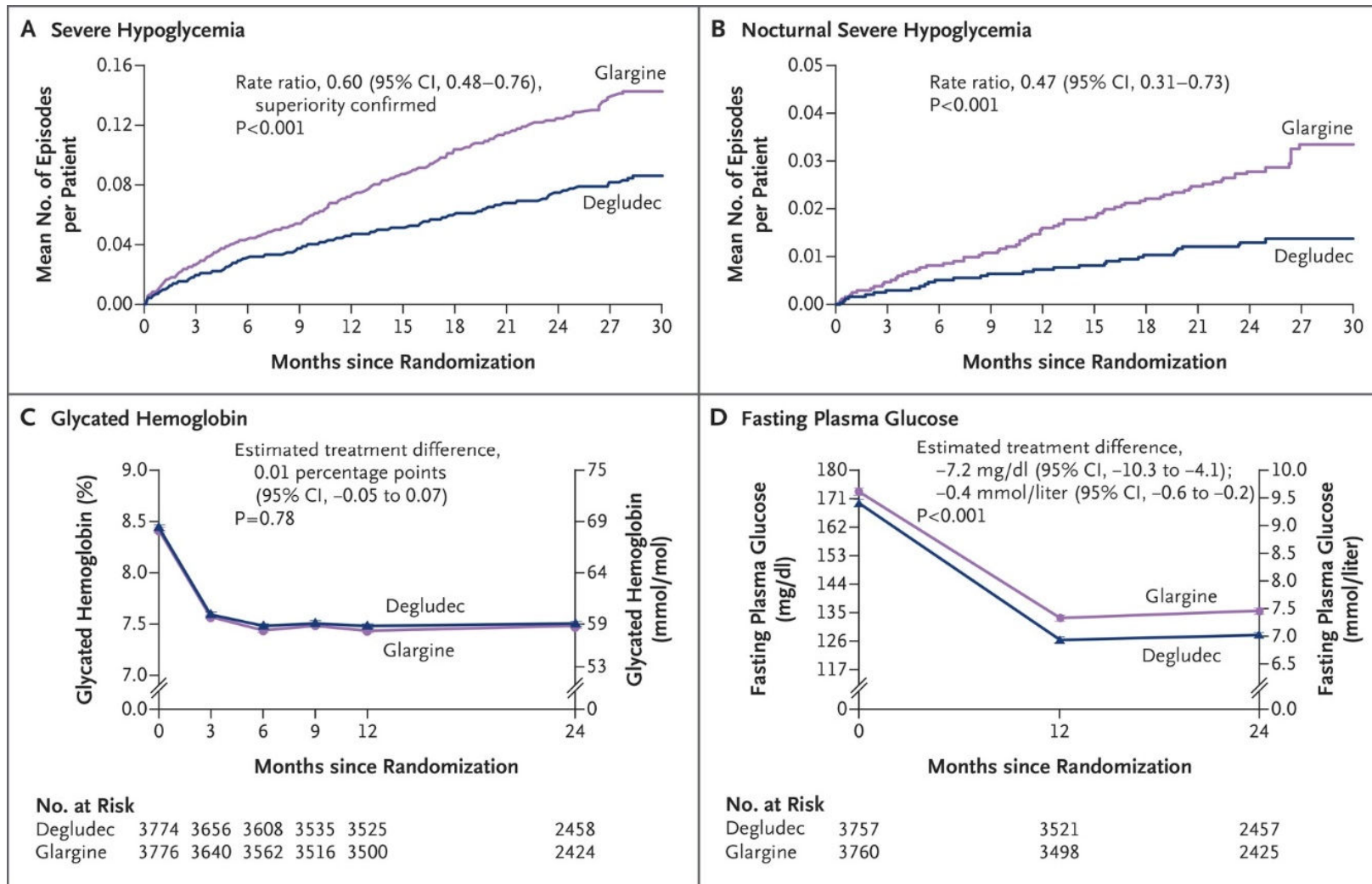
Charakterystyka długodziałającego komponentu IDegAsp

IDeg należy do preparatów insulinowych z grupy LAA, który aktualnie nie jest finansowany ze środków publicznych, aczkolwiek jego właściwości farmakologiczne są zbliżone do innych, finansowanych ze środków publicznych, LAA, tj. IDet i IGlax. Dostępne dane literaturowe, poparte stanowiskiem Prezesa AOTMiT wskazują, iż IDeg ma zbliżone właściwości farmakokinetyczne oraz cechuje się co najmniej podobną skutecznością i profilem bezpieczeństwa jak pozostałe LAA (Tabela 7, Wykres 3) [38–40].

Tabela 7.
Porównanie właściwości LAA (IGlar) oraz IDeg – głównego komponentu preparatu Ryzodeg® [38–40]

Cecha	IGlar	IDeg
Farmakokinetyka	<ul style="list-style-type: none"> • dłuższy czas działania względem NPH • brak szczytu działania względem NPH • rzadsza konieczność podawania względem NPH 	<ul style="list-style-type: none"> • dłuższy czas działania względem NPH • brak szczytu działania względem NPH • rzadsza konieczność podawania względem NPH • dłuższy okres półtrwania względem IGlar
Kontrola glikemii	<ul style="list-style-type: none"> • przewaga IGlar nad NPH w zakresie kontroli glikemii 	<ul style="list-style-type: none"> • IDeg nie gorszy od IGlar w zakresie kontroli glikemii (stężenie HbA1c)
Ryzyko hipoglikemii	<ul style="list-style-type: none"> • przewaga IGlar nad NPH w zakresie ryzyka hipoglikemii 	<ul style="list-style-type: none"> • przewaga IDeg nad IGlar w zakresie ryzyka hipoglikemii (epizody ciężkiej hipoglikemii, epizody ciężkiej hipoglikemii nocnej)

Wykres 3.
Porównanie skuteczności IDeg względem IGlar [39]



2.7.3. Dowody naukowe dla Ryzodeg®

Preparat Ryzodeg® to opcja terapeutyczna o szeroko przebadanej skuteczności wśród pacjentów z cukrzycą. Do chwili obecnej przeprowadzono szereg badań dotyczących efektywności terapeutycznej IDegAsp, zarówno wśród dorosłych jak i pediatrycznych pacjentów z T1DM, jak również wśród pacjentów z T2DM, zarówno uprzednio poddanych insulinoterapii, jak i uprzednio nieleczonych insuliną. Podsumowanie dostępnych dowodów naukowych dla IDegAsp przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Zestawienie najważniejszych dowodów naukowych dla IDegAsp

Badanie / NCT	Akronim	Interwencja	Komparator	N	Wiek	Uprzednia insulinoterapia / OAD	OL	Metodyka	Testowana hipoteza	Ref.
T1DM										
Hirsch 2012 NCT00978627	BOOST T1	IDegAsp + IAsp	IDet + IAsp	366 vs 182	≥18	100% / nd	26 tyg.	RCT, UR, NZ, W, F3	<i>non-inferiority / superiority</i>	[41]
Battelino 2018 NCT01835431	bd	IDegAsp + IAsp	IDet + IAsp	182 vs 180	<18	100% / nd	16 tyg.	RCT, UR, NZ, W, F3	<i>non-inferiority / superiority</i>	[42]
T2DM – pacjenci uprzednio nieleczeni insuliną										
Kumar 2016 NCT01045707	BOOST: START1	IDegAsp + OAD	IGlar + OAD	266 vs 264	≥18	0% / 100%	26 tyg.	RCT, UR, NZ, W, F3	<i>non-inferiority</i>	[43]
Onishi 2013 NCT01272193	BOOST: JAPAN	IDegAsp ± OAD	IGlar ± OAD	147 vs 149	≥20	0% / 100%	26 tyg.	RCT, UR, NZ, W, F3	<i>non-inferiority / superiority</i>	[44]
Franek 2015 NCT01513590	bd	IDegAsp + OAD	BIAsp + OAD	197 vs 197	≥18	0% / 100%	26 tyg.	RCT, UR, NZ, W, F3	<i>non-inferiority / superiority</i>	[45]
Heise 2011 NCT00614055	bd	IDegAsp + OAD	IGlar + OAD	59 vs 60	≥18	0% / 100%	16 tyg.	RCT, UR, NZ, W, F2	bd	[46]
Niskanen 2012 NCT00613951	bd	IDegAsp + OAD	BIAsp + OAD	61 vs 62	≥18	0% / 100%	16 tyg.	RCT, UR, NZ, W, F2	bd	[47]
T2DM – pacjenci uprzednio leczeni insuliną										
Rodbard 2016 NCT01713530	bd	IDegAsp ± OAD	IDeg + IAsp ± OAD	138 vs 136	≥18	100% / 93%	26 tyg.	RCT, UR, NZ, W, F3	<i>non-inferiority</i>	[48]
Philis Tsimikas 2018 NCT02906917	bd	IDegAsp ± OAD	IGlar + IAsp ± OAD	267 vs 265	≥18	100% / 94%	38 tyg.	RCT, UR, NZ, W, F3	<i>non-inferiority</i>	[49]
Kumar 2017 NCT01045447	BOOST: INTENSIFY BASAL	IDegAsp + OAD	IGlar + OAD	232 vs 233	≥18	100% / 100%	26 tyg.	RCT, UR, NZ, W, F3	<i>non-inferiority</i>	[50]
Fulcher 2014 NCT01009580	BOOST: INTENSIFY PREMIX1	IDegAsp ± OAD	BIAsp ± OAD	224 vs 222	≥18	100% / 79%	26 tyg.	RCT, UR, NZ, W, F3	<i>non-inferiority / superiority</i>	[51]
Kaneko 2014 NCT01059812	BOOST: INTENSIFY ALL	IDegAsp ± OAD	BIAsp ± OAD	282 vs 142	≥18	100% / 60%	26 tyg.	RCT, UR, NZ, W, F3	<i>non-inferiority / superiority</i>	[52]
bd NCT02762578	BOOST: INTENSIFY PREMIX/ALL 2	IDegAsp ± OAD	BIAsp ± OAD	361 vs 182	≥18	100% / 57%	26 tyg.	RCT, UR, NZ, W, F3	<i>non-inferiority / superiority</i>	[53]

Niebieskim kolorem oznaczono badania dla populacji wymagającej insulinoterapii złożonej (4 etap intensyfikacji leczenia zgodnie z wytycznymi). Nie uwzględniono badań, w których komparatorem była opcja nierefundowana. F2 – badanie fazy II; F3 – badanie fazy III; NZ – badanie niezaślepienie; OL – okres leczenia; RCT – badanie randomizowane; UR – badanie w układzie równoległym; W – badanie wielośrodkowe

2.8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

2.8.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

Celem terapeutycznym leczenia cukrzycy - zarówno T1DM, jak i T2DM - jest utrzymanie prawidłowej kontroli glikemii. Tradycyjnie jest ona oceniana poprzez monitorowanie poziomów hemoglobiny glikowanej (HbA1c), która odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi w czasie poprzednich 2–3 miesięcy [54, 55]. Szeroki zakres wahań glukozy w ciągu doby oraz w zakresie poszczególnych dni powoduje, że HbA1c jest najlepszym wskaźnikiem oceny długoterminowej kontroli glikemii, jednakże nie daje informacji dotyczących wartości ani częstości krótkotrwałych zmian stężenia glukozy, które są szczególnie wysokie w T1DM. Ocena krótkotrwałych wahań glukozy we krwi możliwa jest poprzez oznaczenie glukozy na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) i po posiłku (PPG, *postprandial plasma glucose*). Skuteczne postępowanie zakładające optymalną kontrolę glikemii powinno więc uwzględniać obserwację zarówno HbA1c, FPG jak i PPG [56].

