

## ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.00



### SZYBCIEJ DZIAŁAJĄCA INSULINA ASPART (FIASP®) W TERAPII CUKRZYCY TYPU 1



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

# Spis treści

<b>SPIS TREŚCI .....</b>	<b>3</b>
<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>7</b>
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	7
1.2. Uzasadnienie celu analizy.....	7
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>10</b>
2.1. Definicja.....	10
2.2. Etiologia i patogenez.....	10
2.3. Epidemiologia.....	11
2.3.1. Dane światowe.....	11
2.3.2. Dane polskie .....	13
2.3.3. Epidemiologia z perspektywy zdrowia publicznego.....	14
2.3.4. Liczebność populacji docelowej .....	14
2.4. Rozpoznanie .....	14
2.5. Przebieg choroby .....	15
2.6. Rokowanie.....	18
2.7. Leczenie .....	19
2.7.1. Ogólne zasady leczenia cukrzycy .....	19
2.7.2. Stosowanie się do zaleceń terapeutycznych.....	21
2.7.3. Fiasp® jako insulina RAA drugiej generacji .....	22
2.8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii.....	25
2.8.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe .....	25
2.8.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta .....	25
<b>3. ANALIZA WYTYCZNYCH PRAKTYKI KLINICZNEJ .....</b>	<b>29</b>
<b>4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH .....</b>	<b>32</b>
<b>5. REKOMENDACJE FINANSOWE .....</b>	<b>33</b>
<b>6. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW.....</b>	<b>34</b>
<b>7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW .....</b>	<b>36</b>
7.1. Insulina FIAsp .....	36
7.2. Insulina aspart.....	37
<b>8. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECZYJNEGO .....</b>	<b>39</b>

<b>9. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW .....</b>	<b>40</b>
<b>10. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>41</b>
<b>ANEKS A.       DODATKOWE DANE DLA STATUSU REJESTRACYJNEGO I REFUNDACYJNEGO DLA POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH .....</b>	<b>44</b>

## Indeks skrótów

<b>ADA</b>	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne ( <i>American Diabetes Association</i> )
<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane ( <i>Adverse Event</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>Bd</b>	Brak danych
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała ( <i>Body mass index</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CDA</b>	Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne ( <i>Canadian Diabetes Association</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CSII</b>	Ciągły podskórny wlew insuliny ( <i>Continuous Subcutaneous Insulin Infusion</i> )
<b>EASD</b>	Europejskie Towarzystwo Badań nad Cukrzycą ( <i>European Association for the Study of Diabetes</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FPG</b>	Poziom glukozy na czczo w surowicy ( <i>Fasting Plasma Glucose</i> )
<b>Fiasp</b>	Szybciej działająca insulina aspart ( <i>Faster Insulin Aspart</i> )
<b>HbA1c</b>	Hemoglobina glikowana ( <i>Glycated hemoglobin</i> )
<b>IAsp</b>	Insulina aspart ( <i>Insulin aspart</i> )
<b>IDF</b>	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna ( <i>International Diabetes Federation</i> )

---

<b>IGF</b>	Nieprawidłowa glikemia na czczo ( <i>Impaired Fasting Glycaemia</i> )
<b>IGlu</b>	Insulina glulizynowa ( <i>Insulin glulisine</i> )
<b>ILis</b>	Insulina lispro ( <i>Insulin lispro</i> )
<b>ISPAD</b>	Międzynarodowe Stowarzyszenie Diabetologiczne Dzieci i Młodzieży ( <i>International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes</i> )
<b>LAA</b>	Długodziałające analogi insuliny ( <i>Long-acting insulin analogs</i> )
<b>MDI</b>	Metoda wielokrotnych iniekcji insuliny ( <i>Multiple Daily Injection</i> )
<b>NICE</b>	Brytyjska Agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>NPH</b>	Insulina ludzka o pośrednim czasie działania ( <i>Neutral Protamin Hagedorn</i> )
<b>PPG</b>	Glikemia poposiłkowa ( <i>Postprandial glucose</i> )
<b>PTD</b>	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
<b>RAA</b>	Szybkodziałające analogi insuliny ( <i>Rapid-acting insulin analogs</i> )
<b>RHI</b>	Regularna insulina ludzka ( <i>Regular human insulin</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>Serious Adverse Event</i> )
<b>SIGN</b>	Szkockie wytyczne międzyuczelniane ( <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> )
<b>T1DM</b>	Cukrzyca typu 1 ( <i>Type 1 Diabetes Mellitus</i> )
<b>T2DM</b>	Cukrzyca typu 2 ( <i>Type 2 Diabetes Mellitus</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Preparatów Biobójczych
<b>WHO</b>	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 Fiasp® (FIAsp, insulina aspart) w leczeniu cukrzycy typu 1.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*),
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego Fiasp® oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania Fiasp®,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać Fiasp® 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]. Podstawowym sposobem leczenia T1DM jest intensywna insulinoterapia, polegająca na podawaniu insuliny bazalnej, utrzymującej stały poziom insuliny we krwi wraz z insuliną bolusową (posiłkową), naśladującą szybki wyrzut insuliny po spożytym posiłku. U pacjentów z T1DM może być ona realizowana metodą wielokrotnych podskórnych wstrzyknięć (MDI, *multiple daily injection*) lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny przy wykorzystaniu pompy insulinowej (CSII, *continuous subcutaneous insulin injections*).

Mimo, iż intensywna insulinoterapia jest schematem najbardziej odzwierciedlającym fizjologiczne zmiany wydzielania insuliny we krwi, aktualnie finansowane preparaty insulinowe nie są jednak doskonałe i przede wszystkim wymagają od pacjentów ścisłej samodyscypliny. W szczególności dotyczy to insuliny okołoposiłkowej, które należy podawać w ściśle określonym odstępie czasu przed rozpoczęciem posiłku. Oznacza to, iż pacjenci z cukrzycą muszą planować posiłki z wyprzedzeniem, co negatywnie wpływa na ich komfort życia. Aktualnie ze środków publicznych finansowane są dwa rodzaje insuliny posiłkowej – krótkodziałające insuliny ludzkie (RHI) oraz szybko działające analogi insuliny (RAA), do których należą insulina aspart (IAsp), insulina glulizynowa (IGlu) oraz insulina lispro (ILis).

Preparaty zawierające krótkodziałającą insulinę ludzką, z powodu długiego okresu wchłaniania, należy podawać z półgodzinnym wyprzedzeniem. Dodatkowo ze względu na stosunkowo długi okres działania insuliny tego typu, trwającego nawet do 8 godzin, jej podawanie wymaga podaży dodatkowych posiłków. Z kolei RAA, ze względu na szybszy czas wchłaniania, wynoszący od 10 do 20 min, cechują się nieco większą elastycznością stosowania – można je podawać przed, w trakcie lub po posiłku, a także pozwalają na zmniejszenie objętości spożywanych posiłków. Niemniej jednak za najbardziej optymalne uznaje się iniekcje wykonywane ok. 10–20 min przed posiłkiem [6]. Tymczasem, jak wskazują wyniki badań przekrojowych około 14% pacjentów z T1DM nie stosuje się do wytycznych odnośnie podawania insuliny posiłkowej, a to z kolei może prowadzić do pogorszenia kontroli glikemii [7]. Stąd istnieje uzasadniona potrzeba medyczna (*clinical unmet need*) do wprowadzenia nowych terapii, o bardziej fizjologicznych właściwościach, które będą pozwalały na adekwatną kontrolę glikemii po posiłku, przy zwiększeniu elastyczności ich podawania.

W 2017 r. do obrotu wprowadzono nowy, innowacyjny preparat zawierający insulinę aspart – Fiasp®, należący do grupy szybko działających analogów insuliny drugiej generacji. Formulacja produktu leczniczego Fiasp®, dzięki połączeniu insuliny aspart z nikotynamidem (witamina B<sub>3</sub>) jest dwukrotnie szybciej wchłaniania do krwiobiegu (czas wchłaniania wynosi 4 min.), a maksymalne stężenie uzyskiwane jest o 9 min szybciej niż w przypadku aktualnie finansowanej ze środków publicznych szybko działającej insuliny aspart (NovoRapid®), dzięki czemu poposiłkowa kontrola poziomu glukozy uzyskiwana jest znacznie szybciej. Z tego powodu, Fiasp® oferuje elastyczność wstrzyknięć insuliny okołoposiłkowej przed, w trakcie lub po posiłku, w zależności od preferencji pacjenta [8]. Mając na uwadze powyższe, sfinansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Fiasp® pozwoliłoby na



poszerzenie możliwości terapeutycznych stosowanych u pacjentów z T1DM o nową opcję o bardziej elastycznym charakterze działania.

## 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 [9].

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.

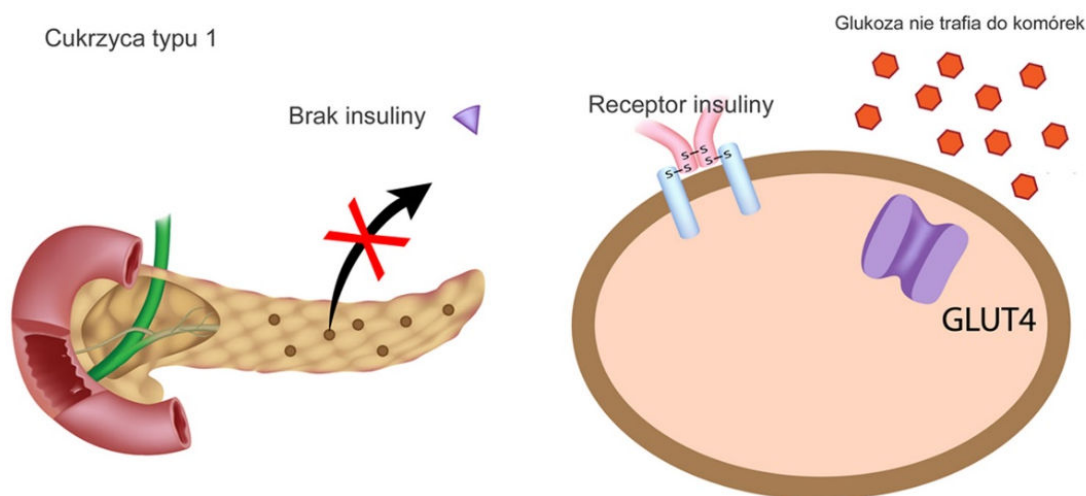
Nierzadko spotyka się nakładające się typy cukrzycy – np. cukrzycę podwójną czy potrójną [9].

