

Insulina degludec (Tresiba[®]) w leczeniu cukrzycy

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2020

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Spis treści | 2 |
| Wykaz skrótów i akronimów | 4 |
| Streszczenie | 5 |
| 1 Cel analizy | 11 |
| 2 Problem zdrowotny | 13 |
| 2.1 Definicja problemu zdrowotnego..... | 13 |
| 2.1.1 Klasyfikacja..... | 13 |
| 2.1.2 Etiologia i patogenezą..... | 15 |
| 2.1.3 Rozpoznawanie..... | 16 |
| 2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie..... | 18 |
| 2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą..... | 23 |
| 2.1.5.1 Epidemiologia..... | 23 |
| 2.1.5.2 Obciążenie chorobą..... | 26 |
| 2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne..... | 30 |
| 2.1.6.1 Leczenie farmakologiczne - nieinsulinowe..... | 31 |
| 2.1.6.2 Leczenie farmakologiczne - skojarzone..... | 33 |
| 2.1.6.3 Leczenie farmakologiczne - insulinoterapia..... | 33 |
| 2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne..... | 35 |
| 2.1.7.1 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2020)..... | 36 |
| 2.1.7.2 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA 2020)..... | 42 |
| 2.1.7.3 Wytyczne International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD 2018)..... | 44 |
| 2.1.7.4 Zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (CDA 2018)..... | 45 |
| 2.1.7.5 Wytyczne NICE 2016..... | 46 |
| 2.1.7.6 Zalecenia Szkockiej Międzyuczelnianej Sieci ds. Formułowania Wytycznych (SIGN 2017)..... | 47 |
| 2.2 Wybór populacji docelowej..... | 48 |
| 2.2.1 Liczebność populacji docelowej..... | 49 |
| 3 Interwencja | 53 |
| 3.1 Charakterystyka interwencji..... | 53 |
| 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii..... | 56 |
| 3.1.2 Przeciwwskazania..... | 56 |
| 3.1.3 Przedawkowanie..... | 56 |
| 3.1.4 Działania niepożądane..... | 56 |
| 3.2 Status refundacyjny w Polsce..... | 58 |
| 3.2.1 Warunki refundacji dla insuliny degludec..... | 58 |

| | | |
|----------------------------|---|------------|
| 3.2.2 | Uzasadnienie grupy limitowej i ceny | 59 |
| 3.2.3 | Wcześniejsze oceny przez AOTMiT | 62 |
| 3.2.4 | Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach | 83 |
| 3.2.5 | Refundowane technologie medyczne | 86 |
| 4 | Komparatory | 87 |
| 4.1 | Uzasadnienie wyboru komparatorów | 87 |
| 4.2 | Charakterystyka komparatorów | 91 |
| 4.2.1 | Insulina glargine | 91 |
| 4.2.1.1 | Status rejestracyjny komparatora | 92 |
| 4.2.1.2 | Przeciwwskazania | 93 |
| 4.2.1.3 | Przedawkowanie | 93 |
| 4.2.1.4 | Działania niepożądane | 93 |
| 4.2.2 | Insulina detemir | 95 |
| 4.2.2.1 | Status rejestracyjny komparatora | 98 |
| 4.2.2.2 | Przeciwwskazania | 98 |
| 4.2.2.3 | Przedawkowanie | 98 |
| 4.2.2.4 | Działania niepożądane | 99 |
| 5 | Efekty zdrowotne | 101 |
| 5.1 | Rodzaje jakości dowodów | 102 |
| 6 | Podsumowanie | 103 |
| 7 | Aneks | 105 |
| 7.1 | Refundowane technologie medyczne | 105 |
| Spis rysunków | | 120 |
| Spis tabel | | 121 |
| Bibliografia | | 123 |

Wykaz skrótów i akronimów

| | |
|--------------------------------|---|
| 95%CI | 95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>) |
| ADA | Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>the American Diabetes Association</i>) |
| AOTMT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| BMI | wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>) |
| CDA | Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>Canadian Diabetes Association</i>) |
| DPP-4 | dipeptydylo-peptydaza 4 (ang. <i>dipeptidyl peptidase-4</i>) |
| EASD | Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą (ang. <i>the European Association for the Study of Diabetes</i>) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>) |
| GLP-1 | glukagonopodobny peptyd 1 (ang. <i>glucagon-like peptide -1</i>) |
| HbA_{1c} | hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i>) |
| HDL | lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i>) |
| HTA | ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>) |
| IDF | Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (<i>International Diabetes Federation</i>) |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>) |
| NPH | insulina izofanowa (ang. <i>neutral protamine Hagedorn</i>) |
| PICO | populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>) |
| PPARγ | receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów typu gamma (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptor</i>) |
| PTD | Polskie Towarzystwo Diabetologiczne |
| RCT | randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>) |
| SMBG | własny/samodzielny pomiar glukozy we krwi (ang. <i>self-monitoring of blood</i>) |