Ponadto, ze względu na ryzyko wystąpienia epizodów hipoglikemii, wynikających ze stosowania leczenia przeciwcukrzycowego, w trakcie oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii, niezbędna jest ocena częstości epizodów hipoglikemii, a w szczególności epizodów ciężkich, tj. wymagających pomocy drugiej osoby, przebiegających z utratą przytomności bądź wymagających hospitalizacji [57].

2.8.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta

Podstawowe parametry kontroli glikemii, tj. HbA1c, FPG czy PPG, należą do grona zastępczych punktów końcowych. Związek pomiędzy nimi a punktami końcowymi istotnymi z perspektywy pacjenta, takimi jak występowanie późnych powikłań cukrzycowych czy zgon, został dobrze udokumentowany. Zgodnie z dostępnymi doniesieniami naukowymi, optymalna kontrola glikemii istotnie zapobiega lub opóźnia występowanie późnych powikłań cukrzycowych. Dane pochodzące z historycznego, dużego badania obserwacyjnego *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) wykazały, iż u pacjentów z T2DM każdy 1% redukcji HbA1c przyczynia się do redukcji ryzyka:

- zgonu z powodu cukrzycy o 21%,
- powikłań mikronaczyniowych o 37%,
- zawału serca o 14%,
- udaru mózgu o 12%,
- amputacji lub zgonu z powodu choroby tętnic obwodowych o 43% [58].

W niedawno opublikowanych przeglądach systematycznych (Fullerton 2014, Hemingsson 2013) potwierdzono istotną przewagę intensywnej kontroli glikemii nad konwencjonalną kontrolą glikemii w odniesieniu do redukcji ryzyka wielu powikłań związanych z cukrzycą, zarówno w populacji z T1DM (Tabela 9) jak i T2DM (Tabela 10) [59, 60].

Tabela 9.
Redukcja ryzyka powikłań związanych z intensywną kontrolą glikemii u pacjentów z T1DM (metaanaliza na podstawie przeglądu Fullerton 2014 [59])

	Powikłania (OB: 5–6,5 lat)	Liczba badanych (badania)	RR [95% CI]	Wartość p
Wystąpienie	Retinopatia	768 (2)	0,27 [0,18; 0,42]	<0,00001
	Nefropatia ^a	1475 (3)	0,56 [0,46; 0,68]	<0,00001
	Neuropatia	1,203 (3)	0,35 [0,23; 0,53]	<0,00001
Progresja	Retinopatia	764 (2)	0,61 [0,49; 0,76]	<0,00001
	Nefropatia	179 (3)	0,79 [0,37; 1,70]	0,55

OB – okres obserwacji

a) czas obserwacji 3,5 – 6,5 roku

Tabela 10.
Redukcja ryzyka powikłań związanych z intensywną kontrolą glikemii u pacjentów z T2DM (metaanaliza na podstawie przeglądu Heminggsen 2013 [60])

Powikłania	Liczba badanych (badania)	RR [95% CI]	wartość p
Zawał serca niezakończony zgonem	30 417 (14)	0,87 [0,77, 0,98]	0,02
Amputacja kończyny dolnej	11 200 (11)	0,65 [0,45, 0,94]	0,02
Złożony wynik choroby mikronaczyniowej	25 927 (6)	0,88 [0,82, 0,95]	0,0008
Nefropatia	28 096 (11)	0,75 [0,59, 0,95]	0,02
Retinopatia	10 300 (9)	0,79 [0,68, 0,92]	0,002
Fotokoagulacja rogówki	11 212 (8)	0,77 [0,61, 0,97]	0,03

3. Analiza wytycznych praktyki klinicznej

W celu ustalenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów z T1DM oraz T2DM, przeszukano w sposób niesystematyczny najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych, zajmujących się tematyką diabetologiczną, oraz organizacji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 9 dokumentów, w tym jeden polski, opublikowany na stronie Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD), oraz 8 zagranicznych. Większość odnalezionych wytycznych omawiała zagadnienia dotyczące sposobu postępowania zarówno w T1DM, jak i T2DM. Dwa dokumenty zostały poświęcone leczeniu cukrzycy w populacji dziecięcej (Tabela 11).

Tabela 11.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w DM

Nazwa towarzystwa / organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji/ aktualizacji	Ref.
Wytyczne polskie			
PTD (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne)	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę (T1DM i T2DM)	2018	[7]
Wytyczne zagraniczne			
ADA (<i>American Diabetes Association</i>)	Amerykańskie wytyczne dotyczące standardów leczenia cukrzycy (T1DM i T2DM)	2018	[17]
ADA/EASD (<i>American Diabetes Association/European Association for the Study Diabetes</i>)	Wytyczne dla leczenia hiperglikemii u chorych na T2DM	2015	[61]
CDA (<i>Canadian Diabetes Association</i>)	Kanadyjskie wytyczne kliniczne w zapobieganiu i postępowaniu u chorych na cukrzycę (T1DM i T2DM)	2018	[62]
IDF/ISPAD (<i>International Diabetes Federation/International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes</i>)	Międzynarodowe wytyczne dotyczące postępowania u dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę (T1DM)	2013	[63]
NICE (<i>National Institute for Clinical Excellence</i>)	Brytyjskie wytyczne dotyczące diagnozowania i postępowania w T1DM i T2DM u dzieci i młodzieży		[64]
	Brytyjskie wytyczne dotyczące diagnozowania i postępowania w T1DM u dorosłych	2015	[65]
	Brytyjskie wytyczne dotyczące postępowania u chorych na T2DM u dorosłych		[66]
SIGN (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)	Szkockie wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę (T1DM , T2DM)	2010/2017	[67]

3.1. T1DM

Zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych, skuteczne leczenie T1DM musi być oparte o prawidłowo przeprowadzoną edukację pacjenta w zakresie samokontroli glikemii oraz samodzielnej modyfikacji dawki insuliny, w zależności od kompozycji węglowodanowej posiłków, aktywności fizycznej oraz wyjściowego stężenia glukozy we krwi [7, 17, 62, 64, 65, 67].

Celem leczenia polskich pacjentów z T1DM jest osiągnięcie dobrej kontroli metabolicznej, polegającej na utrzymaniu wartości HbA1c w granicach możliwie jak najbardziej fizjologicznych, tj. $\leq 6,5\%$. Niniejsza wartość odnosi się do pacjentów, u których osiągnięcie niniejszego stężenia nie jest związane ze zwiększeniem ryzyka hipoglikemii oraz pogorszeniem jakości życia. W przypadku występowania ww. zdarzeń, celem terapeutycznym powinno być osiągnięcie wartości HbA1c $\leq 7,0\%$ [7].

Standardowym sposobem leczenia T1DM (bez względu na wiek) jest insulinoterapia. Zalecanym przez wszystkie wytyczne modelem insulinoterapii jest **intensywna insulinoterapia**, której celem jest naśladowanie naturalnej sekrecji insuliny z trzustki. Może być ona realizowana jako:

- **wielokrotne, podskórne wstrzyknięcia insuliny (MDI, *multiple daily injections*)**, polegające na podawaniu insuliny bazowej (NPH lub LAA) raz lub dwa razy na dobę w skojarzeniu z insuliną bolusową (RAA, RHI) podawaną przed posiłkami, lub
- **ciągły podskórny wlew insuliny** przy użyciu pompy insulinowej (**CSII, *continuous subcutaneous insulin infusion***) z wykorzystaniem insuliny RAA lub RHI [7, 17, 62–65, 67].

Zgodnie z zaleceniami wszystkich wytycznych, w tym również wytycznych polskich PTD 2018, preferowanymi insulinami w schemacie MDI są **analogi insuliny**, tj. LAA jako insulina bazalna oraz RAA jako insulina bolusowa. Wybór ten podyktowany jest mniejszym ryzykiem występowania hipoglikemii oraz zwiększeniem jakości życia pacjentów w porównaniu z leczeniem innymi typami insuliny, tj. insulinami NPH i RHI [7, 17, 62–65, 67]. Z tych samych powodów preferowanym rodzajem insuliny w CSII są RAA, które charakteryzują się większą skutecznością i bezpieczeństwem oraz bardziej fizjologicznym i szybszym działaniem niż insuliny RHI [62].

Według części wytycznych MDI jest preferowaną metodą intensywnej insulinoterapii w stosunku do CSII [62, 64, 65]. Zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych, CSII można rozważyć w przypadku, gdy metoda MDI nie jest z różnych względów odpowiednia [64, 65] lub decyzja o zakupie i stosowaniu pompy insulinowej została podjęta w oparciu o indywidualne preferencje pacjenta [62]. Medyczne wskazania do rozważenia intensywnej insulinoterapii przy użyciu pompy insulinowej obejmują pacjentów:

- u których zapotrzebowanie na dawki insuliny jest niskie (np. małych dzieci, u których podawanie wyższych dawek insuliny może skutkować hipoglikemią) [63, 64],
- u których optymalna kontrola glikemii przy użyciu MDI jest związana z suboptymalną satysfakcją z leczenia i jakości życia [62],
- prowadzących nieregularny tryb życia i nieregularnie spożywających posiłki [7],

- nieosiągających celów terapeutycznych i kontroli glikemii, pomimo zoptymalizowanej terapii MDI [62, 63, 67],
- z dużymi wahaniami stężenia glukozy we krwi w ciągu doby i wysokim ryzykiem hipoglikemii, tj. z obecnością częstych i ciężkich epizodów hipoglikemii i/lub brakiem świadomości hipoglikemii (*hypoglycemia unawareness*) lub fenomenem brzasku (*dawn phenomenon*)¹ [7, 62, 63, 67],
- u kobiet rozważających zajście w ciążę [62].

Opcją niezalecaną przez wytyczne jest podawanie mieszanek insuliny (MIX) dwa razy na dobę. Powodem jest konieczność częstej zmiany i dostosowania dawkowania insuliny u pacjentów z T1DM, co nie jest możliwe do osiągnięcia podczas terapii mieszankami insulin. Stąd, zgodnie z wytycznymi NICE 2015, mieszanki insulin powinny być zarezerwowane wyłącznie dla pacjentów, u których realizacja MDI nie jest możliwa [65].

Zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych, terapie inne niż intensywne insulino-terapia w leczeniu T1DM nie mają większego zastosowania w praktyce klinicznej. Wśród alternatywnych opcji wymienianych przez ADA 2018 w leczeniu T1DM znajdują się szybko działające wzwienne insuliny oraz pramlintyd – lek niezarejestrowany dotąd w UE [17]. Ponadto, u wybranych pacjentów, tj. z nawrotami ciężkiej hipoglikemii, w tym nieodpowiadającej na leczenie, oraz u pacjentów z suboptymalną kontrolą glikemii, po przeszczepie nerek, którzy już przyjmują terapię immunosupresyjną, wg. wytycznych istnieje możliwość przeszczepienia wysp trzustkowych [17, 64, 65]. Powyższe opcje nie stanowią jednak standardowego postępowania w T1DM w warunkach polskich.