### 2.2. Etiologia i patogenez

Cukrzyca typu 1 (T1DM), inaczej cukrzyca insulinozależna, spowodowana jest uszkodzeniem komórek  $\beta$  wysp trzustkowych odpowiedzialnych za wydzielanie insuliny (Rysunek 1). Podłoże T1DM może mieć charakter immunologiczny lub nieustalony (idiopatyczny). Do wskaźników zniszczenia komórek  $\beta$  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 [9].

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, 10].

**Rysunek 1.**  
**Mechanizm powstawania T1DM [11]**



## 2.3. Epidemiologia

Brak jest danych literaturowych prezentujących wskaźniki epidemiologiczne wyłącznie w analizowanej populacji docelowej, stąd przedstawiono dane epidemiologiczne dla cukrzycy ogółem, w miarę możliwości prezentując odrębne dane dla T1DM, o ile były one dostępne.

### 2.3.1. Dane światowe

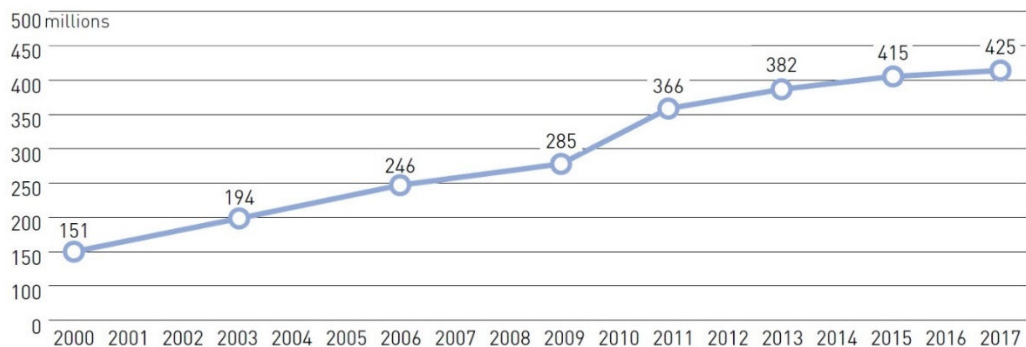
#### **Chorobowość**

Częstość występowania cukrzycy na świecie dynamicznie wzrasta (Rysunek 2). 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. [3].

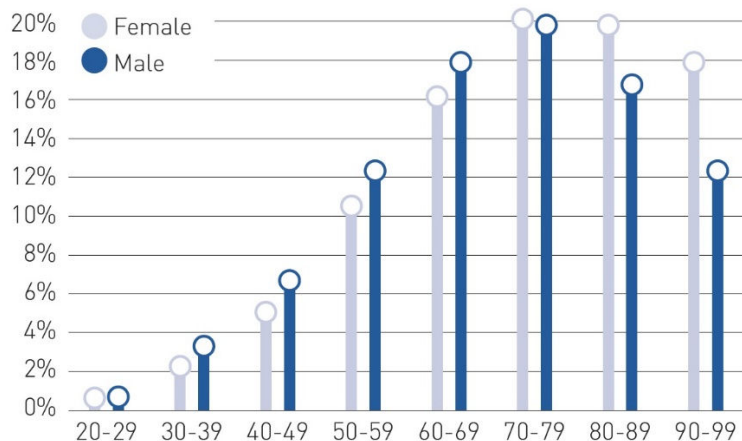
W Europie współczynnik chorobowości w roku 2017 dla chorych w wieku 20–79 lat wyniósł 8,8%. Około 58 mln dorosłych choruje na cukrzycę w Europie. Wg danych szacunkowych w 2045 r. w Europie będzie chorować około 10,2% społeczeństwa. Wg danych IDF w 2017 r. liczba dzieci i młodzieży w wieku 0–19 lat, chorujących 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 2.**  
**Liczba chorych na cukrzycę w wieku 20–79 lat na świecie [5]**



**Rysunek 3.**  
**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].

### 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].

Według 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% [12]. 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 [12]

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 4.  
Chorobowość cukrzycy w Polsce [4, 12]



**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 [13].

**2.3.4. Liczebność populacji docelowej****2.4. Rozpoznanie**

W przypadku podejrzenia cukrzycy u pacjenta zaleca się:

- oznaczenie stężenia glukozy we krwi żyłnej (glikemia przygodna),
- dwukrotne oznaczenie glikemii na czczo (przy braku występowania objawów i niestwierdzonej hiperglikemii przygodnej),
- wykonanie doustnego testu tolerancji 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) [9].

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, 15].

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

**Tabela 2.**  
**Kryteria rozpoznawania cukrzycy wg PTD [1, 9]**

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

a) Oznaczenie 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 tj. wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie i senność spowodowane odwodnieniem.

## 2.5. Przebieg choroby

### Ogólny przebieg w T1DM

W rozpoczęciu i przebiegu T1DM występują znaczne rozbieżności w zależności od momentu rozpoczęcia choroby. W T1DM u dzieci i młodzieży, z powodu zanikania komórek  $\beta$  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].

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 [16]. 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 [16, 17]. Istnieją również dowody naukowe wskazujące, że występowanie hipoglikemii związane ze wzrostem ryzyka zgonu zarówno u chorych na T1DM [18] jak i T2DM [19, 20]. Szczegółowe przyczyny występowania hipo- i hiperglikemii przedstawiono na schemacie poniżej (Rysunek 5) [21].

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 [22].

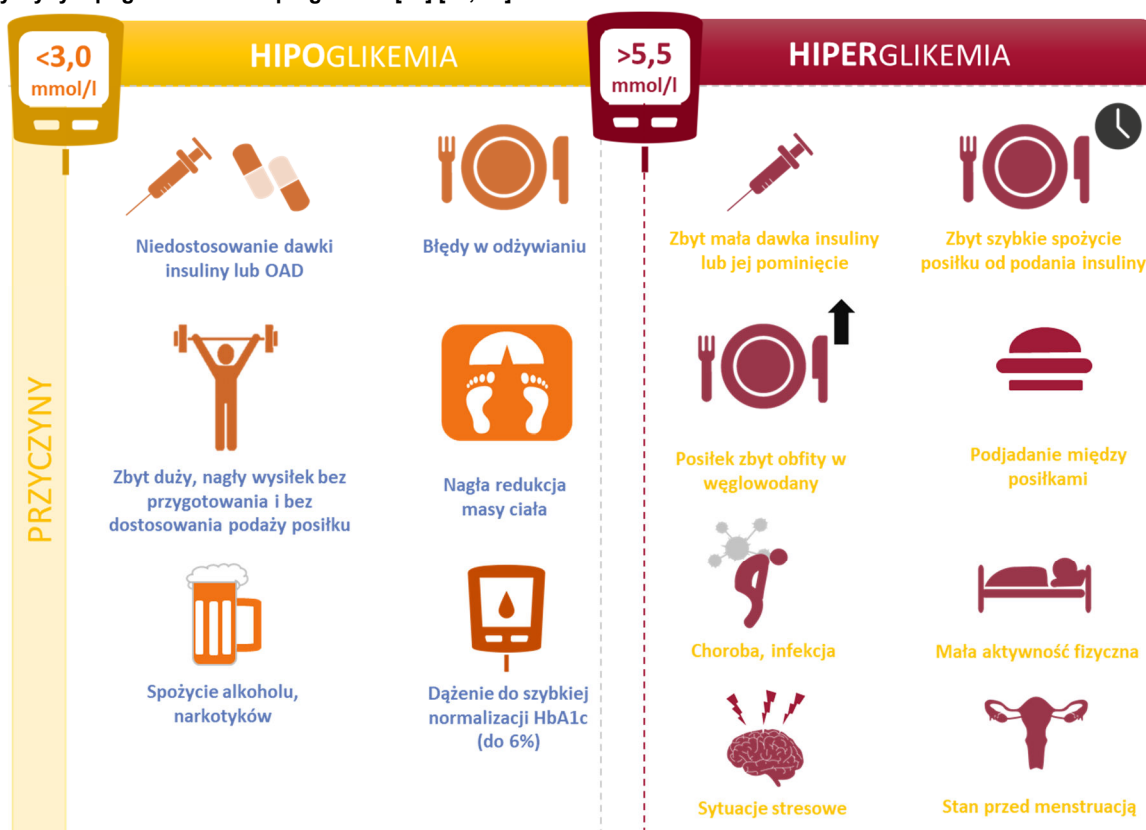
**Tabela 3.**  
**Powikłania cukrzycy [1, 15]**

Powikłanie	Przyczyna	Objawy
<b>WCZESNE</b>		
<b>Kwasica i śpiączka ketonowa</b>	niedobór insuliny powodujący nadmierną lipolizę i produkcję ciał ketonowych	hiperglikemia, utrata glukozy z moczem, diureza osmotyczna, odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe, kwasica metaboliczna
<b>Zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny</b>	nagły niedobór insuliny powodujący dysfunkcje gospodarki wodno-elektrolitowej oraz zaburzenia przemiany węglowodanowej, tłuszczowej i białkowej	hiperglikemia, znaczne odwodnienie, zwiększona osmolalność osocza
<b>Kwasica mleczanowa</b>	nasilenie beztlenowej przemiany glukozy wskutek hiperglikemii	stężenie kwasu mlekowego w surowicy $>7$ mmol/l
<b>Hipoglikemia polekowa</b>	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