Streszczenie

Według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) określenie "cukrzyca" (ang. *diabetes mellitus*) odnosi się do schorzenia metabolicznego o różnorodnej etiologii, charakteryzującego się przewlekłą hiperglikemią (tj. podwyższonym stężeniem glukozy we krwi) z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów, tłuszczów i białek na skutek defektu wydzielania i (lub) działania insuliny.¹ Wyróżnia się kilka typów cukrzycy^{8,11,12,13}, wśród których dwa główne to cukrzyca typu 1 i cukrzyca typu 2. Cukrzyca typu 2 jest najczęściej występującym typem cukrzycy - stanowi około 90% wszystkich przypadków cukrzycy na świecie.³³ U dzieci i młodzieży, najczęściej występuje jednak cukrzyca typu 1, która stanowi ponad około 90% wszystkich przypadków.²

Cukrzyca typu 1 (dawniej nazywana insulinozależną, ang. *Insulin Dependent Diabetes Mellitus*, IDDM) jest stanem przewlekłym, w którym trzustka samodzielnie wytwarza niewielką ilość insuliny.¹ Może rozwinąć się w każdym wieku, ale najczęściej rozpoznawana jest między 12, a 14 rokiem życia, a bardzo rzadko przed ukończeniem 1 roku życia.³⁴ Jest najczęstszą postacią cukrzycy wieku rozwojowego^{6,43}, ale również jedną z najczęściej występujących chorób autoimmunologicznych u dzieci i młodzieży.

Cukrzyca typu 2 (dawniej nazywana insulinozależną, ang. *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) zazwyczaj rozwija się u ludzi dorosłych¹ (może wystąpić u osób w średnim wieku, jak również u osób w wieku >65 lat⁷). W etiopatogenezie cukrzycy typu 2 zasadniczą rolę odgrywają 2 zjawiska: interakcja między czynnikami genetycznymi a czynnikami środowiskowymi (m. in. otyłość, zwłaszcza brzuszna oraz mała aktywność fizyczna) oraz różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i insulinooporność.^{10,11,14} Cukrzyca typu 2 staje się coraz bardziej powszechna u dzieci i młodzieży, jednak dostępne dane epidemiologiczne są ograniczone. W większości krajów cukrzyca typu 2 stanowi <10% wszystkich przypadków cukrzycy. Na świecie chorobowość i zapadalność na cukrzycę typu 2 u dzieci i młodzieży znacznie różni się w zależności od kraju i grup etnicznych.²

Cukrzyca jest chorobą społeczną.¹⁰ Zgodnie z danymi Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, ang. *International Diabetes Federation*)³³, szacuje się, że 463 mln ludzi choruje na cukrzycę (dane na 2019 r.). Przewiduje się, że w 2030 roku na świecie będzie 578 mln osób chorych na cukrzycę, a w 2045 r. - 700 mln.³³ Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych, a najbardziej u osób w średnim wieku (45-64 lat). Zjawiskowo to jest szczególnie wyraźne w krajach rozwijających się i odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku, a nie jak dotychczas - zwiększenia chorobowości wraz z wiekiem. Tylko 50-60% przypadków stanowi tzw. cukrzyca znana, a pozostałe 40-50% - cukrzyca nieznana (nierozpoznana). Organizacja Narodów Zjednoczonych uznała cukrzycę za niezakaźną chorobę epidemiczną.¹¹

W Polsce według raportu Narodowego Funduszu Zdrowia w 2018 r. było 22,0 tys. dzieci i młodzieży (3,17 % populacji dzieci i młodzieży) **z cukrzycą**. Obserwuje się tendencję wzrostową w liczbie diagnozowanych przypadków cukrzycy u dzieci i młodzieży- w 2013 r. było 21,6 tys. chorych poniżej 18 roku życia. Zgodnie z raportem NFZ z 2019 r. w 2018 r. świadczenia finansowane przez płatnika publicznego z powodu cukrzycy (rozpoznanie główne) zostały udzielone 15,2 tys. pacjentów poniżej 18 roku życia (o 2,1 tys. więcej niż w

2013 r.; wzrost o 15,7%). Wartość refundacji świadczeń udzielonych osobom poniżej 18 roku życia wyniosła w 2018 r. 48,9 mln (35,3% więcej niż w 2013 r.). Natomiast średni koszt refundacji na pacjenta niepełnoletniego w 2018 r. wyniósł 3 760 zł.³⁴ **Według Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, ang. *International Diabetes Federation*) w populacjach pochodzenia europejskiego prawie wszystkie dzieci i młodzież z cukrzycą mają cukrzycę typu 1.**³³