3.2. T2DM

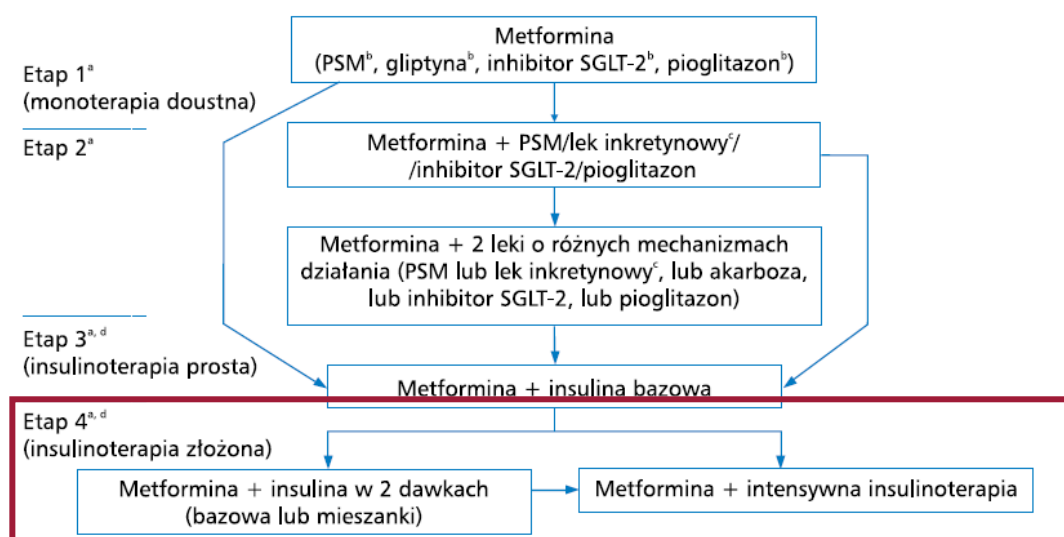
Ze względu na fakt, iż chorzy z T2DM stanowią heterogenną grupę pacjentów, cele terapeutyczne oraz sposób leczenia pacjentów powinien być zindywidualizowany [7, 17, 61, 62, 66, 67]. Zgodnie z polskimi wytycznymi (PTD 2018), cel leczenia T2DM ustala się w zależności od stopnia zaawansowania choroby, czasu jej trwania, wieku pacjenta oraz współistniejących powikłań [7]. Leczenie T2DM wymaga multidyscyplinarnego podejścia, które pozwala zapobiegać występowaniu objawów hiperglikemii oraz obniżyć ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych oraz mikronaczyniowych. Pacjenci z T2DM wymagają wdrożenia wieloaspektowego planu terapeutycznego, obejmującego zmianę stylu życia oraz wdrożenia leczenia farmakologicznego [7, 17, 61, 62, 66, 67].

W pierwszej kolejności leczenie cukrzycy obejmuje zmianę stylu życia, polegającą m.in. na zwiększeniu aktywności fizycznej, zmianie nawyków żywieniowych oraz zaprzestaniu palenia tytoniu. W przypadku, w którym zmiana stylu życia nie pozwala na skuteczne kontrolowanie glikemii, konieczne jest wprowadzenie leczenia farmakologicznego. Należy jednak pamiętać, iż utrzymywanie zdrowego stylu życia jest niezbędne i zalecane na każdym etapie leczenia farmakologicznego [7, 17, 61, 62, 66, 67].

¹ Zjawisko spontanicznej hiperglikemii występującej w godzinach wczesnoporannych.

Wybór odpowiedniego leczenia farmakologicznego powinien odbywać się przy uwzględnieniu skuteczności danego rodzaju terapii, ryzyka hipoglikemii i innych działań niepożądanych związanych z terapią, a także jej wpływu na masę ciała, ceny poszczególnych opcji terapeutycznych oraz preferencji pacjenta. Zgodnie z zaleceniami wytycznych, leczenie T2DM powinno mieć charakter progresywny, etapowy i dostosowany do stopnia zaawansowania cukrzycy [7, 17, 61, 62, 66, 67]. Zgodnie z polskimi wytycznymi wyróżnia się cztery etapy leczenia farmakologicznego T2DM: **monoterapię doustną, terapię skojarzoną, insulinoterapię prostą** oraz **insulinoterapię skojarzoną** (Rysunek 11). W przypadku braku skuteczności zastosowanego na danym etapie leczenia, wyrażonego brakiem osiągnięcia ustalonej, zindywidualizowanej dla danego pacjenta wartości HbA1c w ciągu 3–6 mies. od rozpoczęcia terapii, zalecane jest przejście do kolejnego etapu [7].

Rysunek 11.
Algorytm postępowania w T2DM na podstawie wytycznych PTD 2018



PSM – pochodna sulfonylomocznika

a) Na każdym etapie leczenia zalecana jest modyfikacja stylu życia.

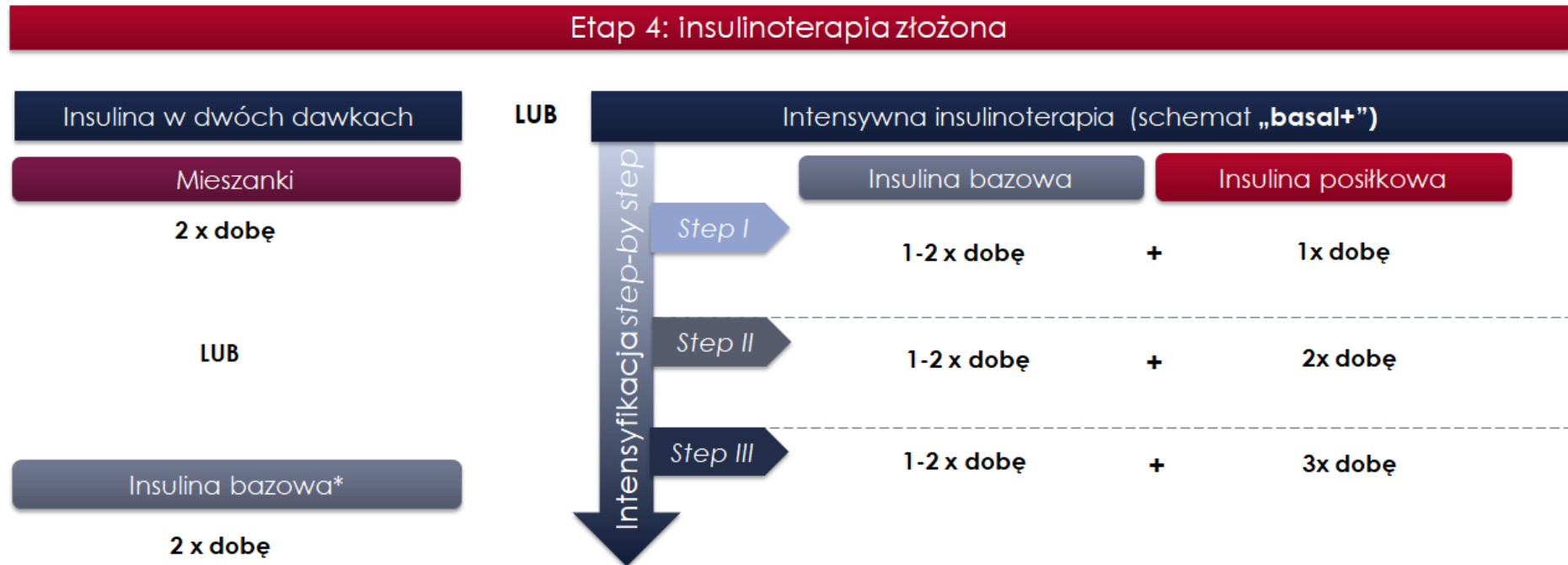
b) W przypadku przeciwwskazań do metforminy.

c) Agonista receptora GLP-1 lub gliptyna.

d) Istnieje możliwość kojarzenia z insuliną także innych – oprócz metforminy – leków przeciwcukrzycowych, zgodnie z ich rejestracją.

Zgodnie z wytycznymi w najbardziej zaawansowanym stadium cukrzycy, tj. u pacjentów z niekontrolowaną glikemią w wyniku stosowania insulinoterapii prostej, konieczne jest zastosowanie insulinoterapii złożonej [7]. Uznaje się bowiem, że w momencie gdy zapotrzebowanie na insulinę bazową przekracza 30 j. na dobę, zaleca się zastosowanie mieszanek insuliny ludzkiej, dwufazowego analogu insuliny lub stopniowe dołączanie insuliny posiłkowej do 1–3 posiłków. Szczegółowy schemat dawkowania insuliny w insulinoterapii złożonej przedstawiono poniżej (Rysunek 12). U pacjentów, u których doszło do niepowodzenia leczenia insuliną NPH, w ramach insulinoterapii złożonej może być zastosowana intensywna insulinoterapia, alternatywnie – mieszanki insuliny.

Rysunek 12.
Szczegóły dawkowania insuliny w insulinoterapii złożonej u pacjentów z niekontrolowaną glikemią



* W przypadku pacjentów z niekontrolowaną glikemią w wyniku leczenia insuliną NPH, opcja ta nie ma zastosowania.

Polski algorytm postępowania jest spójny z wytycznymi zagranicznymi, zgodnie z którymi leczenie T2DM opiera się o intensyfikację leczenia od monoterapii metforminą, przez terapię skojarzoną – do insulinoterapii prostej i złożonej, stosowanej z/bez innych leków przeciwcukrzycowych. Jedyne różnice występujące pomiędzy polskim algorytmem a zagranicznymi, obejmują opis preferencji danego rodzaju insuliny oraz możliwość stosowania innych grup leków oraz substancji czynnych w danej grupie dla doustnej terapii przeciwcukrzycowej [17, 61, 62, 66, 67].

Przykładowo, zgodnie z wytycznymi NICE 2015, w ramach insulinoterapii mogą być stosowane: insuliny NPH (raz lub dwa razy na dobę), NPH w skojarzeniu z krótkodziałającymi insulinami (w osobnych podaniach lub BHI) oraz analogi insuliny: IGLar lub IDet [66]. Te ostatnie są w szczególności zalecane dla pacjentów wymagających fachowej pomocy medycznej w trakcie podawania insuliny lub z nawracającymi epizodami ciężkiej hipoglikemii, lub u których do kontroli glikemii konieczne byłoby stosowanie insuliny NPH dwa razy dziennie w skojarzeniu z lekami przeciwcukrzycowymi [66]. Z kolei mieszanki insuliny analogowych (MIX): BIAsp, BILis, zgodnie z wytycznymi NICE zalecane są pacjentom, którzy preferują podawanie insuliny tuż przed posiłkami, mają skłonność do epizodów hipoglikemii lub ich stężenie glukozy we krwi znacząco wzrasta po posiłku [66]. Wskazaniem do zamiany NPH na LAA (IGlar, IDet) jest brak osiągnięcia docelowego poziomu HbA1c z powodu znaczącej hipoglikemii, doświadczanie znaczących epizodów hipoglikemii, niezależnie od poziomu HbA1c, a także brak umiejętności obsługi urządzeń niezbędnych do podawania insuliny NPH i konieczność pomocy medycznej podczas podawania insuliny NPH [66]. Z kolei wg wytycznych CDA 2018, insulina degludec powinna być wybierana zamiast IGLar u pacjentów z wysokim ryzykiem hipoglikemii nocnych, czynnikami ryzyka dla hipoglikemii oraz ciężkimi epizodami hipoglikemii i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowymi [62].

Opisany powyżej algorytm postępowania jest właściwy dla dorosłych pacjentów z T2DM. W populacji dziecięcej w pierwszej kolejności stosowana jest metformina, a w przypadku jej niepowodzenia – insulinoterapia [63, 64]. Zgodnie z wytycznymi IDF/ISPAD 2013, w niektórych krajach w wąskiej grupie nastolatków w leczeniu T2DM mogą być stosowane inne niż metformina doustne leki przeciwcukrzycowe [63]. W Polsce leczeniem z wyboru u dzieci z T2DM jest metformina i/lub insulina – wybór leczenia uzależniony jest od występowania kwasicy ketonowej [7].

3.3. Podsumowanie

T1DM:

- Celem leczenia pacjentów z T1DM jest osiągnięcie dobrej kontroli metabolicznej, polegającej na utrzymaniu wartości HbA1c w granicach możliwie jak najbardziej fizjologicznych.
- Standardowym i jedynym zalecanym przez wytyczne sposobem leczenia T1DM, bez względu na wiek pacjentów, jest intensywna insulinoterapia, mająca na celu naśladowanie naturalnej sekrecji insuliny przez trzustkę.