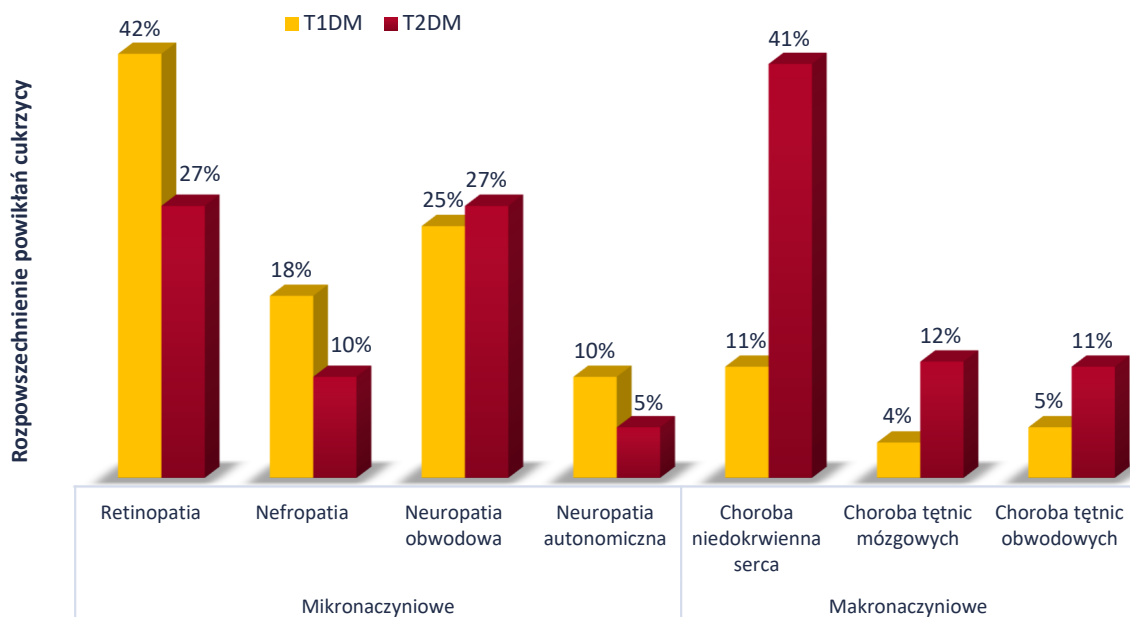


Powikłanie	Przyczyna	Objawy
<b>PÓŹNE</b>		
<b>Choroby sercowo-naczyniowe</b>	długotrwała hiperglikemia prowadząca do uszkodzeń makronaczyniowych	choroba niedokrwienna serca, udar mózgu, niedokrwienie kończyn dolnych, stopa cukrzycowa, nadciśnienie tętnicze
<b>Neuropatia</b>		uogólnione symetryczne polineuropatie (przewlekła czuciowo-ruchowa: autonomiczna, ostra czuciowa), ogniskowe i wielogniskowe neuropatie (nerwów czaszkowych, nerwów rdzeniowych, kończyn, proksymalne ruchowe, współistniejąca przewlekła zapalna polineuropatia demielinizująca)
<b>Nefropatia</b>	długotrwała hiperglikemia prowadząca do uszkodzeń mikronaczyniowych	m kroalalbuminuria, a w następstwie białkomocz oraz szklawienie kłębuszków i włóknienie tkanki śródmiąższowej prowadzące do niewydolności nerek
<b>Retinopatia</b>		retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna z lub bez makulopatią, przedproliferacyjna oraz proliferacyjna z lub bez powikłaniami
<b>Inne</b>		zmiany zan kowe 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 5.  
Przyczyny hipoglikemii oraz hiperglikemii [21] [16, 17]



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

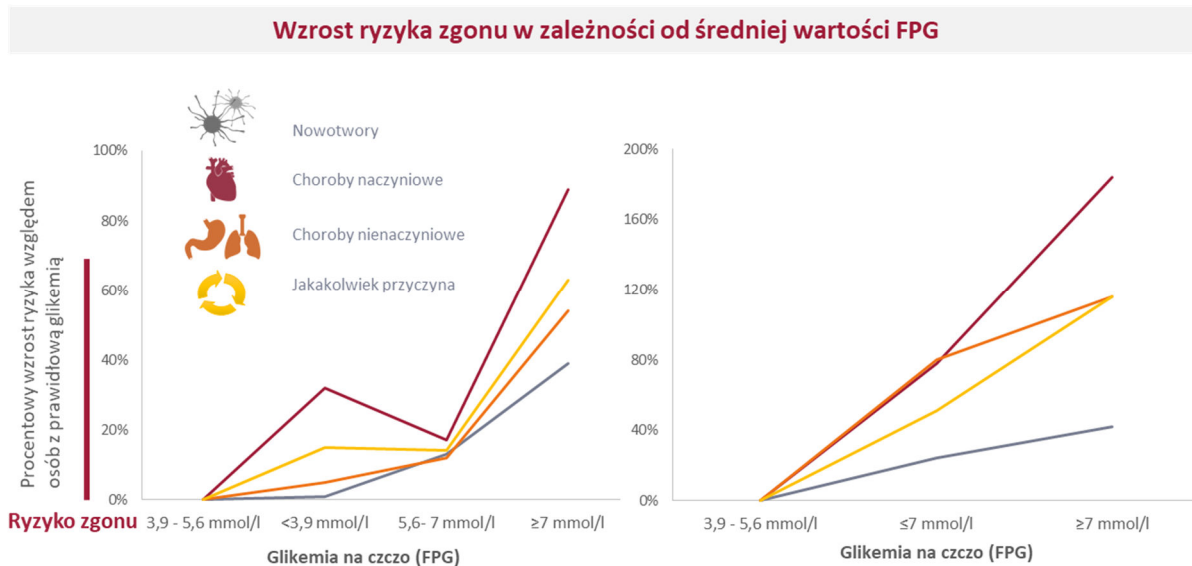


\* Badanie pilotażowe obejmujące 7606 pacjentów z cukrzycą, w tym 1134 z T1DM i 6119 z T2DM, zrekrutowanych z 39 ośrodków diabetologicznych w Polsce

## 2.6. Rokowanie

Cukrzyca, jako choroba ogólnoustrojowa – prowadzi do nieodwracalnych zmian wielu narządów i układów narządów, wpływając na zwiększenie ryzyka zgonu [23]. 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 [23, 24]. 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) [23, 24]. 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 [23, 24].

Istotnym aspektem przekładającym się na niekorzystne rokowanie pacjentów z cukrzycą jest między innymi nieprawidłowa kontrola glikemii, zwłaszcza utrzymująca się przez dłuższy okres czasu, zazwyczaj związana ze stosowaniem niewystarczająco skutecznego leczenia przeciwcukrzycowego. Brak kontroli glikemii zwiększa ryzyko rozwoju powikłań naczyniowych, które należy uznać za główną przyczynę znacznej zachorowalności, hospitalizacji i śmiertelności u pacjentów z cukrzycą (Wykres 2) [24]. Szczegółowe omówienie wpływu parametrów oceny kontroli glikemii na istotne kliniczne punkty końcowe opisano w Rozdz. 2.8.2.

**Wykres 2.****Związek pomiędzy nasileniem glikemii na czczo a wzrostem ryzyka zgonów (opracowanie własne na podstawie [24])**

U pacjentów z T1DM 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. Niepokój i strach przed wystąpieniem hipoglikemii, w szczególności epizodów ciężkich i nocnych, jest ważnym czynnikiem ograniczającym chęć intensyfikacji insulinoterapii, zarówno wśród pacjentów [25], jak i lekarzy [26]. 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 [27, 28].

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 [26].

## 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 T1DM można wyróżnić:

- leczenie nefarmakologiczne (zmianę stylu życia),
- leczenie farmakologiczne oparte o insulinoterapię [9, 15].

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 [9, 15].

### **Leczenie nefarmakologiczne**

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 [9, 15].

### **Insulinoterapia**

Insulinoterapia to najskuteczniejsza terapia, mająca na celu obniżanie glikemii u pacjentów z cukrzycą. [29]. 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 – posiłkowe) (Tabela 4) [30]. Poszczególne rodzaje insulin stosuje się w odmiennych modelach insulinoterapii, dedykowanych leczeniu zarówno T1DM, jak i T2DM. U pacjentów z T1DM jednym zalecanym modelem insulinoterapii jest intensywna insulinoterapia, prowadzona metodą wielokrotnych wstrzyknięć (MDI, *multiple daily injections*) lub przy użyciu pompy insulinowej (CSII, *continuous subcutaneous insulin infusion*), z kolei u pacjentów z T2DM możliwe jest stosowanie insulinoterapii konwencjonalnej (prostej) oraz intensywnej, realizowanej metodą wielokrotnych wstrzyknięć (Tabela 5). W przypadku pacjentów z T1DM, obie metody prowadzenia intensywnej insulinoterapii mają swoje zalety i wady, przez co wybór odpowiedniej metody powinien być dostosowywany do każdego pacjenta indywidualnie [31].

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 insulin w odniesieniu do ich farmakokinetyki. Pozwolił on na zsyntetyzowanie insulin o bardziej fizjologicznym profilu działania. Z jednej strony pojawiły się szybko działające analogi insulin ludzkich, cechujące się szybkim początkiem oraz krótkim czasem działania, których zastosowanie imituje posiłkowy wyrzut insuliny u zdrowego człowieka. Z drugiej strony opracowano również długodziałające analogi insulin (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 [29]. Osiągnięciem ostatnich lat jest opracowanie szybciej działającego analogu insuliny aspart – preparatu Fiasp®, którego unikatowe właściwości farmakokinetyczne pozwalają na szybszą poposiłkową kontrolę glikemii niż inne aktualnie dostępne na rynku preparaty. Podsumowanie właściwości preparatu Fiasp® na tle innych analogów szybko działających przedstawiono w kolejnym rozdziale (Rozdz. 2.7.3).

**Tabela 4.**  
**Rodzaje insulin standardowo stosowanych w leczeniu cukrzycy [30]**

Rodzaj insuliny	Posiłkowa	Bazalna
<b>ludzka</b>	krótkodziałająca insulina ludzka (RHI, <i>regular human insulin</i> )	insulina ludzka o przedłużonym uwalnianiu (NPH, <i>neutral protamine Hagedorn</i> )
<b>analog insuliny</b>	szybkodziałający analog insuliny (RAA, <i>rapid-acting insulin analogs</i> ): <ul style="list-style-type: none"> <li>• aspart</li> <li>• lispro</li> <li>• glulizynowe</li> </ul>	długodziałający analog insuliny (LAA, <i>long-acting insulin analogs</i> ): <ul style="list-style-type: none"> <li>• glargine</li> <li>• detemir</li> <li>• degludec</li> </ul>
<b>mieszanki insulin (MIX)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mieszanki dwufazowe (BHI, <i>biphasic human insulin</i>)</li> <li>• biaspart (BIAsp)</li> <li>• bilispro (BILis)</li> </ul>	

**Tabela 5.**  
**Modele insulinoterapii stosowane w leczeniu cukrzycy [31]**

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

## 2.7.2. Stosowanie się do zaleceń terapeutycznych

Konieczność rozpoczęcia terapii insuliną wywołuje u wielu pacjentów z cukrzycą niechęć, która często prowadzi do braku stosowania się do zaleceń terapeutycznych, a w konsekwencji przedłużania stanów hiperglikemii skutkujących zwiększonym ryzykiem powikłań. Niejednokrotnie powodem wspomnianej niechęci jest obawa przed epizodami hipoglikemii lub przyrostem masy ciała, konieczność wykonywania wstrzyknięć insuliny oraz zachowywania ścisłego reżimu związanego z przyjmowaniem posiłków. Ze

względu na czasochłonność, może utrudniać codzienne funkcjonowanie, zwłaszcza u osób aktywnych zawodowo. Ponadto w sferze emocjonalnej wyróżnia się czynniki takie jak uczucie osobistej porażki, obawy o radzenie sobie z wymaganiami dotyczącymi schematów insuliny, przekonanie o utarciu kontroli nad własnym życiem, jak również uczucie wstydu i zażenowania w związku z koniecznością przyjmowania insuliny w miejscach publicznych. W przypadku pacjentów z T1DM, powyższe czynniki mogą prowadzić do pomijania zaleceń terapeutycznych [7, 32].