Głównym celem leczenia cukrzycy u dzieci i młodzieży jest prewencja ostrych i przewlekłych powikłań. Istotne jest również uzyskanie i utrzymanie prawidłowego, harmonijnego rozwoju fizycznego: wzrostu i masy ciała oraz jego składu (wartości centylowe), a także przebiegu okresu dojrzewania, odpowiedniego do wieku i płci, przy jednoczesnym zapewnieniu komfortu życia dziecka i jego rodziny. Wartość docelowa HbA_{1c} u dzieci i młodzieży wynosi ≤6,5% przy stabilnej glikemii, zminimalizowaniu epizodów hipoglikemii i utrzymaniu dobrej jakości życia.⁴³ Związek HbA_{1c} z istotnymi dla pacjenta punktami końcowymi dotyczącymi powikłań sercowo-naczyniowych został udowodniony w oparciu o długookresowe badania z randomizacją.^{42,43} Ponadto, zgodnie z wytycznymi NICE 2016 do monitorowania choroby powinna być włączona m.in. ocena jakości życia oraz ocena wpływu leczenia cukrzycy na jakość życia pacjenta.⁴⁷

Wytyczne praktyki klinicznej, w tym Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, wymieniają insulinoterapię jako jedyną opcję leczenia cukrzycy typu 1. W przypadku leczenia cukrzycy typu 2, wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 r. zalecają stosowanie insuliny po nieskuteczności metforminy lub terapii potrójnej, tj. metformina w połączeniu z dwoma innymi lekami o różnym mechanizmie działania z następujących grup: inhibitory SGLT-2, agonści receptora GLP-1, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α -glikozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agonista PPAR- γ (PTD 2020).

Należy również zaznaczyć, że w przypadku cukrzycy typu 1 niektóre wytyczne, w tym Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, wskazują, że preferowane jest **stosowanie analogów insuliny, do których należy m. in. insulina degludec, ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii i większy komfort życia.**

Insulina degludec (Tresiba®) jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w następującym wskazaniu:

*Cukrzyca typu 1 u dorosłych; Cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA_{1c} \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).*⁷⁷

Wnioskowane jest rozszerzenie istniejącego wskazania refundacyjnego dla preparatów Tresiba® (insulina degludec) do:

Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA_{1c} \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

Wnioskowane jest zatem rozszerzenie istniejącego wskazania refundacyjnego o populację:

- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1;
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8%;
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

Należy zaznaczyć jednak, że populacja młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 stanowi populację dodatkową, gdyż według *International Diabetes Federation* w populacjach pochodzenia europejskiego prawie wszystkie dzieci i młodzież z cukrzycą mają cukrzycę typu 1.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego insulinę degludec można stosować w szerszej populacji aniżeli zdefiniowana na potrzeby niniejszego raportu HTA, tj. u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą. Stąd wnioskowane wskazanie pomimo, że rozszerza dostęp do leczenia, jest nadal zawężone do wybranej grupy chorych (jak zdefiniowano powyżej) względem wskazania rejestracyjnego.

Wniosek o rozszerzenie wskazania refundacyjnego insuliny degludec jest wynikiem zgłaszanej przez klinicystów potrzeby, natomiast samo rozszerzenie wskazania refundacyjnego możliwe jest dzięki rozszerzeniu wskazania rejestracyjnego w 2014 roku* o populację młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą niezależnie od jej typu, na podstawie wyników badania klinicznego BEGIN Young 1³⁷. Rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla insuliny degludec (Tresiba®) będzie stanowiło odpowiedź na potrzeby kliniczne i będzie służyć zachowaniu równej dostępności poszczególnych długodziałających analogów insuliny (insulina detemir, insulina glargine) dla populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą.

Z uwagi na refundację insuliny detemir i insuliny glargine w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 w wieku od 2 lat oraz w populacji chorych z cukrzycą typu 2 bez ograniczeń wiekowych, wnioskowane jest rozszerzenie istniejącego wskazania preparatów Tresiba® (insulina degludec) o populację młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym) przy zachowaniu brzmienia wskazania i ograniczeń jak dla pozostałych długodziałających analogów insuliny. Rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla insuliny degludec (Tresiba®) jest odpowiedzią na potrzeby kliniczne i będzie służyło zachowaniu równej dostępności poszczególnych długodziałających analogów insuliny (insulina detemir, insulina glargine) dla populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą.

W Polsce w leczeniu cukrzycy refundowane są następujące leki przeciwcukrzycowe: metformina, pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd), inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza), glukagon, inhibitory SGLT-2 (fiozyny: empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna), agoniści receptora GLP-1 podawani podskórnymi (semaglutyd, dulaglutyd), insulina NPH, długodziałające analogi insuliny (insulina degludec, degludec +

aspart, detemir, glargine) oraz pozostałe insuliny (szybkodziałające analogi insuliny: insulina aspart, insulina glulisinum, insulina lispro).