- Intensywna insulinoterapia może być oparta o wielokrotne podskórne wstrzyknięcia insuliny (MDI) lub ciągły podskórny wlew insuliny przy użyciu pompy insulinowej (CSII).
- MDI polega na podawaniu insuliny bazowej (NPH lub LAA) w skojarzeniu z okołoposiłkową insuliną bolusową (RHI lub RAA). Preferowanym przez wytyczne modelem MDI jest stosowanie LAA z RAA, ze względu na mniejsze ryzyko występowania hipoglikemii oraz poprawę jakości życia pacjentów.
- Intensywna insulinoterapia oparta o CSII przy użyciu pompy insulinowej powinna być wynikiem indywidualnej preferencji pacjenta, a także powinna być rozważana w przypadku, gdy stosowanie MDI jest nieodpowiednie lub istnieją inne wskazania medyczne. Preferowanym przez wytyczne rodzajem insuliny w ramach CSII są RAA.
- **W zgodzie z powyższymi zaleceniami, w populacji T1DM, jako potencjalne komparatory dla IDegAsp, stosowanej w ramach MDI, powinny być rozważane schematy LAA + RAA.**

T2DM:

- Cele terapeutyczne oraz sposób leczenia pacjentów z T2DM powinny być zindywidualizowane i zależą one od stopnia zaawansowania choroby, czasu jej trwania, wieku pacjenta oraz współistniejących powikłań.
- U dzieci z T2DM możliwe jest stosowanie wyłącznie metforminy i/lub insulinoterapii.
- Podstawowym sposobem leczenia dorosłych z T2DM jest modyfikacja stylu życia, polegająca na zmianie nawyków żywieniowych i zwiększeniu aktywności fizycznej. W przypadku jej niepowodzenia, konieczne jest rozpoczęcie leczenia farmakologicznego.
- Farmakologiczne leczenie T2DM powinno mieć charakter progresywny i etapowy. Wg wytycznych PTD 2018 składa się ono z czterech etapów leczenia o wzrastającym stopniu intensywności: od leczenia doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w monoterapii, przez terapię skojarzoną, a następnie insulinoterapię prostą – do insulinoterapii złożonej.
- Jak wynika z wytycznych, w populacji pacjentów z T2DM wymagających insulinoterapii złożonej, u których nie uzyskano kontroli glikemii w wyniku stosowania insuliny bazowej dodanej do OAD, możliwe jest dodanie insuliny posiłkowej (do 1 do 3 posiłków), bądź alternatywnie mieszanek insulinowych (\pm OAD).
- **W związku z powyższym w dalszych etapach analizy, w populacji docelowej T2DM jako potencjalne komparatory dla IDegAsp rozważane będą mieszanki insuliny ludzkiej, dwufazowe analogi insuliny ludzkiej oraz schematy zawierające insulinę bazową w skojarzeniu z insuliną posiłkową podawaną 1–3 razy na dobę.**

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

W warunkach polskich długodziałające analogi insuliny refundowane są w ramach grupy limitowej 14.3: „Hormony trzustki – długodziałające analogi insuliny”, przy czym u pacjentów z T1DM finansowane są u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej, natomiast u pacjentów z T2DM, dostępne są wyłącznie dla pacjentów:

- leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 mies. i z HbA1c $\geq 8\%$ lub
- leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 mies. i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

Ponadto w warunkach polskich długodziałające analogi insuliny refundowane są także we wskazaniu obejmującym leczenie pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

Wszystkie pozostałe preparaty insuliny, bez względu na ich rodzaj i profil działania, refundowane są w ramach grupy limitowej 14.1: „Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich”.

Oznacza to, że w praktyce klinicznej w Polsce chorzy z T1DM od 2. roku życia otrzymują w ramach refundacji pełen zakres dostępnych preparatów, a więc LAA, RAA oraz wszystkie pozostałe rodzaje preparatów.

Z kolei pacjenci z T2DM, którzy rozpoczynają leczenie insuliną, mają dostęp do wszystkich rodzajów insuliny z wyjątkiem LAA, natomiast te ostatnie dostępne są dopiero u chorych, którzy wcześniej byli leczeni nieskutecznie insuliną NPH.

Podsumowanie statusu refundacyjnego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12), natomiast szczegółowe zestawienie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks A, Tabela 17, Tabela 18, Tabela 19).

Tabela 12.
Podsumowanie statusu refundacyjnego dla insuliny [69, 72]

Rodzaj insuliny	Nazwa handlowa	KD	Refundacja w cukrzycy	Poziom odpłatności	Cena po refundacji	
insuliny ludzkie krótkodziałające (RHI)	różne preparaty	Rp	TAK	Ryczałt	4,00 – 9,05 zł	
analogi szybko działające (RAA)	lispro (LIIs)	różne preparaty	Rp	TAK	Ryczałt	11,10 – 40,21 zł
	aspart (IAsp)	NovoRapid Penfill	Rp	TAK	Ryczałt	42,75 zł
	glulizynowe (IGlu)	Apidra/ Apidra Solostar	Rp	TAK	Ryczałt	23,96 zł – 32,65 zł
mieszanki analogów	biaspart (BIAsp)	Novomix 30 / 50 Penfill	Rp	TAK	Ryczałt	42,75 zł

Rodzaj insuliny	Nazwa handlowa	KD	Refundacja w cukrzycy	Poziom odpłatności	Cena po refundacji	
bilispro (BILis)	Humalog Mix 25 / 50	Rp	TAK	Ryczałt	40,21 zł	
mieszanki insuliny ludzkiej (BHI)^a	różne preparaty	Rp	TAK	Ryczałt	4,00 zł – 14,58 zł	
insuliny izofanowe (NPH)	różne preparaty	Rp	TAK	Ryczałt	4,00 zł – 9,26 zł	
analogi długodziałające (LAA)	glargine (IGlar)	różne preparaty	Rp	TAK	30%	72,96 zł – 159, 10 zł
	detemir (IDet)	Levemir	Rp	TAK	30%	103,06 zł
	degludec (IDeg)	Tresiba	Rp	NIE	100%	-
insuliny będące kombinacją insuliny analogowych	degludec/aspart (IDeg/Asp)	Ryzodeg	Rp	NIE	100%	-
insulina + lek przeciwcukrzycowy	glargine + liksyzenatyd (IGlarLix)	Suliqua	Rp	NIE	100%	-
	degludec + liraglutyd (IDegLira)	Xultophy	Rp	NIE	100%	-

5. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA odnośnie do finansowania ze środków publicznych IDegAsp (Ryzodeg®) stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz cukrzycy typu 2. W tym celu przeszukano strony uznanych agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CADTH) i Francji (HAS) (Tabela 13). Do chwili obecnej zasadność finansowania produktu leczniczego Ryzodeg® oceniono jedynie w australijskiej agencji PBAC.

W marcu 2018 r. agencja PBAC pozytywnie zaopiniowała finansowanie produktu leczniczego Ryzodeg® w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą, u których konieczne jest leczenie insuliną. Agencja swoje stanowisko uzasadniła obecnością wystarczających dowodów naukowych, potwierdzających hipotezę *non-inferiority* dla porównania IDegAsp względem BIAsp, stanowiącego adekwatny komparator w populacji pacjentów z T1DM i T2DM [68].

Tabela 13.
Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania IDegAsp w leczeniu T1DM i T2DM

Preparat	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	CADTH	PBAC
IDegAsp (Ryzodeg®)	BR	BR	BR	BR	BR	PR [68]

PR – pozytywna rekomendacja; NR – negatywna rekomendacja; BR – brak rekomendacji

6. Definicja populacji docelowej

Produkt leczniczy Ryzodeg® (IDegAsp) jest preparatem, którego główną komponentą jest długodziałający analog – insulina degludec, stanowiący 70% jego składu i cechujący się właściwościami charakterystycznymi dla tego typu insulin, tj. długotrwałym okresem działania, przy zmniejszonym ryzyku występowania epizodów hipoglikemii (Rozdz.2.7.3). Zgodnie z obowiązującym statusem refundacyjnym, ze względu na swe unikatowe cechy, preparaty należące do grupy analogów długodziałających są finansowane w ramach odrębnej grupy limitowej 14.3: „Hormony trzustki – długodziałające analogi insulin” [69].

Wszystkie preparaty z grupy analogów długodziałających są zarejestrowane w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci (wyjątek pod tym względem stanowi preparat Toujeo® – insulina glargine, która jest wskazana jedynie w leczeniu cukrzycy u dorosłych). Wskazanie refundacyjne powyższych produktów leczniczych zostało zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego oraz dostępnych dowodów naukowych i obejmuje populację:

- dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cukrzycą typu 1 (T1DM),
- pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM)
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 mies. i z HbA1c \geq 8% lub
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 mies. i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,
- pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO) [69].

Biorąc pod uwagę powyżej opisane zawężenie refundacyjne populacji dla preparatów zawierających długodziałające analogi insuliny, należy uznać, iż populacja objęta finansowaniem preparatu Ryzodeg® powinna być analogiczna i obejmować:

- dorosłych, młodzież i dzieci w wieku powyżej 2 lat z cukrzycą typu 1 (T1DM),
- pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM)
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 mies. i z HbA1c \geq 8% lub
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 mies. i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii
- pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO).

Pomimo braku dowodów naukowych dla produktu leczniczego Ryzodeg® w populacji pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO) zdecydowano o uwzględnieniu tej populacji w ramach definicji populacji docelowej w celu zachowania spójności z dotychczasowym brzmieniem wskazań dla LAA, finansowanych w ramach grupy limitowej 14.3. Ponadto należy zauważyć, iż przedłożone w AOTMiT analizy HTA dla obecnie refundowanych preparatów zawierających LAA (IDet,

IGlar), również nie przedstawiały dowodów naukowych w powyższej populacji, a mimo to, zostały objęte refundacją w tym wskazaniu [40, 70].

7. Wybór komparatorów wraz z uzasadnieniem

Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [71, 72].

Produkt leczniczy Ryzodeg® jest unikatowym preparatem, który w swoim składzie posiada nowoczesny długodziałający analog insuliny ludzkiej, do którego dodano komponentę posiłkową w postaci insuliny aspart. Tym samym, preparat ten odzwierciedla zalecany przez wytyczne model złożonej insulinoterapii, w ramach której stosowana jest insulina bazalna w skojarzeniu z insuliną bolusową, podawaną okołoposiłkowo. Powyższy schemat leczenia zalecany jest zarówno u pacjentów z T1DM, jak i u pacjentów w zaawansowanych stadiach T2DM. Stosowanie produktu leczniczego Ryzodeg® eliminuje konieczność dodatkowego podawania insuliny bolusowej podczas posiłków, z którymi jest przyjmowany. W praktyce klinicznej produkt leczniczy Ryzodeg® będzie zastępował stosowane dotychczas przez pacjentów złożenia insulin „basal-bolus” oraz mieszanki insulinowe.

7.1. T1DM

Polskie wytyczne praktyki klinicznej wskazują, iż podstawowym sposobem leczenia pacjentów z T1DM jest intensywna insulinoterapia, realizowana metodą wielokrotnych wstrzyknięć, a ze względu na profil farmakokinetyczny preferowane są insuliny analogowe. Wobec powyższego, w ramach analiz HTA preparat Ryzodeg® zostanie porównany ze schematem LAA + RAA. W ramach LAA dostępne i refundowane są dwa preparaty – insulina glargine oraz insulina detemir, przy czym zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, a także z dostępnymi dowodami naukowymi, profil skuteczności i bezpieczeństwa obu tych preparatów uznaje się za podobny. W przypadku szybko działających analogów insuliny w ramach refundacji dostępne są trzy preparaty (IAsp, ILis, IGlu) również cechujące się zbliżoną skutecznością i bezpieczeństwem [73].