W badaniu przekrojowym obejmującym populację pacjentów z cukrzycą, na podstawie wyników kwestionariusza 8-MMAS (8-Item Morrisey Medication Adherence Scale) wykazano, że około 14% pacjentów z T1DM nie przestrzega zaleceń dotyczących prawidłowego podawania insuliny [7]. Ponieważ pacjenci z T1DM to głównie osoby młode, aktywne, prowadzące nieregularny styl życia, związany z pracą zawodową lub nauką, spełnienie wszystkich rygorów prawidłowej insulinoterapii u tych pacjentów jest utrudnione. We wspomnianym badaniu, brak stosowania się do zaleceń terapeutycznych był spowodowany trudnościami w codziennym funkcjonowaniu, planowaniu posiłków oraz aktywnością fizyczną u odpowiednio 25%, 28% oraz 36% pacjentów z T1DM [7]. Wydaje się zatem, że każde wprowadzenie do powszechnego stosowania preparatów umożliwiających większą elastyczność i łatwiejsze przyjmowanie insuliny pozwoli na lepszą kontrolę glikemii w praktyce.

### **2.7.3. Fiasp® jako insulina RAA drugiej generacji**

#### **2.7.3.1. Właściwości FiAsp®**

Produkt leczniczy Fiasp® jest doposiłkową formą insuliny aspart, która ze względu na dołączenie niktynamidu (witamina B<sub>3</sub>) wykazuje szybsze początkowe wchłanianie insuliny. Insulina pojawia się w krwioobiegu już po 4 minutach od podania tj. 2-krotnie szybciej niż po podaniu standardowej insuliny aspart (NovoRapid®). Dostępność insuliny jest 4-krotnie większa w ciągu pierwszych 15 minut i 2-krotnie większa w ciągu pierwszych 30 minut. Ponadto maksymalne stężenie insuliny uzyskuje się o 9 minut szybciej [8, 33].

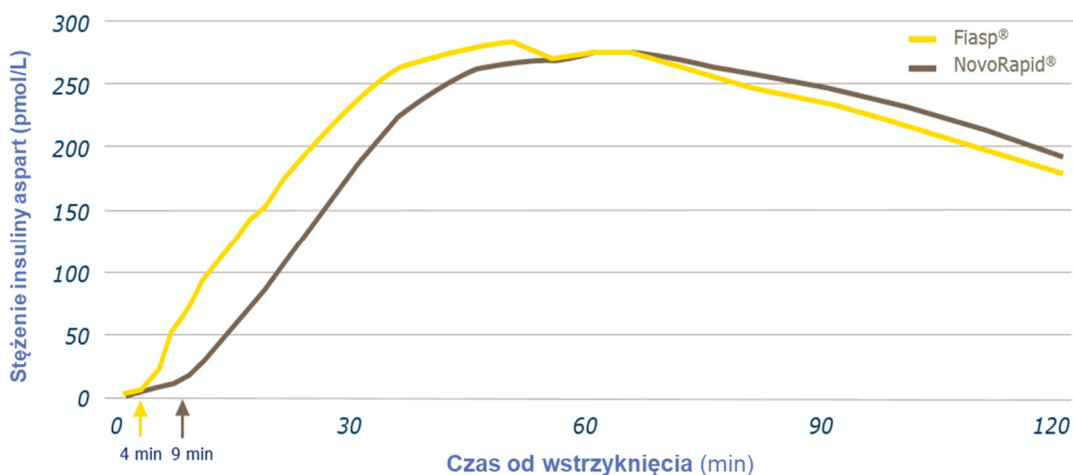
Szybsze wchłanianie insuliny FIAsp (Fiasp®) powoduje przesunięcie profilu farmakokinetycznego w lewo, natomiast nie zmienia ogólnego kształtu profilu insuliny tj. całkowita ekspozycja na insulinę jest porównywalna ze standardową insuliną aspart (NovoRapid®) (Wykres 3). Podanie insuliny FIAsp może więc prowadzić do znacznie szybszej kontroli poposiłkowego wzrostu glukozy, a zatem oferuje elastyczność wstrzyknięć insuliny przed lub po posiłku [8, 33].

Jednocześnie dzięki unikatowemu mechanizmowi działania, FIAsp umożliwia pacjentom elastyczność stosowania. Tym samym oferuje nowe możliwości leczenia, zwłaszcza pacjentom, którzy ze względu na styl życia doświadczają trudności w ścisłym stosowaniu się do zaleceń lekarskich.

**Rysunek 6.**  
Podsumowanie najważniejszych cech insuliny FIASp

<b>Insulina Fiasp</b>	Nowa formuła insuliny aspart posiadająca bliższy fizjologicznemu profil działania
	Opracowana by uzyskać szybszy początek działania i profil, który bardziej pasuje do endogennej fizjologicznego profilu insuliny
	Szybsze wchłanianie i wyższa ekspozycja przez pierwsze 30 min w porównaniu z insuliną aspart (NovoRapid)
	Zapewnia dalszy postęp w kontroli glikemii dzięki ulepszonej kontroli PPG i HbA1c
	Zapewnia elastyczność w stosowaniu nawet po posiłku jako opcja doraźna, bez utraty skuteczności.

**Wykres 3.**  
Uśredniony profil insuliny aspart szybko działającej i konwencjonalnej [33]



### 2.7.3.2. Dowody naukowe dla Fiasp®

Produkt leczniczy Fiasp® to opcja terapeutyczna o szeroko przebadanej skuteczności wśród pacjentów z T1DM. Do chwili obecnej przeprowadzono szereg badań dotyczących efektywności terapeutycznej FIASp, zarówno wśród dorosłych i w populacji pediatrycznej, jak również wśród pacjentów korzystających z pomp insulinowych oraz otrzymujących intensywną insulinoterapię w modelu MDI. Podsumowanie dostępnych dowodów naukowych dla FIASp przedstawiono poniżej (Tabela 6).

**Tabela 6.**  
Zestawienie najważniejszych dowodów naukowych dla FIAsp (Fiasp®) w T1DM

Badanie / NCT	Akronim	Interwencja	Komparator	N	Wiek	Upřednia insulinoterapia	OL	Metodyka	Testowana hipoteza	Ref.
<b>T1DM: CSII</b>										
Zijlstra 2018 NCT01999322	ONSET 4	<b>FIAsp</b>	<b>IAsp</b>	37	≥18	100%	6 tyg.	RCT, DB, W, F3, UR	nd	[34]
Klonoff 2018 NCT02825251	ONSET 5	<b>FIAsp</b>	<b>IAsp</b>	472	≥18	100%	16 tyg.	RCT, DB, W, F3, UR	<i>Non-inferiority / superiority</i>	[35]
<b>T1DM: MDI</b>										
Russel-Jones 2017 NCT01831765	ONSET 1	<b>FIAsp + IDet</b>	<b>IAsp + IDet</b>	1 143	≥18	100%	26 tyg.	RCT, DB, W, F3, UR	<i>Non-inferiority / superiority</i>	[36]
Nieopublikowane NCT02670915	ONSET 7	<b>FIAsp + IDeg</b>	<b>IAsp + IDeg</b>	834	<18	100%	26 tyg.	RCT, DB, W, F3, UR	bd	[37]
Buse 2018 NCT02500706	ONSET 8	<b>FIAsp + IDeg</b>	<b>IAsp + IDeg</b>	1 025	≥18	100%	26 tyg.	RCT, DB, W, F3, UR	<i>Non-inferiority / superiority</i>	[38]

Kolorem niebieskim zaznaczono zakończone badania, na podstawie których możliwe jest porównanie FIAsp z innymi insulinami posiłowymi w warunkach polskich.

DB – badanie podwójnie zaślepione (double-blind); F2 – badanie fazy II; F3 – badanie fazy III; IDeg – insulina degludec; IDet – insulina detemir; NZ – badanie niezaślepione; 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 T1DM 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 [39, 40]. 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 [41].

### 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 został dobrze udokumentowany. Zgodnie z dostępnymi doniesieniami naukowymi, optymalna kontrola glikemii zapobiega lub istotnie opóźnia występowanie późnych powikłań cukrzycowych.

W niedawno opublikowanych przeglądzie systematycznym (Fullerton 2014) potwierdzono, że wdrożenie intensywnej kontroli glikemii, związanej z redukcją poziomu HbA1c przyczynia się do zmniejszenia ryzyka wielu powikłań związanych z cukrzycą w porównaniu z konwencjonalną insulinoterapią w populacji z T1DM (Tabela 7) [42].

**Tabela 7.**  
Redukcja ryzyka powikłań związanych z intensywną kontrolą glikemii u pacjentów z T1DM (metaanaliza na podstawie przeglądu Fullerton 2014 [42])

	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 <sup>a</sup>	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

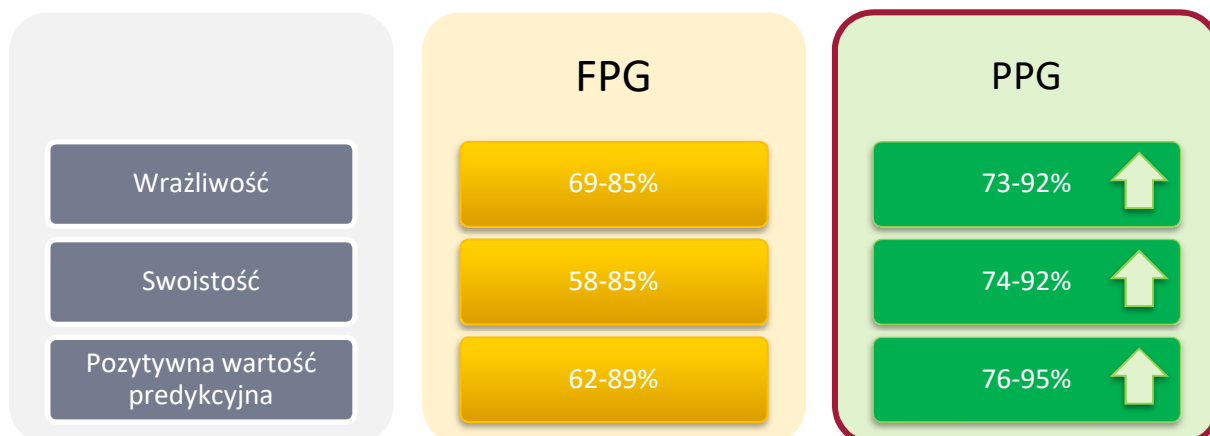
OB – okres obserwacji  
a) czas obserwacji 3,5 – 6,5 roku