Cukrzyca typu 1

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 r.⁴³ chorzy z cukrzycą typu 1 bezwzględnie wymagają leczenia insuliną, a więc intensywna **insulinoterapia jest jedynym sposobem leczenia u tych chorych**. Dzieci z cukrzycą typu 1 powinny być leczone metodą intensywnej insulinoterapii. Metoda insulinoterapii powinna być dostosowana do indywidualnych potrzeb pacjenta i zaakceptowana przez chorego oraz jego opiekunów. Metodą z wyboru jest funkcjonalna intensywna insulinoterapia prowadzona jako: ciągły podskórny wlew insuliny za pomocą osobistej pompy insulinowej (CSII) lub wielokrotne wstrzyknięcia insuliny. Zgodnie z ogólnymi zaleceniami PTD dotyczącymi insulinoterapii, algorytmy wielokrotnych wstrzyknięć obejmują: insulinę krótkodziałającą lub analog szybko działający przed posiłkami; oraz insulinę o przedłużonym działaniu oraz insulinę o przedłużonym działaniu izofanową (NPH) lub długodziałający analog insuliny w celu zapewnienia stałego, podstawowego stężenia insuliny przed snem i/lub w godzinach porannych. Tym samym mieszanki insulinowe nie są wymieniane jako zasadnicza opcja leczenia w cukrzycy typu 1.

Podobnie wg wytycznych NICE 2016⁴⁸ dotyczących cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży pierwszą linię leczenia stanowi **terapia insulinowa w schemacie basał-bolus**. **Zgodnie z wytycznymi ISPAD z 2018 r.⁴⁵ mieszanki insulinowe nie są zalecane do stosowania w populacji pediatrycznej.**

W związku z powyższym, nie uwzględniono mieszanek insulinowych jako komparatora dla insuliny degludec w populacji młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1.

Zgodnie z wytycznymi PTD dotyczącymi leczenia dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 wybór analogu insuliny szybko działającego i długodziałającego należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta, uwzględniając różnice farmakologiczne pomiędzy preparatami oraz zarejestrowane wskazania. Należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi PTD⁴³ dotyczącymi ogólnych zasad postępowania u chorych na cukrzycę typu 1, **preferowane jest stosowanie analogów insuliny ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii i większy komfort życia**. Zgodnie z wytycznym i ISPAD Z 2018 r.⁴⁵ dotyczącymi leczenia insuliną u dzieci i młodzieży z cukrzycą, stosowanie długodziałających analogów insuliny związane jest z mniejszym ryzykiem hipoglikemii w porównaniu do insuliny NPH, co potwierdzają również inne wytyczne, m. in. ADA z 2020 r.⁴⁴ i CDA z 2018 r.⁴⁶.

W związku z powyższym przyjęto, że komparator dla insuliny degludec, będącej długodziałającym analogiem insuliny, **stanowią inne długodziałające analogi insuliny finansowane ze środków publicznych, tj. insulina detemir i insulina glargine**. Preparaty te otrzymały pozytywne rekomendacje AOTMiT i są finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy w ramach grupy limitowej „14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny” we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego w zakresie cukrzycy typu 1 (cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat).

Cukrzyca typu 2

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 r. w leczeniu cukrzycy typu 2 dzieci i młodzieży można stosować insulinę, metforminę i analogi receptora GLP-1, z uwzględnieniem ograniczeń wiekowych wynikających z ChPL.⁴³

Mając na uwadze pozycję insulin (w tym insuliny degludec należącej do grupy insulin bazowych) w najnowszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 r.⁴³, jako leków, które nie są alternatywą dla leków doustnych i agonistów receptora GLP-1, a wyłącznie kolejnym etapem leczenia (m.in. od etapu 3 w zaleceniach PTD; patrz ogólne zalecenia dotyczące postępowania w cukrzycy typu 2, rozdz. 2.1.7.1), **w niniejszej analizie nie uwzględniono metforminy i analogów receptora GLP-1 jako komparatorów dla insuliny degludec w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2.**

Rozszerzenie istniejącego wskazania refundacyjnego w zakresie cukrzycy typu 2 obejmuje populacje:

- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

W związku, z tym insulina NPH nie stanowi komparatora dla insuliny degludec w analizowanym wskazaniu.

Jako komparatory dla insuliny degludec przyjęto pozostałe długodziałające analogi insuliny finansowane ze środków publicznych w Polsce, tj. insulinę detemir i insulinę glargine.