W ramach refundacji dla pacjentów z T1DM dostępne są również preparaty insulin ludzkich, które ze względu na mniej fizjologiczny profil działania nie stanowią opcji preferowanej przez wytyczne praktyki klinicznej. Ponadto należy podkreślić, że insuliny ludzkie od insulin analogowych w warunkach polskich różnią się dwoma czynnikami: 1) mniejszą dopłatą dla pacjenta, 2) odmiennym profilem farmakokinetycznym. Preparat Ryzodeg® zarówno pod względem profilu farmakokinetycznego, jak również poziomu odpłatności (30%), będzie odpowiadał aktualnie dostępnym insulinom analogowym, dlatego w praktyce klinicznej nie będzie zastępował insulin ludzkich, które wobec tego nie stanowią one komparatorów.

W populacji T1DM wytyczne praktyki klinicznej dopuszczają również stosowanie CSII, przy czym rezerwują ją dla pacjentów, którzy nie uzyskali satysfakcjonującej kontroli cukrzycy za pomocą MDI. Wobec powyższego, CSII nie stanowi alternatywy dla MDI (w tym dla schematów zawierających Ryzodeg®), natomiast może być stosowany dopiero po jej nieskuteczności. Ponadto, metoda CSII stosowana jest znacznie rzadziej od MDI, jest zdecydowanie droższa oraz cechuje się ograniczoną dostępnością (refundacja tylko dla pacjentów do 26 roku życia).

Podsumowując, w oparciu o zalecenia zawarte w wytycznych praktyki klinicznej oraz aktualny status refundacyjny insulin i dostępne dowody naukowe dla IDegAsp uznano, iż **komparatorem dla IDegAsp w populacji docelowej pacjentów będzie:**

- schemat „basal-bolus” realizowany za pomocą insulin analogowych tj. LAA + RAA.

Dostępne dowody naukowe odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Ryzodeg® (opisane w Rozdz. 2.7.3), **wskazują że komparatorem w ramach analiz HTA w obrębie schematu „basal-bolus” będzie IDet + IAsp** (Tabela 15).

Tabela 14.
Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatorów w T1DM

Schemat	Argumenty „ZA”	Argumenty „PRZECIW”	Komparator w analizach HTA
LAA+RAA	<ul style="list-style-type: none"> • schemat preferowany przez wytyczne w T1DM • schemat finansowany ze środków publicznych • oceniana interwencja odpowiada schematowi pod względem farmakokinetycznym i kosztowym • dostępne dowody naukowe bezpośrednio porównujące IDeg/Asp z IDet + IAsp 	brak	TAK
LAA+RHI	<ul style="list-style-type: none"> • schemat finansowany ze środków publicznych 	<ul style="list-style-type: none"> • opcja niepreferowana przez wytyczne • brak dowodów naukowych dla porównania z IDegAsp 	NIE
NPH+RAA	<ul style="list-style-type: none"> • schemat finansowany ze środków publicznych 	<ul style="list-style-type: none"> • opcja niepreferowana przez wytyczne • brak dowodów naukowych dla porównania z IDegAsp 	NIE
NPH+RHI	<ul style="list-style-type: none"> • schemat finansowany ze środków publicznych 	<ul style="list-style-type: none"> • opcja niepreferowana przez wytyczne • brak dowodów naukowych dla porównania z IDegAsp 	NIE
MIX	<ul style="list-style-type: none"> • schemat finansowany ze środków publicznych 	<ul style="list-style-type: none"> • opcja niezalecana przez wytyczne • brak dowodów naukowych dla porównania z IDegAsp 	NIE

7.2. T2DM

U pacjentów z T2DM nieskutecznie leczonych schematami insulinoterapii prostej wytyczne praktyki klinicznej zalecają intensyfikację leczenia poprzez zastosowanie: insuliny bazalnej w skojarzeniu z insuliną posiłkową podawaną 1 do 3 razy na dobę w zależności od potrzeb lub alternatywnie

stosowanie mieszanek insulinowych. W każdym schemacie możliwe jest stosowanie leków doustnych. Oznacza to, że wśród komparatorów należy rozważyć schematy zawierające:

- insulinę bazalną + insulinę posiłkową („basal-bolus”)
- mieszanki insulinowe

Schemat „basal-bolus”

Populację docelową stanowią pacjenci nieskutecznie leczeni uprzednio insuliną NPH, a zatem alternatywą dla produktu Ryzodeg® będą inne długodziałające analogi insulin dostępne i refundowane w Polsce w tej populacji, czyli IGlar lub IDet. W świetle wytycznych praktyki klinicznej, a także dostępnych dowodów naukowych, skuteczność i profil bezpieczeństwa obu preparatów są zbliżone, zatem porównanie z którymkolwiek z nich będzie reprezentatywne dla całej grupy LAA. Spośród insulin posiłkowych dostępne są w Polsce zarówno insuliny ludzkie, jak również szybko działające analogi. W kontekście profilu farmakokinetycznego, jak również odpłatności dla pacjenta – preparat Ryzodeg® będzie stanowił alternatywę dla analogów insuliny ludzkiej, spośród których refundowane są w Polsce IAsp, ILis oraz IGlu (por. Rozdz. 7.1). Skuteczność oraz profil bezpieczeństwa wszystkich preparatów uznaje się za zbliżony, zatem porównanie z dowolnym z nich można uznać za reprezentatywne dla całej grupy RAA.

Mieszanki insulinowe

W warunkach polskich refundowane są zarówno mieszanki insulin ludzkich, jak również dwufazowe analogi insulin, które różnią się między sobą zarówno profilem farmakokinetycznym, jak również poziomem odpłatności. Uwzględniając fakt, że w skład preparatu Ryzodeg® wchodzi analogi insulin można uznać, że będzie on stanowił alternatywę dla pacjentów stosujących obecnie mieszanki analogowe, czyli chorych którzy preferują profil działania typowy dla insulin analogowych i są w stanie pokryć dodatkowy koszt terapii związany z wyższym współpłaceniem. Spośród dwufazowych analogów insuliny w Polsce dostępne i refundowane są dwa preparaty (BILis, BIAsp), których skuteczność i profil bezpieczeństwa uznaje się za zbliżony, a zatem porównanie produktu Ryzodeg® z którymkolwiek z ww. preparatów można uznać za reprezentatywne dla całej grupy mieszanek dwufazowych. Podsumowując, komparatorem dla preparatu Ryzodeg® w warunkach polskich będą również dwufazowe insuliny analogowe.

Reasumując, w oparciu o zalecenia zawarte w wytycznych praktyki klinicznej oraz aktualny status refundacyjny insulin i dostępne dowody naukowe dla IDegAsp uznano, iż **komparatorem dla IDegAsp w populacji docelowej pacjentów będą:**

- schemat „basal-bolus” realizowany za pomocą insulin analogowych – tj. LAA + RAA.
- dwufazowe insuliny analogowe.

Dostępne dowody naukowe odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Ryzodeg® (opisane w Rozdz. 2.7.3), **wskazują że komparatorem w ramach analiz HTA w obrębie**

schematu bazal + bolus będzie IGlar + IAsp ± OAD, a w obrębie dwufazowych insulin analogowych – BIAsp ± OAD (Tabela 15).

Tabela 15.
Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatorów w T2DM

Schemat	Argumenty „ZA”	Argumenty „PRZECIW”	Komparator w analizach HTA
LAA+RAA	<ul style="list-style-type: none"> • schemat zalecany przez wytyczne w populacji T2DM • schemat finansowany ze środków publicznych • oceniana interwencja odpowiada schematowi pod względem farmakokinetycznym i kosztowym • dostępne dowody naukowe bezpośrednio porównujące IDeg/Asp z IGlar + IAsp 	brak	TAK
LAA+RHI	<ul style="list-style-type: none"> • schemat zalecany przez wytyczne w T2DM • schemat finansowany ze środków publicznych 	<ul style="list-style-type: none"> • brak dowodów naukowych dla porównania z IDegAsp • odmienny profil farmakokinetyczny oraz koszt IDegAsp względem schematu 	NIE
NPH+RAA	<ul style="list-style-type: none"> • schemat finansowany ze środków publicznych 	<ul style="list-style-type: none"> • schemat nieodpowiedni u pacjentów po niepowodzeniu insuliny NPH • brak dowodów naukowych dla porównania z IDegAsp 	NIE
NPH+RAA	<ul style="list-style-type: none"> • schemat finansowany ze środków publicznych 	<ul style="list-style-type: none"> • schemat nieodpowiedni u pacjentów po niepowodzeniu insuliny NPH • brak dowodów naukowych dla porównania z IDegAsp 	NIE
MIX	<ul style="list-style-type: none"> • schemat zalecany przez wytyczne w populacji T2DM jako alternatywa dla schematu „basal-bolus” • schemat finansowany ze środków publicznych • dostępne dowody naukowe bezpośrednio porównujące IDeg/Asp z BIAsp 	brak	TAK

8. Charakterystyka interwencji i komparatorów

8.1. Insulina degludec/insulina aspart (IDegAsp)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, o pośrednim czasie działania lub długodziałające w skojarzeniu z szybko działającymi, kod ATC: A10AD06 [6].

Mechanizm działania: działanie IDegAsp (produkt leczniczy Ryzodeg®) polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi. Insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, co ułatwia wychwyt glukozy i jednocześnie hamuje uwalnianie glukozy z wątroby [6].

Wskazania do stosowania: leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat [6].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [6].

Dawkowanie: dawkowanie określa się indywidualnie zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. Produkt leczniczy Ryzodeg® może być stosowany raz lub dwa razy dziennie na dobę z głównym(i) posiłkiem(ami).

U pacjentów z T2DM produkt leczniczy może być stosowany w monoterapii, w skojarzeniu z OAD lub w skojarzeniu z insuliną szybko działającą (bolus). U pacjentów z T1DM produkt leczniczy Ryzodeg® stosowany jest w skojarzeniu z insuliną krótko i (lub) szybko działającą (bolus) podawaną z pozostałymi posiłkami [6].

Działania niepożądane: najczęściej ($\geq 1/10$) obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia jest hipoglikemia (w tym ciężka hipoglikemia mogąca doprowadzić do zgonu), poza tym często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występują reakcje alergiczne w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwiał, ból, krwotok, rumień, guzki, obrzęk, przebarwienia, świąd, uczucie ciepła lub zgrubienie w miejscu podania), reakcje te na ogół mają charakter łagodny i przemijający w trakcie trwania leczenia [6].

Status rejestracyjny: produkt leczniczy Ryzodeg® po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego przez EMA firmie Novo Nordisk A/S dnia 21 stycznia 2013 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 21 września 2017 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza (Rp) [6, 74].

Status refundacyjny w Polsce: aktualnie produkt leczniczy Ryzodeg® nie jest finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu [69].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Ryzodeg® (Novo Nordisk A/S) [6].

8.2. Insulina biaspart (BIAsp)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, o pośrednim lub długim czasie działania w skojarzeniu z szybko działającymi, kod ATC: A10AD05 [75].

Mechanizm działania: działanie mieszanki BIAsp polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi. Insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, co ułatwia wychwyt glukozy i jednocześnie hamuje uwalnianie glukozy z wątroby [75].

Wskazania do stosowania: produkt leczniczy NovoMix® 30 jest wskazany w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 10 lat i powyżej. Produkt leczniczy NovoMix® 50 jest wskazany w leczeniu cukrzycy u dorosłych [75].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [75].

Dawkowanie: dawkowanie określa się indywidualnie zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. Należy monitorować stężenie glukozy we krwi w celu dostosowania dawki insuliny.

U pacjentów z T2DM produkt leczniczy NovoMix® 30 może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z OAD. U pacjentów z T2DM produkt leczniczy NovoMix® 50 może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą. [75].

Działania niepożądane: najczęściej ($\geq 1/10$) obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia jest hipoglikemia (w tym ciężka hipoglikemia mogąca doprowadzić do zgonu), której częstość zależy od grupy pacjentów, wielkości dawki oraz poziomu kontroli glikemii [75].