Poziom HbA1c ze względu na udowodnioną korelację z występowaniem powikłań cukrzycowych uznawany jest za główny marker skuteczności leczenia. Odzwierciedla on średnie stężenie glukozy w osoczu w okresie ostatnich 2-3 miesięcy. W monitorowaniu leczenia cukrzycy wykorzystuje się również inne parametry, w tym zwłaszcza glikemię na czczo (FPG) oraz glikemię oznaczaną po posiłku (PPG). Warto podkreślić, że o ile FPG dość często jest oznaczany i raportowany w badaniach to, znaczenie PPG często bywa niedoceniane i pomijane. Istnieją jednak dowody na możliwość wcześniejszej detekcji i ściślejszej kontroli cukrzycy, poprzez obserwację zmian PPG. Wynika to z faktu, iż nieprawidłowości PPG pojawiają się wcześniej w rozwoju cukrzycy niż wykrywalne zmiany FPG [33]. Wyniki przeglądu systematycznego oceniającego korelację FPG i PPG z HbA1c wykazują, że PPG wykazuje większą korelację z HbA1c niż FPG, zwłaszcza w sytuacji gdy HbA1c przyjmuje wartości bliskie normy. Ponadto wykazano wyższą wrażliwość, swoistość i dodatnią wartość predykcyjną dla PPG. Co oznacza, że przy braku możliwości oceny HbA1c, PPG jest lepszym parametrem w przewidywaniu całkowitej kontroli glikemii. Wysoka wartość PPG lub jej słaba kontrola wskazują na wysokie prawdopodobieństwo przekroczenia dopuszczalnych norm dla HbA1c [43]. Obecnie szacuje się, że podwyższony poziom PPG może stanowić do 70% dziennego obciążenia glukozą u pacjentów, przy wartościach HbA1c zbliżających się do poziomów fizjologicznych (<7,3%) – istotna różnica względem FPG gdzie udział wynosi do 30% (na podstawie danych dla pacjentów z T2DM) [44]. Biorąc pod uwagę fakt, że wielu chorych na cukrzycę z dobrą kontrolą glikemii (HbA1c <7%) ma wysokie przyrosty glukozy po posiłku, uzasadnionym jest włączenie pomiaru PPG do codziennej kontroli cukrzycy [45] oraz dobór terapii zapewniającej kontrolę glikemii nie tylko na czczo, ale również po posiłku.

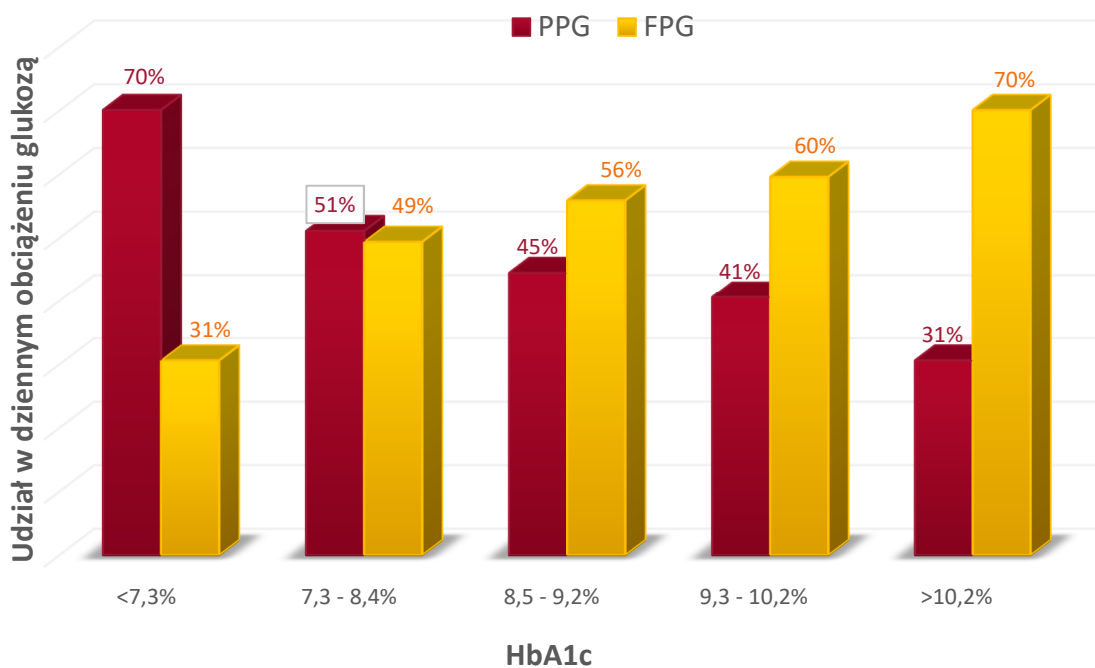
Kontrola glikemii poposiłkowej zależy między innymi od odpowiedniego doboru rodzaju i dawki insuliny poposiłkowej oraz odpowiedniego czasu podania. W badaniach z randomizacją wykazano, że zastosowanie szybkodziałających analogów insuliny ludzkiej zamiast insuliny ludzkiej regularnej przyczynia się do redukcji glikemii poposiłkowej, co z kolei przekłada się na poprawę kontroli glikemii mierzoną wartościami HbA1c [46]. Wiadomo jednak, że największe korzyści ze stosowania obecnie dostępnych RAA można uzyskać podając je 15-20 min przed posiłkiem [6], podczas gdy nadal spora grupa chorych wykonuje iniekcje insuliny po spożyciu posiłku, często w związku z prowadzeniem aktywnego stylu życia i w konsekwencji trudnościami w dostosowaniu się do zaleceń terapeutycznych związanych z aktualnie dostępnymi preparatami insuliny [7, 47].

Istotne korzyści płynące z kontroli PPG odnotowuje się również w szczególnych sytuacjach klinicznych takich jak ciąża. Dowody naukowe wskazują, że kobiety ciężarne, u których monitorowano PPG uzyskiwały niższe poziomy HbA1c, rzadziej wymagały cesarskiego cięcia z powodu niewspółmierności porodowej, a u ich dzieci rzadziej raportowano makrosomię i hipoglikemię noworodkową [48].

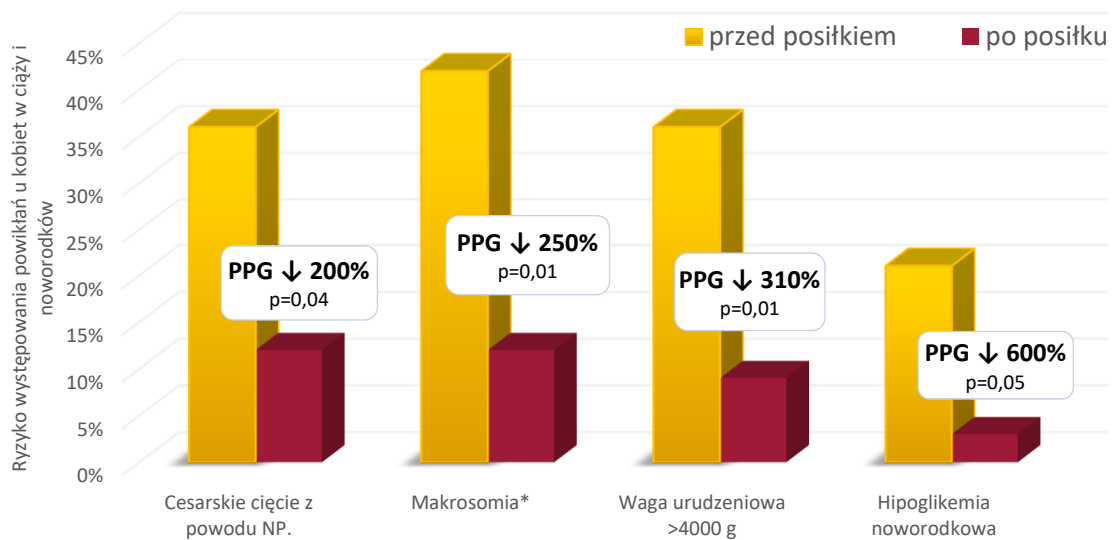
**Rysunek 7.**  
Porównanie parametrów PPG i FPG



**Wykres 4.**  
Udział procentowy obciążenia glukozą w zależności od czasu pomiaru i wartości HbA1c



**Wykres 5.**  
**Ryzyko wystąpienia powikłań cukrzycowych u kobiet w ciąży i noworodków w zależności od czasu monitorowania glikemii**



### 3. Analiza wytycznych praktyki klinicznej

W celu ustalenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów z T1DM, 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 5 dokumentów, w tym jeden polski, opublikowany na stronie Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD), oraz 4 zagraniczne. Większość odnalezionych wytycznych omawiała zagadnienia dotyczące sposobu postępowania zarówno w T1DM, jak i T2DM (Tabela 8).

**Tabela 8.**  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w T1DM

Nazwa towarzystwa / organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji/ aktualizacji	Ref.
<b>Wytyczne polskie</b>			
<b>PTD</b> (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne)	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę (T1DM i T2DM)	2018/2019 <sup>a</sup>	[9, 49]
<b>Wytyczne zagraniczne</b>			
<b>ADA</b> (American Diabetes Association)	Amerykańskie wytyczne dotyczące standardów leczenia cukrzycy (T1DM i T2DM)	2018	[15]
<b>CDA</b> (Canadian Diabetes Association)	Kanadyjskie wytyczne kliniczne w zapobieganiu i postępowaniu u chorych na cukrzycę (T1DM i T2DM)	2018	[50]
<b>NICE</b> (National Institute for Clinical Excellence)	Brytyjskie wytyczne dotyczące diagnozowania i postępowania w T1DM u dorosłych	2015	[51]
<b>SIGN</b> (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	Szkockie wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę (T1DM i T2DM)	2010/2017	[52]

a) Po zakończeniu prac nad niniejszą analizą, zostały opublikowane nowe zalecenia PTD aktualne na 2019 r., przy czym należy zauważyć, że w porównaniu z wytycznymi PTD 2018 nie zmieniają one opisanego w tym dokumencie algorytmu postępowania terapeutycznego chorych z T1DM i T2DM, a także nie wpływają na dalsze wnioskowanie.

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 [9, 15, 50–52].

Celem leczenia polskich pacjentów z T1DM jest osiągnięcie dobrej kontroli metabolicznej, polegającej na utrzymaniu wartości HbA1c w granicach możliwie jak najbardziej fizjologicznych, tj.  $\leq 6,5\%$ . Wartość ta odnosi się do pacjentów, u których osiągnięcie niniejszego stężenia nie jest związane ze zwiększeniem ryzyka hipoglikemii lub pogorszeniem jakości życia. W przypadku występowania ww. zdarzeń, celem terapeutycznym powinno być osiągnięcie wartości HbA1c  $\leq 7,0\%$  [9].