Podsumowując, jako komparatory dla insuliny degludec w leczeniu cukrzycy typu 1 i typu 2 przyjęto pozostałe długodziałające analogi insuliny: insulina detemir i insulina glargine.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania insuliny degludec (Tresiba®, ██████████) we wskazaniu:

Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

Określony w ramach niniejszej analizy **schemat PICO** (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

| Kryterium | Charakterystyka |
|---------------|---|
| Populacja (P) | Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi |

| Kryterium | Charakterystyka |
|----------------------|---|
| | nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO). [*] |
| Interwencja (I) | Insulina degludec (Tresiba®, ██████████) |
| Komparator (C) | Długodziałające analogi insuliny: <ul style="list-style-type: none"> • insulina glargine, • insulina detemir |
| Efekty zdrowotne (O) | Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • kontrola glikemii: <ul style="list-style-type: none"> ◦ poziom HbA_{1c} - zmiana w stosunku do wartości początkowej, ◦ poziom FPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej, ◦ poziom SMPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej, Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, • poważne zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, • hipoglikemia, • hiperglikemia, • ketoza, • zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej. |
| Typ badań (S) | <ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. |

^{*} analiza obejmuje populacje, w których produkt Tresiba® nie jest obecnie refundowany, a więc:

- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1;
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA_{1c} ≥ 8%;
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych insuliny degludec (Tresiba®) w następującym wskazaniu:

Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

Oznacza to rozszerzenie istniejącego wskazania refundacyjnego o populacje:

- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1;
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

Należy zaznaczyć jednak, że populacja młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 stanowi populację dodatkową, gdyż według *International Diabetes Federation* w populacjach pochodzenia europejskiego prawie wszystkie dzieci i młodzież z cukrzycą mają cukrzycę typu 1.³³ Również wytyczne ISPAD z 2018 r.² wskazują, że cukrzyca typu 1 jest najczęstszą postacią cukrzycy u młodych ludzi, w szczególności w populacjach o pochodzeniu europejskim (>90% wszystkich przypadków cukrzycy). Z kolei wg publikacji Myśliwiec 2018³ cukrzyca typu 1 stanowi 98% przypadków cukrzycy w populacji pediatricznej.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania insuliny degludec w cukrzycy:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

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

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;

- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) określenie "cukrzyca" (ang. *diabetes mellitus*) odnosi się do schorzenia metabolicznego o różnorodnej etiologii, charakteryzującego się przewlekłą hiperglikemią (tj. podwyższonym stężeniem glukozy we krwi) z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów, tłuszczów i białek na skutek defektu wydzielania i (lub) działania insuliny. Skutki cukrzycy obejmują przewlekłe uszkodzenie, dysfunkcję i niewydolność różnych narządów.^{1,4} Wyróżnia się kilka typów cukrzycy (patrz rozdz. 2.1.1), wśród których dwa główne to cukrzyca typu 1 i cukrzyca typu 2. Cukrzyca typu 2 jest najczęściej występującym typem cukrzycy - stanowi około 90% wszystkich przypadków cukrzycy na świecie.^{3,5} U dzieci i młodzieży, najczęściej występuje jednak cukrzyca typu 1, która stanowi ponad około 90% wszystkich przypadków.²

Cukrzyca typu 1 (dawniej nazywana insulinozależną, ang. *Insulin Dependent Diabetes Mellitus*, IDDM) jest stanem przewlekłym, w którym trzustka samodzielnie wytwarza niewielką ilość insuliny.¹ Może rozwinąć się w każdym wieku, ale najczęściej rozpoznawana jest między 12, a 14 rokiem życia, a bardzo rzadko przed ukończeniem 1 roku życia.⁴ Jest najczęstszą postacią cukrzycy wieku rozwojowego^{6,43}, ale również jedną z najczęściej występujących chorób autoimmunologicznych u dzieci i młodzieży.

Cukrzyca typu 2 (dawniej nazywana insulinozależną, ang. *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*, NIDDM) zazwyczaj rozwija się u ludzi dorosłych¹ (może wystąpić u osób w średnim wieku, jak również u osób w wieku >65 lat⁷; w Rejestrze Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce [Witek 2012⁸] średnia wieku u chorych z cukrzycą typu 2 wyniosła 63,8 lat). U chorych zaburzone jest zarówno działanie, jak i wydzielanie insuliny, przy czym dominującą rolę może odgrywać jedna lub druga nieprawidłowość. W cukrzycy klinicznie jawnej zwykle obecne są oba te zaburzenia.¹ Cukrzyca typu 2 staje się coraz bardziej powszechna u dzieci i młodzieży, jednak dostępne dane epidemiologiczne są ograniczone. W większości krajów cukrzyca typu 2 stanowi <10% wszystkich przypadków cukrzycy. Na świecie chorobowość i zapadalność na cukrzycę typu 2 u dzieci i młodzieży znacznie różni się w zależności od kraju i grup etnicznych.²

2.1.1 Klasyfikacja

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych wg ICD-10 wyróżnia się następujące typy cukrzycy:⁹

- E10 - Cukrzyca insulinozależna (cukrzyca typu 1),
- E11 - Cukrzyca insulinozależna (cukrzyca typu 2),
- E12 - Cukrzyca związana z niedożywieniem,
- E13 - Inne określone postacie cukrzycy,
- E14 - Cukrzyca nieokreślona.