Status rejestracyjny: produkty lecznicze NovoMix® 30 oraz NovoMix® 50 po raz pierwszy zostały dopuszczone do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego przez EMA firmie Novo Nordisk A/S dnia 01 sierpnia 2000 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano w dniu 2 lipca 2010 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza (Rp) [74, 75].

Status refundacyjny w Polsce: obecnie produkty lecznicze NovoMix® 30 Penfill oraz NovoMix® 50 Penfill są finansowane ze środków publicznych we wskazaniu zgodnym z ChPL poszczególnych produktów [69].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- NovoMix 30® (Novo Nordisk A/S),
- NovoMix 50® (Novo Nordisk A/S) [75].

8.3. Insulina detemir (IDet)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, długodziałające, kod ATC: A10AE05 [70].

Mechanizm działania: działanie IDet polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi. Insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, co ułatwia wychwyty glukozy i jednocześnie hamuje uwalnianie glukozy z wątroby [70].

Wskazania do stosowania: produkt leczniczy Levemir® jest wskazany w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia [70].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [70].

Dawkowanie: dawkowanie określa się indywidualnie, zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. IDet podaje się wyłącznie podskórnym w udo, okolice brzucha, okolice pośladkową lub okolice mięśnia naramiennego. Produkt leczniczy Levemir® może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną szybko działającą (bolus), w skojarzeniu z OAD i (lub) agonistami receptora GLP-1 [70].

Działania niepożądane: najczęściej ($\geq 1/10$) obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia jest hipoglikemia (w tym ciężka hipoglikemia mogąca doprowadzić do zgonu), poza tym często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występują reakcje alergiczne w miejscu wstrzyknięcia [70].

Status rejestracyjny: produkt leczniczy Levemir® po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego przez EMA firmie Novo Nordisk A/S dnia 01 czerwca 2004 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 16 kwietnia 2009 roku. Lek wydawany jest z przepisu lekarza (Rp) [70, 74].

Status refundacyjny w Polsce: obecnie produkt leczniczy Levemir® jest finansowany ze środków publicznych w Polsce:

- u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2. roku życia z T1DM,
- u pacjentów z T2DM
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,
- cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO) [69].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Levemir® (Novo Nordisk A/S) [70].

8.4. Insulina glargine (IGlar)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, produkty długo działające, kod ATC: A10AE04 [76–78].

Mechanizm działania: działanie IGlar polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi. Insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, co ułatwia wychwyty glukozy i jednocześnie hamuje uwalnianie glukozy z wątroby [76–78].

Wskazania do stosowania: produkt leczniczy Lantus® oraz produkt leczniczy Abasaglar® są wskazane w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 2. roku życia [76, 77]. Produkt Leczniczy Toujeo® jest wskazany w leczeniu cukrzycy u dorosłych [78].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [76–78].

Dawkowanie: IGlar stosuje się podskórnie poprzez iniekcję w powłoki brzuszne, udo lub mięsień naramienny, raz na dobę, zawsze o tej samej porze. Dawkowanie określa się indywidualnie zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta.

U pacjentów z T1DM produkt leczniczy Toujeo® musi być stosowany w skojarzeniu z krótko i/lub szybko działającą insuliną [78]. U pacjentów z T2DM IGlar można stosować również w skojarzeniu z OAD [76–78].

Działania niepożądane: najczęściej ($\geq 1/10$) obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia jest hipoglikemia (w tym mogąca doprowadzić do zgonu), poza tym często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występują: lipodystrofia w miejscu wstrzyknięcia oraz reakcje alergiczne w miejscu podania (w tym zaczerwienienie, ból, świąd, pokrzywka, obrzęki, stan zapalny) [76–78].

Status rejestracyjny: statusy rejestracyjne produktów leczniczych zawierających IGlar przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 16) [74, 76–78].

Tabela 16.
Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających IGlar [22–24]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	KD
Lantus®	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.	09.06.2000	17.02.2015	Rp
Abasaglar®	Eli Lilly regional Operations GmbH.	09.09.2014	nd	Rp
Toujeo®	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.	27.06.2000	17.02.2015	Rp

Status refundacyjny w Polsce: obecnie produkty lecznicze zawierające insulinę glargine są finansowane ze środków publicznych w Polsce:

- u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2. roku życia z T1DM (z wyjątkiem preparatu Toujeo®, który finansowany jest wyłącznie u dorosłych z T1DM),
- u pacjentów z T2DM
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$,
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,
- cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO) [69].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce: zamieszczono w tabeli powyżej (Tabela 16) [76–78].

9. Definiowanie problemu decyzyjnego

9.1. T1DM

Populacja

- Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 2. roku życia z T1DM.

Interwencja

- IDegAsp (Ryzodeg®) + IAsp stosowane zgodnie z ChPL

Komparatory

- IDet + IAsp stosowane zgodnie z ChPL.

Punkty końcowe

- **kontrola glikemii:**
 - redukcja poziomu HbA1c [%],
 - docelowy poziom HbA1c (<7,0% lub 6,5%, w tym bez hipoglikemii potwierdzonej, ciężkiej),
 - redukcja poziomu FPG [mmol/l] lub FBG [mg/dl],
 - wzrost glikemii poposiłkowej w 8- lub 9-punktowym SMPG/SMBG [mmol/l],
- końcowa dawka insulin/-y [U/kg] lub [U],
- przyrost masy ciała [kg],
- wzrost współczynnika BMI [kg/m²],
- **epizody hipoglikemii:**
 - częstość hipoglikemii potwierdzonej, wg def. ADA/ISPAD, nocnej lub ciężkiej,
 - ryzyko hipoglikemii potwierdzonej, wg def. ADA/ISPAD, nocnej lub ciężkiej,
- **jakość życia** wg skali SF-36, TRIM-D, DPM, DiabMedSat,
- **zdarzenia niepożądane** (TEAE, TESAЕ i in.).

Metodyka

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia w układzie równoległym,
- badania bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję i komparatory (badania H2H),
- badania opisujące efektywność rzeczywistą (RWD – *real world data*),
- przeglądy systematyczne,
- badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,

- badania przeprowadzone u ludzi.

9.2. T2DM

Populacja

- Pacjenci z T2DM:
 - leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ lub
 - leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

Interwencja

- IDegAsp \pm OAD (Ryzodeg®) stosowane zgodnie z ChPL

Komparatory

- BIAsp \pm OAD stosowane zgodnie z ChPL
- IGlar + IAsp \pm OAD stosowane zgodnie z ChPL

Punkty końcowe

- **kontrola glikemii:**
 - redukcja poziomu HbA1c [%],
 - docelowy poziom HbA1c (<7,0% lub 6,5%, w tym bez hipoglikemii potwierdzonej, ciężkiej),
 - redukcja poziomu FPG [mmol/l] lub FBG [mg/dl],
 - wzrost glikemii poposiłkowej w 8-punktowym lub 9-punktowym SMPG/SMBG [mmol/l],
- końcowa **dawka insuliny**-y [U/kg] lub [U],
- przyrost **masy ciała** [kg],
- wzrost współczynnika **BMI** [kg/m²],
- **epizody hipoglikemii:**
 - częstość hipoglikemii potwierdzonej, wg def. ADA, nocnej lub ciężkiej,
 - ryzyko hipoglikemii potwierdzonej, wg def. ADA, nocnej lub ciężkiej
- **jakość życia** wg skali SF-36, TRIM-D, DPM, DiabMedSat,
- **zdarzenia niepożądane** (TEAE, TESAE i in.).

Metodyka

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia w układzie równoległym,
- badania bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję i komparatory (badania H2H),
- badania opisujące efektywność rzeczywistą (RWD – *real world data*),
- przeglądy systematyczne,

- badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,
- badania przeprowadzone u ludzi.

10. Bibliografia

1. Gajewski P. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków.
2. Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. (2012) The Polish Diabetes Registry for Adults — a pilot study. *Clin. Diabetol.* 1(1):3–11.
3. (2018) IDF Diabetes Atlas 8th Edition. Dostęp: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html> (8.8.2018).
4. The IDF Diabetes Atlas, 8th Edition. Poland Country report. Dostęp: <https://reports.instantatlas.com/report/view/704ee0e6475b4af885051bcec15f0e2c/POL> (8.8.2018).
5. Sobierajski T. (2017) Raport: społeczny obraz cukrzycy. Dostęp: https://nazdrowie.pl/wp-content/uploads/2017/11/Spo%C5%82eczny-obraz-cukrzycy_raport.pdf (16.10.2018).
6. ChPL Ryzodeg (insulinum degludec + insulinum aspart). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002499/WC500139011.pdf (29.8.2018).
7. PTD. (2018) Wytyczne PTD. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Dostęp: <http://www.mojacukrzyca.org/?a=text&id=4643&des=zalecenia-kliniczne-dotyczace-postepowania-u-chorych-na-cukrzyce-2018> (8.8.2018).
8. Rewers M, Ludvigsson J. (2016) Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet Lond. Engl.* 387:2340–2348.
9. Cukrzyca Polska Praktyczny portal o cukrzycy. Dostęp: <https://cukrzycapolska.pl/cukrzyca-typu-1/> (23.8.2018).
10. Korzeniowska K, Jabłeczka A. (2008) Cukrzyca (Część I). *Farm. Współczesna* 1:231–235.
11. Cukrzyca Polska Praktyczny portal o cukrzycy. Dostęp: <https://cukrzycapolska.pl/cukrzyca-typu-2/> (23.8.2018).
12. Wu H, Zhong J, Yu M, Wang H, Gong W, Pan J, Fei F, Wang M, Yang L, Hu R. (2017) Incidence and time trends of type 2 diabetes mellitus in youth aged 5–19 years: a population-based registry in Zhejiang, China, 2007 to 2013. *BMC Pediatr.* 17(1):.
13. (2016) Analiza weryfikacyjna agencji. Tresiba (insulina degludec). AOTMiT Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/114/AWA/114_AWA_OT_4350_9_Tresiba_07.10.2016_BIP.pdf.
14. Dągowski P, Czyżewska U, Cekała E, Lange P, Zadykowicz R. (2014) Cukrzyca jako problem społeczny i ekonomiczny. *Pol. Przegląd Nauk O Zdrowiu* 2(39):163–166.
15. Raport NIK. Profilaktyka i leczenie cukrzycy typu 2. Dostęp: <https://www.nik.gov.pl/plik/id,16361,vp,18887.pdf> (8.8.2018).
16. [REDACTED]
17. (2018) Wytyczne ADA. Standards of medical care in diabetes - 2018.
18. Gajewski P. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2018. Kraków 2018.
19. Szadłowska A. (2012) Ostre stany w cukrzycy. *Fam. Med. Prim. Care Rev.* 14(2):286–290.
20. (2017) Hiperglikemia u cukrzyka: objawy, przyczyny, powikłania i leczenie. Dostęp: <https://diabdis.com/blog/hiperglikemia-objawy-przyczyny-leczenie/> (11.9.2018).
21. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. (2000) Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321(7258):405–412.
22. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 329(14):977–986.
23. Gubitosi-Klug R. (2016) Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC study 30-year follow-up. *Diabetes Care.*
24. Nathan D, Cleary P, Backlund J-Y, Genuth S, Lachin J. (2005) Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with Type 1 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 353:2643–2653.
25. Czupryniak L. (2011) Stężenie glukozy na czczo i cukrzyca a ryzyko zgonu z różnych przyczyn. *Now. W Prakt.* 20(9):23–25.