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 posiłkową (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 [9, 15, 50–52].

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 posiłkowa**. Wybór ten podyktowany jest mniejszym ryzykiem występowania hipoglikemii oraz poprawą jakości życia pacjentów w porównaniu z leczeniem innymi typami insuliny, tj. insulinami NPH i RHI [9, 15, 50–52]. 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 [50].

Według części wytycznych, MDI jest preferowaną metodą intensywnej insulinoterapii w stosunku do CSII [50, 51]. Zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych, CSII można rozważyć w przypadku, gdy metoda MDI nie jest z różnych względów odpowiednia [51] lub decyzja o zakupie i stosowaniu pompy insulinowej została podjęta w oparciu o indywidualne preferencje pacjenta [50]. Medyczne wskazania do rozważenia intensywnej insulinoterapii przy użyciu pompy insulinowej obejmują pacjentów:

- u których optymalna kontrola glikemii przy użyciu MDI jest związana z suboptymalną satysfakcją z leczenia i jakości życia [50],
- prowadzących nieregularny tryb życia i nieregularnie spożywających posiłki [9],
- nieosiągających celów terapeutycznych i kontroli glikemii, pomimo zoptymalizowanej terapii MDI [50, 52],
- 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*)<sup>1</sup> [9, 50, 52],
- u kobiet rozważających zajście w ciążę [50].

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 mieszkankami insuliny. Stąd, zgodnie z wytycznymi NICE 2015, mieszanki insuliny powinny być zarezerwowane wyłącznie dla pacjentów, u których realizacja MDI nie jest możliwa [51].

Zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych, terapie inne niż intensywna insulinoterapia w leczeniu T1DM nie mają większego zastosowania w praktyce klinicznej. Wśród alternatywnych opcji

<sup>1</sup> Zjawisko spontanicznej hiperglikemii występującej w godzinach wczesnoporannych.

wymienianych przez ADA 2018 w leczeniu T1DM znajdują się szybko działające wżewne insuliny oraz pramlintyd – lek niezarejestrowany dotąd w UE [15]. 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 [15, 51]. Powyższe opcje nie stanowią jednak standardowego postępowania w T1DM w warunkach polskich.

## Podsumowanie

- 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 insuliną okołoposiłkową (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 FIAsp powinny być rozważane inne RAA, tj. IAsp, IGLu oraz ILis podawane w ramach metody CSII oraz ww. insuliny stosowane z aktualnie refundowanymi insulinami bazalnymi w ramach metody MDI.**

## 4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

W warunkach polskich insuliny posiłkowe – krótkodziałające insuliny ludzkie oraz szybkodziałające analogi insuliny są finansowane w ramach grupy limitowej 14.1: „Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich”. Podsumowanie statusu refundacyjnego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9), natomiast szczegółowe zestawienie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego przedstawiono w Aneksie (7).

**Tabela 9.**  
**Podsumowanie statusu refundacyjnego dla insulin posiłkowych [53, 54]**

Rodzaj insuliny	Nazwa handlowa	KD	Refundacja w cukrzycy	Poziom odpłatności	Cena po refundacji
<b>insuliny ludzkie krótkodziałające (RHI)</b>	różne preparaty	Rp	TAK	Ryczałt	3,57 – 9,08 zł
<b>analogi szybkodziałające (RAA)</b>	<b>lispro (ILis)</b>	różne preparaty	Rp	TAK	11,11 – 39,56 zł
	<b>aspart (IAsp)</b>	NovoRapid Penfill	Rp	TAK	40,41 zł
	<b>glulizynowe (IGlu)</b>	Apidra/ Apidra Solostar	Rp	TAK	23,99 zł – 32,68 zł



## 5. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA odnośnie finansowania ze środków publicznych FIASp (Fiasp®) stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 1. 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 10). Do chwili obecnej zasadność finansowania produktu leczniczego Fiasp® oceniono w agencjach SMC, HAS i PBAC.

W marcu 2017 r. agencja SMC wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania produktu leczniczego Fiasp® w leczeniu cukrzycy u dorosłych. Decyzję uzasadniono korzystniejszym profilem farmakodynamicznym, tj. szybszym początkiem działania FIASp względem innych preparatów, zawierających insulinę aspart oraz jego dostępnością w podobnej cenie [55].

W lipcu 2017 r. agencja HAS pozytywnie zaopiniowała finansowanie produktu leczniczego Fiasp® w leczeniu cukrzycy u dorosłych, biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące skuteczności wskazujące na nie mniejszą skuteczność FIASp (Fiasp®) w porównaniu ze standardową IAsp (NovoRapid®). Proponowaną stawkę refundacji określono na 65% [56].

W listopadzie 2018 r. agencja PBAC zarekomendowała finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Fiasp® w leczeniu cukrzycy u dorosłych na podstawie potwierdzenia hipotezy *non-inferiority* dla porównania preparatu Fiasp® (FIAsp) względem NovoRapid® (IAsp). Pozytywną rekomendację wydano przy założeniu zrównania kosztów Fiasp® do poziomu ceny preparatu NovoRapid® w przeliczeniu na jednostkę insuliny [57].

**Tabela 10.**  
**Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania FIASp w leczeniu T1DM i T2DM**

Preparat	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	CADTH	PBAC
<b>FIAsp (Fiasp®)</b>	BR	BR	PR [55]	PR [56]	BR	PR [57]

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

## 6. Uzasadnienie wyboru komparatorów

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 [58, 59].

Produkt leczniczy Fiasp® (FIAsp) należy do grona szybko działających analogów insuliny drugiej generacji i cechuje się unikatowymi właściwościami farmakokinetycznymi, dzięki czemu jest on szybciej wchłaniany do krwioobiegu. Z tego powodu, FIAsp pozwala na większą elastyczność podawania i może być przyjmowany przed, w trakcie oraz do 20 min po zakończeniu posiłku. Preparat Fiasp® jako insulina posiłkowa przeznaczony jest do stosowania u pacjentów z T1DM. W związku z powyższym, w praktyce klinicznej produkt leczniczy Fiasp® będzie zastępował inne insuliny stosowane okołoposiłkowo.

Polskie wytyczne praktyki klinicznej wskazują, iż podstawowym sposobem leczenia pacjentów z T1DM jest intensywna insulinoterapia, realizowana metodą wielokrotnych wstrzyknięć lub z wykorzystaniem pomp insulinowych, a ze względu na profil farmakokinetyczny preferowane są insuliny analogowe. Tym samym u pacjentów realizujących model intensywnej insulinoterapii metodą wielokrotnych wstrzyknięć, preferowaną insuliną posiłkową są szybko działające analogi insuliny (RAA) – insulina aspart, insulina lispro oraz insulina glulizynowa, które również rekomendowane są przez wytyczne do stosowania u pacjentów korzystających z pomp insulinowych. **Wszystkie ww. preparaty cechują się zbliżoną skutecznością i bezpieczeństwem** oraz są finansowane ze środków publicznych, dlatego też wszystkie ww. insuliny można uznać za potencjalne komparatory dla FIAsp u pacjentów z T1DM [60].

Istnieją dowody potwierdzające, że wszystkie dostępne obecnie na rynku preparaty z grupy RAA tj. IAsp, ILIs, IGlu) cechują się zbliżoną skutecznością oraz podobnym profilem bezpieczeństwa [9, 15, 50–52, 61]. Oznacza to, że porównanie FIAsp z jednym z w/w preparatów pod względem korzyści i ryzyka będzie reprezentatywne również dla pozostałych dostępnych w Polsce RAA. Wobec powyższego i biorąc pod uwagę, że w ramach badań klinicznych skuteczność i bezpieczeństwo FIAsp oceniano względem IAsp (opisane w Rozdz. 2.7.3.1), najlepszym komparatorem dla FIAsp będzie IAsp (Tabela 11).

Zgodnie z obowiązującym statusem refundacyjnym, u pacjentów z T1DM finansowane ze środków publicznych są również krótko działające insuliny ludzkie, przy czym ich stosowanie u pacjentów z T1DM nie jest zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej, w związku z powyższym nie stanowią one odpowiedniego komparatora dla FIAsp.

**Tabela 11.**  
**Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatorów dla FIAsp w populacji pacjentów z T1DM**

Komparator		Preferowane przez wytyczne	Refundacja w T1DM	Dostępne dowody naukowe	Komparator w analizach HTA
RAA	IAsp	✓	✓	✓	TAK
	ILis			X	NIE
	IGlu			X	NIE
RHI	X	✓	X	NIE	

## 7. Charakterystyka interwencji i komparatorów

### 7.1. Insulina FIASp

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki stosowane w cukrzycy, insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, szybko działające, kod ATC: A10AB05 [8].

**Mechanizm działania:** działanie FIASp (produkt leczniczy Fiasp®) polega na regulowaniu metabolizmu glukozy. Insulina aspart wiążąc się z receptorami insulinowymi obniża stężenie glukozy we krwi, ułatwiając wychwyt glukozy i hamując uwalnianie glukozy z wątroby. Insulina Fiasp® hamuje lipolizę, proteolizę oraz wzmacnia syntezę białek [8].

**Wskazania do stosowania:** leczenie cukrzycy u dorosłych [8].

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [8].

**Dawkowanie:** dawkowanie określa się indywidualnie zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. Produkt leczniczy Fiasp® jest stosowany jako insulina doposiłkowa podawana podskórną do 2 min. przed rozpoczęciem posiłku (istnieje możliwość podania do 20 min. po rozpoczęciu posiłku). Produkt leczniczy Fiasp® powinien być stosowany w skojarzeniu z insulinami o średnim lub długim czasie działania podawanymi min. 1/dobę. FIASp podawana jest wyłącznie podskórną poprzez iniekcje w powłoki jamy brzusznej lub ramię. U szczególnych grup pacjentów: u pacjentów w podeszłym wieku (65-75 lat) i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, zaleca się częstsze monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz odpowiednie dostosowanie dawki insuliny [8].

**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, poza tym często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) występują reakcje alergiczne w miejscu wstrzyknięcia oraz objawy alergii skórnej [8].

**Status rejestracyjny:** produkt leczniczy Fiasp® po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego przez EMA firmie Novo Nordisk A/S dnia 09 stycznia 2017 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza (Rp) [8, 53]

**Status refundacyjny w Polsce:** aktualnie produkt leczniczy Fiasp® nie jest finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu [54]

**Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:**

- Fiasp® (Novo Nordisk A/S) [62]

## 7.2. Insulina aspart

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki stosowane w cukrzycy, insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, szybko działające, kod ATC: A10AB05 [62].

**Mechanizm działania:** działanie insuliny aspart polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi. Insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, ułatwiając wychwyt glukozy i jednocześnie hamując uwalnianie glukozy z wątroby [62].