Aktualnie obowiązująca klasyfikacja cukrzycy (WHO oraz Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne, ang. *American Diabetes Association*, ADA) ma 2 podstawowe założenia:¹⁰

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

U większości chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 1 lub 2 (inne typy występują rzadziej). W cukrzycy typu 1 stwierdza się upośledzenie wydzielania insuliny, natomiast typ 2 charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu.¹¹

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2019 r. etiologiczna klasyfikacja cukrzycy jest następująca:¹²

- cukrzyca typu 1, spowodowana zniszczeniem komórek B trzustki przez proces immunologiczny (autoimmunologiczna) lub nieustalony (idiopatyczna), zazwyczaj prowadzi do bezwzględnego niedoboru insuliny¹⁰;
- cukrzyca typu 2, wynikająca z postępującego upośledzenia wydzielania insuliny, które rozwija się w warunkach insulinooporności;
- inne specyficzne typy cukrzycy:
 - o genetyczne defekty czynności komórek B;
 - o genetyczne defekty działania insuliny;
 - o choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki;
 - o endokrynopatie;
 - o wywołane przez leki lub inne substancje chemiczne;
 - o infekcje (zakażenia);
 - o rzadkie postaci cukrzycy wywołane procesem immunologicznym;
 - o inne uwarunkowane genetycznie zespoły związane z cukrzycą;
- cukrzyca ciążowa.

Zgodnie z raportem WHO z 2019 r. podział cukrzycy jest następujący¹³:

- cukrzyca typu 1;
 - cukrzyca typu 2;
 - hybrydowe formy cukrzycy:
 - o powoli ewoluująca cukrzyca u dorosłych z udziałem układu odpornościowego;
 - o cukrzyca typu 2 podatna na ketozę;
 - inne określone typy:
 - o cukrzyca monogenowa (defekty genetyczne upośledzające działanie komórek B, defekty genetyczne upośledzające działanie insuliny);
 - o choroby trzustki;
 - o zaburzenia endokrynologiczne;
 - o wywołane lekami lub substancjami chemicznymi;
 - o choroby infekcyjne;
 - o rzadkie formy o podłożu immunologicznym;
 - o inne zespoły genetyczne związane z cukrzycą;
 - cukrzyca niesklasyfikowana (kategoria tymczasowa);
-

- hiperglikemia po raz pierwszy wykryta podczas ciąży:
 - o cukrzyca w ciąży;
 - o cukrzyca ciążowa.

2.1.2 Etiologia i patogeneza

Cukrzyca charakteryzuje się hiperglikemią wywołaną zaburzeniami wydzielania insuliny lub/i działania insuliny. Przyczyny hiperglikemii istotnie różnią się w zależności od typu cukrzycy. Cukrzyca typu 1 jest schorzeniem autoimmunologicznym. W wyniku nieprawidłowej reakcji immunologicznej dochodzi do nadmiernego pobudzania układu odpornościowego i w efekcie do zniszczenia komórek B wysp trzustkowych, co prowadzi do zaniku wydzielania endogennej insuliny. Wśród czynników wpływających na zachorowalność na cukrzycę typu 1, oprócz predyspozycji uwarunkowanej genetycznie, wymienia się między innymi przebyte zakażenia wirusowe (Coxsackie, CMV, świnka, różyczka i in.), dietę (wczesne karmienie w okresie niemowlęcym białkiem mleka krowiego), ekspozycję na toksyny B-komórkowe, stres. Powstawanie hiperglikemii w cukrzycy typu 2 jest zjawiskiem bardziej złożonym a jej etiologia ma charakter wieloczynnikowy. W etiopatogenezie cukrzycy typu 2 zasadniczą rolę odgrywają 2 zjawiska: interakcja między czynnikami genetycznymi (dziedziczeniem monogenowym lub wielogenowym) a czynnikami środowiskowymi (m. in. otyłość, zwłaszcza brzuszna oraz mała aktywność fizyczna) oraz różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i obwodowa insulinoporność.^{10,11,14}