26. The Emerging Risk Factors Collaboration. (2011) Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *N. Engl. J. Med.* 364(9):829–841.
27. Global Market Access – Payer Engagement, Global Marketing. (2017) Fast-acting insulin aspart (faster aspart) Global Reimbursement Dossier For Market Access.
28. Haluzik M, Kretowski A, Strojek K, Czupryniak L, Janez A, Kempner P, Anđel M, Tankova T, Boyanov M, Smircic Duvnjak L, Madacsy L, Tarnowska I, Zychma M, Lalic N. (2018) Perspectives of Patients with Insulin-Treated Type 1 and Type 2 Diabetes on Hypoglycemia: Results of the HAT Observational Study in Central and Eastern European Countries. *Diabetes Ther. Res. Treat. Educ. Diabetes Relat. Disord.* 9(2):727–741.
29. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger P-M. (2012) Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* 29(5):682–689.
30. ORIGIN Trial Investigators, Mellbin LG, Rydén L, Riddle MC, Probstfield J, Rosenstock J, Díaz R, Yusuf S, Gerstein HC. (2013) Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur. Heart J.* 34(40):3137–3144.
31. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, Dudl RJ, Ismail-Beigi F, Kimel AR, Hoogwerf B, Horowitz KR, Savage PJ, Seaquist ER, Simmons DL, Sivitz WI, i in. (2010) The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 340:b4909.
32. Cichocka E, Wietchy A, Nabrdalik K, Gumprecht J. (2016) Insulinoterapia — nowe kierunki poszukiwań. *Endokrynol. Pol.* 67(3):314–324.
33. Fowler M. (2011) Leczenie cukrzycy: insulina i inkretyny. *Diabetol. Po Dyplomie* 8(1):41–46.
34. Zozulińska-Ziólkiewicz D, Wierusz-Wysocka B. (2011) Indywidualizacja insulinterapii. *Med. Po Dyplomie* 20(7):64–70.
35. Singh AK. (2015) Science of premix insulin: where have we reached? *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 10(1):65–74.
36. Havelund S, Ribel U, Hubálek F, Hoeg-Jensen T, Wahlund P-O, Jonassen I. (2015) Investigation of the physico-chemical properties that enable co-formulation of basal insulin degludec with fast-acting insulin aspart. *Pharm. Res.* 32(7):2250–2258.
37. Kumar A, Awata T, Bain SC, Ceriello A, Fulcher GR, Unnikrishnan AG, Arechavaleta R, Gonzalez-Gálvez G, Hirose T, Home PD, Kaku K, Litwak L, Madsbad S, Pinget M, Mehta R, i in. (2016) Clinical use of the co-formulation of insulin degludec and insulin aspart. *Int. J. Clin. Pract.* 70(8):657–667.
38. AOTMiT. (2016) Rekomendacja 65/2016 z dnia 18 października 2016 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tresiba (insulina degludec). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/114/REK/RP_65_2016_Tresiba.pdf (6.9.2018).
39. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr P-M, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Skibsted S, Kvist K, Buse JB. (2017) Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 377(8):723–732.
40. AOTM. (2013) Rekomendacja nr 32/2013 Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją leku Lantus (insulinum glargine). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf (6.9.2018).
41. Hirsch I, Bode B, Courreges J-P, Dykiel P, Franek E. (2012) Insulin degludec/insulin aspart administered once daily at any meal with insulin aspart at other meals versus a standard basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 35:2174–2181.
42. Battelino T, Deeb L, Ekelund M, Kinduryte O, Klingensmith G. (2018) Efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec/insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes: a randomized trial. *Pediatr. Diabetes* 1–8.
43. Kumar A, Franek E, Wise J, Niemeyer M, Mersebach H, Simó R. (2016) Efficacy and Safety of Once-Daily Insulin Degludec/Insulin Aspart versus Insulin Glargine (U100) for 52 Weeks in Insulin-Naïve Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *PLOS ONE* 11(10):e0163350.
44. Onishi Y, Ono Y, Rabøl R, Endahl L, Nakamura S. (2013) Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial. *Diabetes Obes. Metab.* 15(9):826–832.
45. Franek E, Haluzik M, Canecki Varżić S, Sargin M, Macura S, Zacho J, Christiansen JS. (2016) Twice-daily insulin degludec/insulin aspart provides superior fasting plasma glucose control and a reduced rate of hypoglycaemia compared with biphasic insulin aspart 30 in insulin-naïve adults with Type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 33(4):497–505.
46. Heise T, Tack CJ, Cuddihy R, Davidson J, Gouet D, Liebl A, Romero E, Mersebach H, Dykiel P, Jorde R. (2011) A new-generation ultra-long-acting basal insulin with a bolus boost compared with insulin glargine in insulin-naïve people with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 34(3):669–674.

47. Niskanen L, Leiter LA, Franek E, Weng J, Damci T, Muñoz-Torres M, Donnet J-P, Endahl L, Skjøth TV, Vaag A. (2012) Comparison of a soluble co-formulation of insulin degludec/insulin aspart vs biphasic insulin aspart 30 in type 2 diabetes: a randomised trial. *Eur. J. Endocrinol.* 167(2):287–294.
48. Rodbard HW, Cariou B, Pieber TR, Endahl LA, Zacho J, Cooper JG. (2016) Treatment intensification with an insulin degludec (IDeg)/insulin aspart (IAsp) co-formulation twice daily compared with basal IDeg and prandial IAsp in type 2 diabetes: a randomized, controlled phase III trial. *Diabetes Obes. Metab.* 18(3):274–280.
49. Philis-Tsimikas A, Astamirova K, Gupta Y, Haggag A, Roula D, Bak BA, Fita EG, Moller Nielsen A, Demir T. (2018) Similar glycaemic control with less nocturnal hypoglycaemia in a 38-week trial comparing the IDegAsp co-formulation with insulin glargine U100 and insulin aspart in basal insulin-treated subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.*
50. Kumar S, Jang HC, Demirağ NG, Skjøth TV, Endahl L, Bode B. (2017) Efficacy and safety of once-daily insulin degludec/insulin aspart compared with once-daily insulin glargine in participants with Type 2 diabetes: a randomized, treat-to-target study. *Diabet. Med.* 34(2):180–188.
51. Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G, Polaszewska-Muszynska M, Mersebach H. (2014) Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat to target trial. *Diabetes Care* 37:2084–2090.
52. Kaneko S, Chow F, Taneda S, Hirao K, Park Y. (2015) Insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30 in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on basal or pre-/self-mixed insulin: A 26-week, randomised, treat to target trial. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 107:139–147.
53. (2017) Raport NN do badania BOOST INTENSIFY PREMIX/ALL 2. Dostęp: [https://filehosting-v2.pharmacm.com/api/Attachment/Download?tenantId=80217271&parentIdentifier=NN5401-3597&attachmentIdentifier=0842886c-16f2-46b2-b6a6-cf1fdab5706d&fileName=3597-ctr-redacted.pdf&versionIdentifier=\(21.9.2018\)](https://filehosting-v2.pharmacm.com/api/Attachment/Download?tenantId=80217271&parentIdentifier=NN5401-3597&attachmentIdentifier=0842886c-16f2-46b2-b6a6-cf1fdab5706d&fileName=3597-ctr-redacted.pdf&versionIdentifier=(21.9.2018)).
54. PTD. (2018) Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol. Klin.* 4(1):1–94.
55. ADA. (2018) Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 41(1):s73-85.
56. Via Medica. (2002) Glikemia poposiłkowa. *Diabetol. Prakt.* 3(3):175–179.
57. Rodriguez-Gutierrez R, Lipska KJ, McCoy RG, Ospina NS, Ting HH, Montori, VM, Hypoglycemia as a Quality Measure in Diabetes Study Group. (2016) Hypoglycemia as an indicator of good diabetes care: BMJi1084.
58. Stratton IM, Adler AI, Neil AW, Matthews DR, Mantley SE. (2000) Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405–412.
59. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. (2014) Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2):CD009122.
60. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Hemmingsen C, Wetterslev J. (2013) Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* (11):CD008143.
61. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. (2015) Wytyczne ADA/EASD. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 58(3):429–442.
62. CDA. (2018) Wytyczne CDA. 2018 clinical practice guideline. *Can. J. Diabetes* 42(Supplement 1):1–342.
63. IDF/SPAD. (2018) Wytyczne IDF/SPAD. Global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence.
64. NICE. (2015) Wytyczne NICE. Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng18> (3.9.2018).
65. NICE. (2015) Wytyczne NICE Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17> (5.9.2018).
66. NICE. (2015) Wytyczne NICE Type 2 diabetes in adults: management. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> (5.9.2018).
67. SIGN. (2010) Wytyczne SIGN. Management of diabetes. A national guideline.
68. (2018) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Ryzodeg® (insulina degludec/insulina aspart). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/insulin-degludec-with-insulin-aspart-psd-march-2018.pdf> (16.10.2018).
69. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. Dostęp: https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cznik_do_obwieszczenia_1.11.2018.pdf/e525f426-4a55-210c-be7a-856d9a9ac59b (19.11.2018).

70. ChPL Levemir (insulina detemir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000528/WC500036662.pdf (29.8.2018).
71. 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. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042_012_pol.pdf.
72. Wytyczne AOTM 2016. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
73. Nørgaard K, Sukumar N, Rafnsson SB, Saravanan P. (2018) Efficacy and Safety of Rapid-Acting Insulin Analogs in Special Populations with Type 1 Diabetes or Gestational Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 9(3):891–917.
74. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 16 kwietnia 2018 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/23/journal/4509 (16.5.2018).
75. ChPL NovoMix 30 NovoMix 50 (insulina aspart + insulina aspart). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000308/WC500029441.pdf (29.8.2018).
76. ChPL Lantus (insulina glargine). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf (29.8.2018).
77. ChPL Abasaglar (insulina glargine). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002835/WC500175381.pdf (29.8.2018).
78. ChPL Toujeo (insulina glargine). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000309/WC500047935.pdf (29.8.2018).

11. Spis elementów

11.1. Spis tabel

Tabela 1.	Liczba chorych z rozpoznaniem cukrzycy w Polsce wg danych NFZ i eksperta [13].....	15
Tabela 2.	Kryteria rozpoznawania cukrzycy wg PTD [1, 7]	18
Tabela 3.	Powikłania cukrzycy [1, 17]	19
Tabela 4.	Charakterystyka grup leków przeciwcukrzycowych [7, 17].....	24
Tabela 5.	Rodzaje insulin standardowo stosowanych w leczeniu cukrzycy [33]	26
Tabela 6.	Modele insulinoterapii stosowane w leczeniu cukrzycy [34]	26
Tabela 7.	Porównanie właściwości LAA (IGlar) oraz IDeg – głównego komponentu preparatu Ryzodeg® [38–40].....	29
Tabela 8.	Zestawienie najważniejszych dowodów naukowych dla IDegAsp	32
Tabela 9.	Redukcja ryzyka powikłań związanych z intensywną kontrolą glikemii u pacjentów z T1DM (metaanaliza na podstawie przeglądu Fullerton 2014 [59]).....	34
Tabela 10.	Redukcja ryzyka powikłań związanych z intensywną kontrolą glikemii u pacjentów z T2DM (metaanaliza na podstawie przeglądu Heminngsen 2013 [60]).....	34
Tabela 11.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w DM	35
Tabela 12.	Podsumowanie statusu refundacyjnego dla insulin [69, 72]	42
Tabela 13.	Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania IDegAsp w leczeniu T1DM i T2DM.....	44
Tabela 14.	Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatorów w T1DM	48
Tabela 15.	Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatorów w T2DM	50
Tabela 16.	Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających IGLar [22–24]	54
Tabela 17.	Status rejestracyjny i refundacyjny wybranych insulin – długodziałające analogi insulin i wnioskowana interwencja [69, 74].....	66
Tabela 18.	Status rejestracyjny i refundacyjny wybranych insulin – mieszanki insulin [69, 74].....	67
Tabela 19.	Status rejestracyjny i refundacyjny wybranych insulin – szybko działające analogi insulin [69, 74].....	69