**Wskazania do stosowania:** produkt leczniczy NovoRapid® jest wskazany w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 1 lat i powyżej [62].

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [62].

**Dawkowanie:** dawkowanie określa się indywidualnie zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. Insulinę aspart podaje się z insuliną o pośrednim czasie działania lub insulina długodziałającą. Insulinę NovoRapid® podaje się podskórną w ścianę brzucha, udo, ramię, okolicę pośladkową lub okolicę mięśnia naramiennego. Insulinę aspart podaje się bezpośrednio przed posiłkiem lub w razie potrzeby wkrótce po posiłku. U szczególnych grup pacjentów: u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, zaleca się częstsze monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz odpowiednie dostosowanie dawki insuliny. W grupie dzieci i młodzieży może być stosowana zamiast rozpuszczalnej insuliny ludzkiej, gdy istotny jest szybki początek działania np. w związku z przyjmowanym posiłkiem [62].

**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 [62].

**Status rejestracyjny:** produkty lecznicze NovoRapid®, NovoRapid® Penfill, NovoRapid® FlexPen, NovoRapid® InnoLet, NovoRapid® FlexTouch, NovoRapid® PumpCart po raz pierwszy zostały dopuszczone do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego przez EMA firmie Novo Nordisk A/S dnia 07 września 1999 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano: 30 kwietnia 2009. Lek wydawany jest z przepisu lekarza (Rp) [53, 62].

**Status refundacyjny w Polsce:** obecnie tylko produkt leczniczy NovoRapid® Penfill znajduje się w wykazie leków refundowanych w Polsce w przedmiotowym wskazaniu, pozostałe produkty lecznicze NovoRapid® nie są refundowane w przedmiotowym wskazaniu [54].

**Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:**

- NovoRapid® (Novo Nordisk A/S),
- NovoRapid® Penfill (Novo Nordisk A/S, Novo Nordisk Production SAS),
- NovoRapid® FlexPen (Novo Nordisk A/S, Novo Nordisk Production SAS),

- NovoRapid® InnoLet (Novo Nordisk A/S),
- NovoRapid® FlexTouch (Novo Nordisk A/S),
- NovoRapid® PumpCart (Novo Nordisk A/S) [62].

## 8. Definiowanie problemu decyzyjnego

### Populacja

- Pacjenci z T1DM.

### Interwencja

- FIASp (Fiasp®) stosowana w dawce zgodnej z ChPL oraz w schematach terapeutycznych aktualnie finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

### Komparatory

- IAsp stosowana w dawce zgodnej z ChPL oraz w schematach terapeutycznych aktualnie finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

### Punkty końcowe

- **kontrola glikemii:**
  - redukcja poziomu HbA1c [%],
  - docelowy poziom HbA1c (<7,0% lub <6,5%, w tym bez hipoglikemii potwierdzonej, ciężkiej i bez przyrostu wagi <3,0%),
  - redukcja poziomu FPG [mmol/l]
  - wzrost glikemii poposiłkowej w 7-9-7 punktowym SMPG [mmol/l] i w teście posiłkowym,
- końcowa **dawka insuliny** [U/kg] lub [U],
- przyrost **masy ciała** [kg],
- wzrost współczynnika **BMI** [kg/m<sup>2</sup>],
- **epizody hipoglikemii:**
  - częstość hipoglikemii potwierdzonej, objawowej, nocnej, dziennej lub ciężkiej wg def. ADA
  - ryzyko hipoglikemii potwierdzonej objawowej, nocnej, dziennej lub ciężkiej wg def. ADA
- **jakość życia** wg skali SF-36, TRIM-D
- **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.

## 9. Spis tabel, wykresów i rysunków

### Spis tabel

Tabela 1.	Liczba chorych z rozpoznaniem cukrzycy w Polsce wg danych NFZ i eksperta [12].....	13
Tabela 2.	Kryteria rozpoznawania cukrzycy wg PTD [1, 9] .....	15
Tabela 3.	Powikłania cukrzycy [1, 15] .....	16
Tabela 4.	Rodzaje insulin standardowo stosowanych w leczeniu cukrzycy [30] .....	21
Tabela 5.	Modele insulinoterapii stosowane w leczeniu cukrzycy [31] .....	21
Tabela 6.	Zestawienie najważniejszych dowodów naukowych dla FIASp (Fiasp®) w T1DM .....	24
Tabela 7.	Redukcja ryzyka powikłań związanych z intensywną kontrolą glikemii u pacjentów z T1DM (metaanaliza na podstawie przeglądu Fullerton 2014 [42]).....	25
Tabela 8.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w T1DM .....	29
Tabela 9.	Podsumowanie statusu refundacyjnego dla insulin posiłkowych [53, 54].....	32
Tabela 10.	Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania FIASp w leczeniu T1DM i T2DM .....	33
Tabela 11.	Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatorów dla FIASp w populacji pacjentów z T1DM .....	35
Tabela 12.	Status rejestracyjny i refundacyjny wybranych insulin – szybko działające analogi insulin [53, 54] .....	45

### Spis wykresów

Wykres 1.	Rozpowszechnienie przewlekłych powikłań cukrzycy w Polsce – Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce [2]*.....	18
Wykres 2.	Związek pomiędzy nasileniem glikemii na czczo a wzrostem ryzyka zgonów (opracowanie własne na podstawie [24]).....	19
Wykres 3.	Uśredniony profil insuliny aspart szybko działającej i konwencjonalnej [33].....	23
Wykres 4.	Udział procentowy obciążenia glukozą w zależności od czasu pomiaru i wartości HbA1c.....	27
Wykres 5.	Ryzyko wystąpienia powikłań cukrzycowych u kobiet w ciąży i noworodków w zależności od czasu monitorowania glikemii.....	28

### Spis rysunków

Rysunek 1.	Mechanizm powstawania T1DM [11].....	11
Rysunek 2.	Liczba chorych na cukrzycę w wieku 20–79 lat na świecie [5] .....	12
Rysunek 3.	Współczynnik chorobowości dla chorych na T2DM w roku 2017 w zależności od wieku i płci [5] .....	12
Rysunek 4.	Chorobowość cukrzycy w Polsce [4, 12] .....	13
Rysunek 5.	Przyczyny hipoglikemii oraz hiperglikemii [21] [16, 17].....	17
Rysunek 6.	Podsumowanie najważniejszych cech insuliny FIASp .....	23
Rysunek 7.	Porównanie parametrów PPG i FPG .....	27



## 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](https://nazdrowie.pl/wp-content/uploads/2017/11/Spo%C5%82eczny-obraz-cukrzycy_raport.pdf) (16.10.2018).
6. Slattery D, Amiel SA, Choudhary P. (2018) Optimal prandial timing of bolus insulin in diabetes management: a review. *Diabet. Med.* 35(3):306–316.
7. Farsaei S, Radfar M, Heydari Z, Abbasi F, Qorbani M. (2014) Insulin adherence in patients with diabetes: Risk factors for injection omission. *Prim. Care Diabetes* 8(4):338–345.
8. EMA. ChPL Fiasp (insulina aspart). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/fiasp-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/fiasp-epar-product-information_pl.pdf) (24.10.2018).
9. 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).
10. Rewers M, Ludvigsson J. (2016) Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet Lond. Engl.* 387:2340–2348.
11. Cukrzyca Polska Praktyczny portal o cukrzycy. Dostęp: <https://cukrzycapolska.pl/cukrzyca-typu-1/> (23.8.2018).
12. (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\\_BI\\_P.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/114/AWA/114_AWA_OT_4350_9_Tresiba_07.10.2016_BI_P.pdf).
13. Drągowski P, Czyżewska U, Cekała E, Lange P, Zadykiewicz R. (2014) Cukrzyca jako problem społeczny i ekonomiczny. *Pol. Przegląd Nauk O Zdrowiu* 2(39):163–166.
14. [REDACTED]
15. (2018) Wytyczne ADA. Standards of medical care in diabetes - 2018.
16. Gajewski P. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2018. Kraków 2018.
17. Szadłowska A. (2012) Ostre stany w cukrzycy. *Fam. Med. Prim. Care Rev.* 14(2):286–290.
18. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. (2012) Increased Mortality of Patients With Diabetes Reporting Severe Hypoglycemia. *Diabetes Care* 35(9):1897–1901.
19. 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.
20. 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.
21. (2017) Hiperglikemia u cukrzyka: objawy, przyczyny, powikłania i leczenie. Dostęp: <https://diabdis.com/blog/hiperglikemia-objawy-przyczyny-leczenie/> (11.9.2018).
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. Czupryniak L. (2011) Stężenie glukozy na czczo i cukrzyca a ryzyko zgonu z różnych przyczyn. *Now. W Prakt.* 20(9):23–25.
24. The Emerging Risk Factors Collaboration. (2011) Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *N. Engl. J. Med.* 364(9):829–841.
25. Haluzik M, Kretowski A, Strojek K, Czupryniak L, Janez A, Kempler P, Andel 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.
26. 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.