Wśród głównych czynników wzrostu zachorowalności na cukrzycę typu 2 wymienia się starzenie się społeczeństwa (wiek >45 lat), nadwagę (BMI ≥ 25 kg/m²), otyłość brzuszna (≥ 30 kg/m²), brak aktywności fizycznej, dietę wysokokaloryczną, pochodzenie etniczne (np. Afroamerykanie, Latinoamerykanie, rdzenni Amerykanie, Amerykanie pochodzenia azjatyckiego, Polinezyjczycy), obciążający wywiad rodzinny, palenie papierosów, nadmierne spożycie alkoholu, urodzenie dziecka o masie > 4 kg, cukrzycę ciężarnych w wywiadzie, nadciśnienie tętnicze ($\geq 140/90$ mmHg), dyslipidemię (niskie stężenie HDL <40 mg/dl i lub wysokie triglicerydów >250 mg/dl), nieprawidłową glikemię na czczo (100-125 mg/dl, 5,6-6,9 mmol/l), upośledzoną tolerancję glukozy (stężenie glukozy 140-199 mg/dl w drugiej godzinie testu; 7,8-11,0 mmol/l) oraz stosowanie leków diabetogennych (np. glikokortykosteroidy, katecholaminy, tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne, β -adrenolityki).¹⁴

U dzieci występowanie cukrzycy typu 2 ma głównie związek z nieprawidłowymi nawykami żywieniowymi oraz wynikającą z nich nadwagą i otyłością. Wynika to przede wszystkim ze stosowania przez najmłodszych diety bogatej w cukry proste i żywność wysoko przetworzoną¹⁵, ale również z niewystarczającej aktywności fizycznej oraz siedzącego trybu życia.²

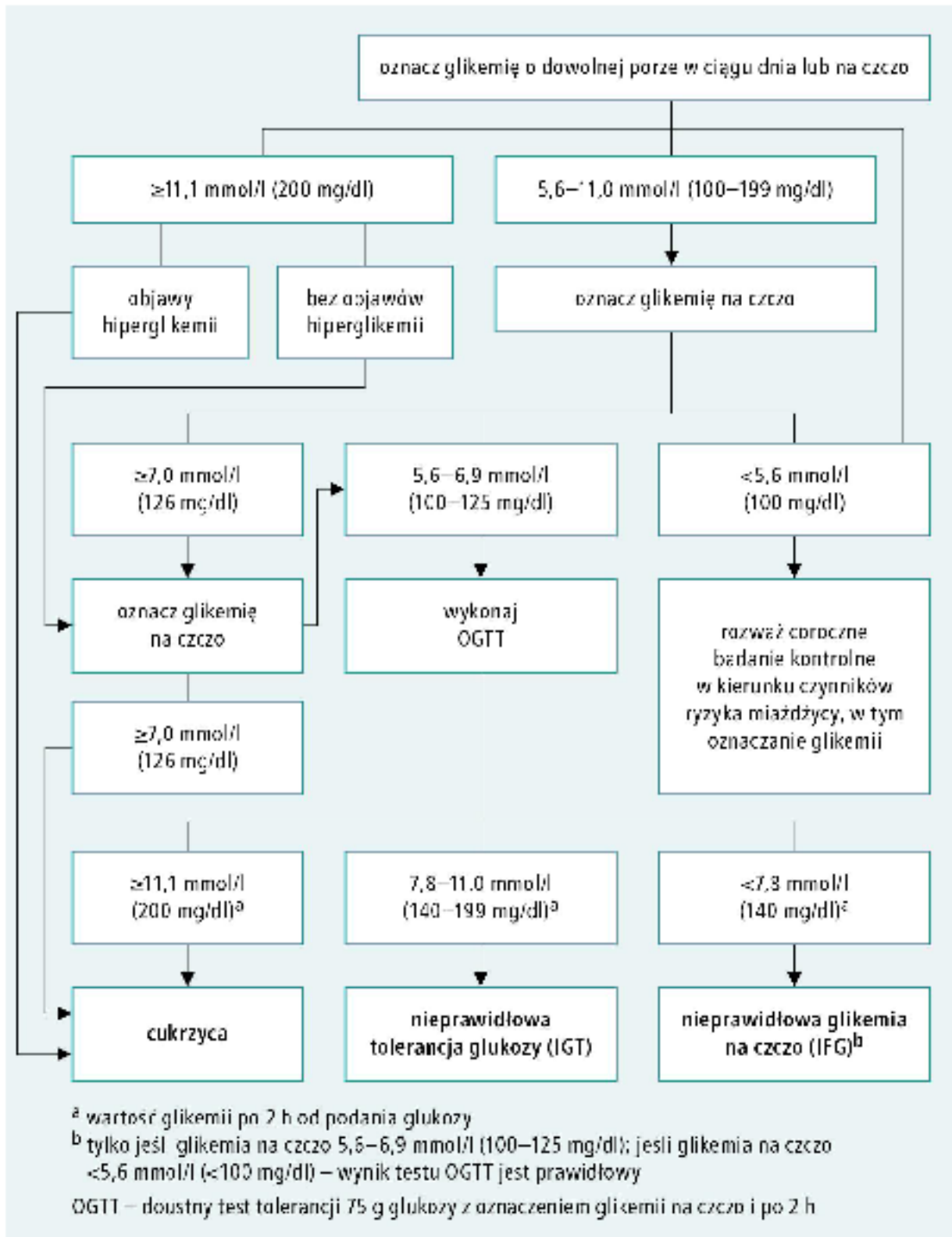
Cukrzycę typu 2 u młodzieży charakteryzuje zwykle insulinoporność, a także inne powszechnie występujące cechy zespołu metabolicznego, w tym m. in. nadciśnienie, czy hiperlipidemia.²