11.2. Spis wykresów

Wykres 1.	Rozpowszechnienie przewlekłych powikłań cukrzycy w Polsce – Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce [2]*	21
Wykres 2.	Związek pomiędzy nasileniem glikemii na czczo a wzrostem ryzyka zgonów (opracowanie własne na podstawie [26]).....	22
Wykres 3.	Porównanie skuteczności IDeg względem IGLar [39].....	30

11.3. Spis rysunków

Rysunek 1.	Mechanizm powstawania T1DM [9].....	12
Rysunek 2.	Mechanizm powstawania T2DM [11].....	13
Rysunek 3.	Liczba chorych na cukrzycę w wieku 20–79 lat na świecie [5]	14
Rysunek 4.	Współczynnik chorobowości dla chorych na T2DM w roku 2017 w zależności od wieku i płci [5].....	14
Rysunek 5.	Chorobowość cukrzycy w Polsce [4, 13]	16
Rysunek 6.	Przyczyny hipoglikemii oraz hiperglikemii [20] [18, 19].....	20

Rysunek 7. Redukcja ryzyka powikłań związanych z cukrzycą w następstwie redukcji glikemii o 1% u pacjentów z T2DM	23
Rysunek 8. Postęp w syntezie insulin (zmodyfikowano na podstawie Singh 2014) [35]	26
Rysunek 9. Mechanizm działania IDegAsp (źródło: Havelund 2015) [36]	28
Rysunek 10. Różnice w profilach wchłaniania glukozy pomiędzy IDegAsp a BIAsp 30 (źródło: Kumar 2016) [37]	28
Rysunek 11. Algorytm postępowania w T2DM na podstawie wytycznych PTD 2018	38
Rysunek 12. Szczegóły dawkowania insulin w insulinoterapii złożonej u pacjentów z niekontrolowaną glikemią	39

Aneks A. Dodatkowe dane dla statusu rejestracyjnego i refundacyjnego dla poszczególnych opcji terapeutycznych

Ze względu na fakt, iż wnioskowana interwencja składa się z insulin analogowych, pełen status rejestracyjny i refundacyjny opcji stosowanych w leczeniu T1DM oraz T2DM ograniczono do zaprezentowania długodziałających i szybkodziałających analogów insulin, jak również mieszanek insulinowych, które w przypadku refundacji ocenianej interwencji będą w praktyce klinicznej stanowić alternatywny sposób leczenia pacjentów populacji docelowej (Tabela 17, Tabela 18).

Tabela 17.
Status rejestracyjny i refundacyjny wybranych insulin – długodziałające analogi insulin i wnioskowana interwencja [69, 74]

Rodzaj insuliny	Nazwa handlowa	Wskazanie rejestracyjne	Postać	KD	Refundacja / wskazanie refundacyjen	Poziom odpłatności / cena po refundacji
Długodziałające analogi insulin						
glargine (IGlar)	Abasaglar®	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych	Roztwór do wstrzykiwań / 100 j. m./ml	Rp	TAK / Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6. r. życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 mies. i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 mies. i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)	30% / 107,32 zł za 10 wkł. po 3 ml
	Lantus®			Rp	72,95 zł za 5 wkł. po 3 ml (do wstrz. OptiPen/ClickStar), 72,95 zł za 5 wstrz. Solo Star po 3 ml	
	Lusduna®			Rp	NIE	100%
	Toujeo®	Leczenie cukrzycy u dorosłych	Roztwór do wstrzykiwań / 300 j. m./ml	Rp	Cukrzyca typu 1 u dorosłych; Cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 mies. i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 mies. i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca u dorosłych o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO)	30% / 159,10 zł za 10 wstrz. SoloStar po 1,5 ml
detemir (IDet)	Levemir®	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia	Roztwór do wstrzykiwań / 100 j. m./ml	Rp	TAK / Cukrzyca typu 1 u dorosłych młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 mies. i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 mies. i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO)	30% / 103,06 zł za 5 wkł. po 3 ml (Penfill)
degludec (IDeg)	Tresiba®		Roztwór do wstrzykiwań / 100 j. m./ml Roztwór do wstrzykiwań / 200 j. m./ml	Rp	NIE	100%
Insuliny będące kombinacją insulin analogowych						
degludec / aspart (IDegAsp)	Ryzodeg®	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat	Roztwór do wstrzykiwań / 100 j. m./ml	Rp	NIE	100%

STAN NA DZIEŃ: 19 listopada 2018 r. zgodny z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r.

Tabela 18.
Status rejestracyjny i refundacyjny wybranych insulin – mieszanki insulin [69, 74]

Rodzaj insuliny	Nazwa handlowa	Wskazanie rejestracyjne	Postać	KD	Refundacja / wskazanie refundacyjne	Poziom odpłatności / cena po refundacji
Mieszanki insulin (MIX)						
biaspart (BIAsp)	NovoMix® 30 Penfill®	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i powyżej	Zawiesina do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp	TAK / cukrzyca	Ryczałt / 42,75 za 5 wkł. po 3 ml
	NovoMix® 50 Penfill®					
	NovoMix 30 FlexPen, NovoMix 50 FlexPen, NovoMix 70 FlexPen, NovoMix 70 Penfill	Leczenie cukrzycy u dorosłych	Zawiesina do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp	NIE	100%
bilispro (BILis)	Humalog Mix 25®		Zawiesina do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp	TAK / cukrzyca	Ryczałt / 40,21 zł za 5 wkł. po 3 ml
	Humalog Mix 50®	Leczenie cukrzycy u osób dorosłych i dzieci, które wymagają stosowania insuliny do utrzymania prawidłowej homeostazy glukozy	Zawiesina do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp	TAK / cukrzyca	Ryczałt / 40,21 zł za 5 wkł. po 3 ml
	Humalog Mix 25 Kw kPen / Humalog Mix 50 KwikPen / Liprolog Mix 25 / Liprolog Mix 25 KwikPen / Liprolog Mix 50 / Liprolog Mix 50 KwikPen		Zawiesina do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp	NIE	100%
mieszanki dwufazowe (BHI)^a	Gensulin M30/(30/70)	Leczenie pacjentów z cukrzycą, którzy wymagają stosowania insuliny w celu utrzymania prawidłowego metabolizmu glukozy; cukrzyca u kobiet w ciąży	Zawiesina do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp	TAK / cukrzyca	Ryczałt / 4,87 zł za 1 fiol. po 10 ml
	Gensulin M40 (40/60)					Ryczałt / 4,00 zł za 5 wkł. po 3 ml
	Gensulin M50 (50/50)					Ryczałt / 4,00 zł za 5 wkł. po 3 ml
	Humulin M3 (30/70)	Leczenie pacjentów z cukrzycą, którzy wymagają stosowania insuliny dla utrzymania prawidłowego metabolizmu glukozy; początkowy okres cukrzycy i cukrzyca u kobiet w ciąży	Zawiesina do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp	TAK / cukrzyca	Ryczałt / 6,01 zł za 5 wkł. po 3 ml
	Insuman Comb 25	Cukrzyca wymagająca leczenia insuliną	Zawiesina do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp	TAK / cukrzyca	Ryczałt / 9,05 zł za 5 wkł. po 3ml
	Insuman Comb 25 SoloStar		Zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu / 100 j.m./ml	Rp	TAK / cukrzyca	Ryczałt / 4,00 zł za 5 wstrz. SoloStar po 3 ml
	Mixtard 30 Penfill	Leczenie cukrzycy	Zawiesina do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp	TAK / cukrzyca	Ryczałt / 13,26 zł za 5 wkł. po 3 ml
	Mixtard 40 Penfill					Ryczałt /

Rodzaj insuliny	Nazwa handlowa	Wskazanie rejestracyjne	Postać	KD	Refundacja / wskazanie refundacyjne	Poziom odpłatności / cena po refundacji
	Mixtard 50 Penfill		Roztwór do wstrzykiwań / 100 j.m./ml			14,58 zł za 5 wkł. po 3 ml
	Polhumin MIX-2	Cukrzyca wymagająca leczenia insuliną	Zawiesina do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp	TAK / cukrzyca	Ryczałt / 4,00 zł za 5 wkł. po 3 ml
	Polhumin MIX-3					
	Polhumin MIX-4					
	Polhumin MIX-5					
	Actraphane 30	Leczenie cukrzycy	Zawiesina do wstrzykiwań / 40 j.m./ml	Rp	NIE	100%
	Insulin Human Winthrop Comb 15 / 25 / 50	Leczenie cukrzycy	Zawiesina do wstrzykiwań / 40 j.m./ml	Rp		
			Zawiesina do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp		
	Insulin Human Winthrop Comb 30			Rp		
	Insuman Comb 15 / 25 / 50	Cukrzyca wymagająca leczenia insuliną	Zawiesina do wstrzykiwań / 40 j.m./ml	Rp		
	Insuman Comb 15 / 30 / 50		Zawiesina do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp		
	Mixtard 30	Leczenie cukrzycy	Zawiesina do wstrzykiwań / 40 j.m./ml	Rp		
	Mixtard 30 FlexPen / Innolet		Zawiesina do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp		
	Actraphane 30 FlexPen / Innolet, Actraphane 30 / 40 / 50 Penfill,		Zawiesina do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp		
	Insuman Comb 15, Insuman Comb 15 Optiset	Cukrzyca wymagająca leczenia insuliną	Zawiesina do wstrzykiwań / 15 j.m. + 85 j.m./ml	Rp		
	Insuman Comb 25 Optiset		Zawiesina do wstrzykiwań / 25 j.m. + 75 j.m./ml	Rp		

STAN NA DZIEŃ: 19 listopada 2018 r. zgodny z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r.

Tabela 19.
Status rejestracyjny i refundacyjny wybranych insulin – szybko działające analogi insulin [69, 74]

Rodzaj insuliny	Nazwa handlowa	Wskazanie rejestracyjne	Postać	KD	Refundacja / wskazanie refundacyjny	Poziom odpłatności / cena po refundacji
Szybkodziałające analogi insulin						
lispro (ILis)	Humalog	Leczenie cukrzycy u osób dorosłych i dzieci, które wymagają stosowania insuliny do utrzymania prawidłowej homeostazy glukozy i wstępna stabilizacja cukrzycy	Roztwór do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp	TAK / cukrzyca	Ryczałt / 40,21 zł za 5 wkł. po 3 ml
	Insulin lispro Sanofi		Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu / 100 j.m./ml	Rp	TAK / cukrzyca	Ryczałt / 11,11 zł za 10 szt.
	Liprolog		Roztwór do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp	TAK / cukrzyca	Ryczałt / 11,10 zł za 10 wkł. Po 3 ml
	Humalog KwikPen, Insulin lispro Sanofi, Liprolog KwikPen		Roztwór do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp	NIE	100%
	Humalog KwikPen, Liprolog KwikPen		Roztwór do wstrzykiwań / 200 j.m./ml	Rp	NIE	100%
aspart (IAsp)	NovoRapid Penfill	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i powyżej	Roztwór do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp	TAK / cukrzyca	Ryczałt / 42,75 zł za 5 wkł. po 3 ml
	Fiasp	Leczenie cukrzycy u dorosłych	Roztwór do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp	NIE	100%
	NovoRapid, NovoRapid FlexPen, NovoRapid FlexTouch, NovoRapid InnoLet, NovoRapid PumpCart	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 do 17 lat	Roztwór do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp	NIE	100%
glulizynowa (IGlu)	Apidra	Cukrzyca u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 lat, wymagająca leczenia insuliną	Roztwór do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp	TAK / cukrzyca	Ryczałt / 23,96 zł za 1 fioł. po 10 ml 32,65 za 5 wkł. po 3 ml Optipen
	Apidra SoloStar			Rp	TAK / cukrzyca	Ryczałt / 32,65 zł za 5 wstrz. po 3 ml