27. Liu J, Wang R, Ganz ML, Paprocki Y, Schneider D, Weatherall J. (2018) The burden of severe hypoglycemia in type 1 diabetes. *Curr. Med. Res. Opin.* 34(1):171–177.
28. Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, White NH, Sherwin RS, Service FJ, Lachin JM, Tamborlane WV, the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. (2017) Risk of Severe Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Over 30 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care* 40(8):1010–1016.
29. Cichońska E, Wietchy A, Nabrdalik K, Gumprecht J. (2016) Insulinoterapia — nowe kierunki poszukiwań. *Endokrynol. Pol.* 67(3):314–324.
30. Fowler M. (2011) Leczenie cukrzycy: insulina i inkretyny. *Diabetol. Po Dyplomie* 8(1):41–46.
31. Zozulińska-Ziólkiewicz D, Wierusz-Wysocka B. (2011) Indywidualizacja insulinoterapii. *Med. Po Dyplomie* 20(7):64–70.
32. Sarbacker GB, Urteaga EM. (2016) Adherence to Insulin Therapy. *Diabetes Spectr.* 29(3):166–170.
33. Global Market Access – Payer Engagement, Global Marketing. (2017) Fast-acting insulin aspart (faster aspart) Global Reimbursement Dossier For Market Access.
34. Zijlstra E, Demissie M, Graungaard T, Heise T, Nosek L. (2018) Investigation of pump compability of fast-acting insulin aspart in subjects with type I diabetes. *J. Diabetes Technol.* 12(1):145–151.
35. Klonoff DC, Evans ML, Lane W, Kempe H, Renard E, Hans DeVries J, Graungaard T, Hyseni A, Gondolf T, Battelino T. (2018) A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). *Diabetes Obes. Metab.*
36. Russell-Jones D, Bode B, De Block C, Franek E, Heller S. (2017) Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). *Diabetes Care* 40:943–950.
37. Clinicaltrials.gov. NCT02670915. Efficacy and Safety of Faster-acting Insulin Aspart Compared to NovoRapid® Both in Combination With Insulin Degludec in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02670915> (7.1.2018).
38. Buse J.B., Carlson A., Komatsu M., Mosenzon O., Rose L., Liang B., Horio H., Kadowaki T. (2018) Efficacy and safety of faster aspart compared with insulin aspart both with insulin degludec in adults with T1D. *Diabetes* 67((Buse J.B.; Carlson A.; Komatsu M.; Mosenzon O.; Rose L.; Liang B.; Horio H.; Kadowaki T.) Chapel Hill, NC, Minneapolis, MN, Nagano, Japan, Jerusalem, Israel, Münster, Germany, Søborg, Denmark, Tokyo, Japan):A261–A262.
39. PTD. (2018) Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol. Klin.* 4(1):1–94.
40. ADA. (2018) Standards of Medical Care in Diabetesd 2018. *Diabetes Care* 41(1):s73-85.
41. Via Medica. (2002) Glikemia poposiłkowa. *Diabetol. Prakt.* 3(3):175–179.
42. 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.
43. Ketema EB, Kibret KT. (2015) Correlation of fasting and postprandial plasma glucose with HbA1c in assessing glycemic control; systematic review and meta-analysis. *Arch. Public Health* 73:.
44. Monnier L, Lapinski H, Colette C. (2003) Contributions of Fasting and Postprandial Plasma Glucose Increments to the Overall Diurnal Hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients: Variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care* 26(3):881–885.
45. Kohnert K-D, Heinke P, Vogt L, Salzsieder E. (2015) Utility of different glycemic control metrics for optimizing management of diabetes. *World J. Diabetes* 6(1):17–29.
46. Wojciechowski P, Niemczyk-Szechowska P, Olewińska E, Jaros P, Mierzejewska B, Skarżyńska-Duk J, Małecki MT, Ryś P. (2015) Clinical efficacy and safety of insulin aspart compared with regular human insulin in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 125(3):141–151.
47. Peters A, Van Name MA, Thorsted BL, Piloft JS, Tamborlane WV. (2017) Postprandial dosing of bolus insulin in patients with type 1 diabetes: a cross-sectional study using data from the t1d exchange registry. *Endocr. Pract.* 23(10):1201–1209.
48. Veciana M de, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, Evans AT. (1995) Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N. Engl. J. Med.* 333(19):1237–1241.
49. (2019) Wytyczne PTD. 2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. Dostęp: [https://cukrzyca.info.pl/zalecenia\\_kliniczne/2019\\_guidelines\\_on\\_the\\_management\\_of\\_diabetic\\_patients](https://cukrzyca.info.pl/zalecenia_kliniczne/2019_guidelines_on_the_management_of_diabetic_patients).
50. CDA. (2018) Wytyczne CDA. 2018 clinical practice guideline. *Can. J. Diabetes* 42(Supplement 1):1–342.
51. NICE. (2015) Wytyczne NICE Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17> (5.9.2018).
52. SIGN. (2010) Wytyczne SIGN. Management of diabetes. A national guideline.
53. 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](http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/23/journal/4509) (16.5.2018).
54. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r. Dostęp: [https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cznik\\_do\\_obwieszczenia2019.pdf/0200103f-ceac-0e74-788f-9abe754f4c1e](https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cznik_do_obwieszczenia2019.pdf/0200103f-ceac-0e74-788f-9abe754f4c1e) (3.1.2018).
55. (2017) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania produktu leczniczego Fiasp®. Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1848/insulin\\_aspart\\_fiasp\\_abbreviated\\_final\\_march\\_2017\\_for\\_websi-te.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1848/insulin_aspart_fiasp_abbreviated_final_march_2017_for_websi-te.pdf) (18.12.2018).
56. (2017) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania produktu leczniczego Fiasp®. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16059\\_FIASP\\_PIS\\_INS\\_Avis2\\_CT16059.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16059_FIASP_PIS_INS_Avis2_CT16059.pdf) (4.12.2018).
57. (2018) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu leczniczego Fiasp®. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-11/positive-recommendations-11-2018.pdf> (18.12.2018).
58. 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\\_03042012\\_pol.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042012_pol.pdf).
59. Wytyczne AOTM 2016. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
60. 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.
61. Bon AC van, Bode BW, Sert-Langeron C, DeVries JH, Charpentier G. (2011) Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Technol. Ther.* 13(6):607–614.
62. EMA. ChPL NovoRapid (insulina aspart). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/novorapid-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/novorapid-epar-product-information_pl.pdf) (24.10.2018).
63. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000308/WC500029441.pdf) (29.8.2018).

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

Ze względu na fakt, iż wnioskowana interwencja należy do grupy insulin posiłkowych, pełen status rejestracyjny i refundacyjny zaprezentowano wyłącznie dla tej grupy insulin, uwzględniając szybkodziałające analogi insulin oraz krótkodziałające insuliny ludzkie (Tabela 12).

**Tabela 12.**  
**Status rejestracyjny i refundacyjny wybranych insulin – szybko działające analogi insulin [53, 54]**

Rodzaj insuliny	Nazwa handlowa	Wskazanie rejestracyjne	Postać	KD	Refundacja / wskazanie refundacyjn	Poziom odpłatności / cena po refundacji
<b>Szybkodziałające analogi insulin (RAA)</b>						
<b>lispro (ILis)</b>	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./ml	Rp	TAK / cukrzyca	Ryczałt / 39,56 zł za 5 wkł. po 3 ml
	Insulin lispro Sanofi		Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu / 100 j. m./ml	Rp	TAK / cukrzyca	Ryczałt / 11,18 zł za 10 szt.
	Liprolog		Roztwór do wstrzykiwań / 100 j. m./ml	Rp	TAK / cukrzyca	Ryczałt / 11,17 zł za 10 wkł. Po 3 ml
	Humalog KwikPen, Insulin lispro Sanofi, Liprolog Kw kPen		Roztwór do wstrzykiwań / 100 j. ml	Rp	NIE	100%
	Humalog KwikPen, Liprolog Kw kPen		Roztwór do wstrzykiwań / 200 j. m./ml	Rp	NIE	100%
<b>aspart (IAsp)</b>	NovoRapid Penfill	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i powyżej	Roztwór do wstrzykiwań / 100 j./ml	Rp	TAK / cukrzyca	Ryczałt / 40,41 zł za 5 wkł. po 3 ml
	Fiasp	Leczenie cukrzycy u dorosłych	Roztwór do wstrzykiwań / 100 j./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./ml	Rp	NIE	100%
<b>glulizynowa (IGlu)</b>	Apidra	Cukrzyca u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 lat, wymagająca leczenia insuliną	Roztwór do wstrzykiwań / 100 j. m./ml	Rp	TAK / cukrzyca	Ryczałt / 23,99 zł za 1 fiol. po 10 ml 32,68 zł za 5 wkł. po 3 ml Optipen
	Apidra SoloStar			Rp	TAK / cukrzyca	Ryczałt / 32,68 zł za 5 wstrz. po 3 ml

Rodzaj insuliny	Nazwa handlowa	Wskazanie rejestracyjne	Postać	KD	Refundacja / wskazanie refundacyjny	Poziom odpłatności / cena po refundacji
<b>Krótkodziałające insuliny ludzkie (RHI)</b>						
<b>ludzka</b>	Actrapid Penfill	Leczenie cukrzycy	Roztwór do wstrzykiwań / 100 j. m./ml	Rp	TAK / cukrzyca	Ryczałt / 4,98 zł za 5 wkł. po 3 ml
	Gensulin R	Leczenie pacjentów z cukrzycą, którzy wymagają stosowania insuliny w celu utrzymania prawidłowego metabolizmu glukozy. Cukrzyca u kobiet w ciąży	Roztwór do wstrzykiwań / 100 j. m./ml	Rp	TAK / cukrzyca	Ryczałt / 3,57 zł za 1 fiol. po 10 ml 4,00 zł za 5 wkł. po 3 ml
	Humulin R	Leczenie pacjentów z cukrzycą, którzy wymagają stosowania insuliny dla utrzymania prawidłowego metabolizmu glukozy. Wskazaniem do stosowania preparatu Humulin jest także początkowy okres cukrzycy i cukrzyca u kobiet w ciąży	Roztwór do wstrzykiwań / 100 j. m./ml	Rp	TAK / cukrzyca	Ryczałt / 5,49 zł za 5 wkł. po 3 ml
	Insuman Rapid SoloStar	Cukrzyca wymagająca leczenia insuliną	Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu / 100 j. m./ml	Rp	TAK / cukrzyca	Ryczałt / 4,00 zł za 5 wstrz. SoloStar po 3 ml
	Polhumin R		Roztwór do wstrzykiwań / 100 j. m./ml	Rp	TAK / cukrzyca	Ryczałt / 4,00 zł za 5 wkł. po 3 ml
	Insuman Rapid	Cukrzyca wymagająca leczenia insuliną. Produkty lecznicze stosowane są również w leczeniu śpiączki cukrzycowej i kwasicy ketonowej, a także u pacjentów z cukrzycą, poddawanych zabiegom chirurgicznym	Roztwór do wstrzykiwań / 100 j. m./ml	Rp	TAK / cukrzyca	Ryczałt / 9,08 zł za 5 wkł. po 3 ml
	Insuman Human Whithrop Rapid		Zawiesina do wstrzykiwań / 40 j. m./ml	Rp	NIE	100%
	Actrapid, Actrapid FlexPen, Actrapid Innolet,	Leczenie cukrzycy				
	Insulin Human Winthrop Infusat, Insulin Human Winthrop Rapid	Cukrzyca wymagająca leczenia insuliną. Produkty lecznicze stosowane są również w leczeniu śpiączki cukrzycowej i kwasicy ketonowej, a także u pacjentów z cukrzycą, poddawanych zabiegom chirurgicznym	Roztwór do wstrzykiwań / 100 j. m./ml	Rp	NIE	100%
	Insuman Rapid, Insuman Rapid OptiSet					
	Insuman Rapid		Roztwór do wstrzykiwań / 40 j. m./ml	Rp	NIE	100%
	Insuman Implantable	Leczenie dorosłych z cukrzycą typu 1, u których stosując insulinę podawaną podskórną (w tym z zastosowaniem pompy insulinowej) nie udaje się uzyskać kontroli glikemii oraz u których występuje ciężka hiper- i/lub hipoglikemia o niewyjaśnionej przyczynie	Roztwór do infuzji / 400 j m./ml	Rpz	NIE	100%

STAN NA DZIEŃ: 1 stycznia 2019 r.