2.1.3 Rozpoznawanie

Cukrzyca dość często przebiega bezobjawowo (do 20% przypadków w polskim badaniu Screen-Pol), jednak także wówczas prowadzi do rozwoju przewlekłych powikłań, zwłaszcza sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną zgonów u pacjentów z cukrzycą. Sprzyjają im również zaburzenia gospodarki węglowodanowej poprzedzające cukrzycę. Należy zatem dążyć do wczesnego rozpoznania, czynnie poszukując cukrzycy i stanu przedcukrzycowego. Ze względu na skąpoobjawowy lub bezobjawowy przebieg rozpoznanie powinno się ustalać za pomocą badań laboratoryjnych. Aktualne kryteria ustalono w dużym stopniu na podstawie ryzyka powikłań przewlekłych.¹⁰

Algorytm rozpoznawania cukrzycy przedstawiono na poniższym schemacie.

Rys. 1. Algorytm rozpoznawania cukrzycy.^{10,14}



Kryteria biochemiczne rozpoznawania nieprawidłowej glikemii na czczo, nieprawidłowej tolerancji węglowodanów i cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży są takie same jak

u dorosłych. Wyróżniono szereg cech, które mają pomóc w różnicowaniu typów cukrzycy. Za cukrzycę typu 2 u dzieci i młodzieży przemawiają: nietypowy, często skryty początek z wolno nastającymi objawami, bez ostrej manifestacji w postaci kwasicy ketonowej, zwykle niewielka ketoza albo jej brak, ujawnienie się choroby w okresie dojrzewania, nadwaga lub otyłość oraz cechy kliniczne insulinooporności, dodatni wywiad rodzinnych w kierunku cukrzycy, a w badaniach laboratoryjnych brak markerów immunologicznych i prawidłowe bądź zwiększone stężeniem peptydu C w surowicy krwi.¹⁷

2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Objawy podmiotowe są nieswoiste i zróżnicowane, związane z typem cukrzycy i dynamiką jej przebiegu. Ponad połowa przypadków cukrzycy typu 2 przebiega bezobjawowo. Do charakterystycznych objawów cukrzycy należą:^{10,12}

- poliuria (wielomocz),
- polidypsja (wzmoczone pragnienie),
- utrata masy ciała niewytłumaczona celowym odchudzaniem;
- inne, mniej typowe objawy: osłabienie i senność spowodowane odwodnieniem (diureza osmotyczna wskutek glukozurii), zmiany ropne na skórze oraz stan zapalny narządów moczowopłciowych.

Objawy te pojawiają się znacznie częściej w cukrzycy typu 1 niż typu 2, podobnie jak kwasica i śpiączka ketonowa.¹⁰ Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2 zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 2. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2.¹³

| Objaw lub cecha | Cukrzyca typu 1 | Cukrzyca typu 2 |
|-------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| wiek pacjenta w chwili wykrycia | <20 lat | >40 lat |
| dynamika powstawania objawów | szybka | powolna |
| grupy etniczne | częściej u rasy kaukaskiej | u większości ras |
| płeć | porównywalnie | częściej u kobiet |
| wielomocz | bardzo często | rzadko lub wcale |
| nadmierne pragnienia | bardzo często | rzadko, w małym nasileniu lub wcale |
| nadmierne łaknienie | często | dość często |
| ciężar ciała | niedobór | otyłość |
| ketonuria, kwasica ketonowa | często | rzadko |
| hepatomegalia (stłuszczenie) | dość często | często |
| bakteryjne zmiany skórne | rzadko | dość często |
| grzybica skóry i/lub błon śluzowych | rzadko | dość często |

| Objaw lub cecha | Cukrzyca typu 1 | Cukrzyca typu 2 |
|-----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| stężenie insuliny w surowicy krwi | niskie, do wartości ze rownych | prawidłowe, wysokie, niskie |
| rozpoznanie | hiperglikemia na czczo i po posiłku | test tolerancji glukozy |
| leczenie | insulinoterapia | doustne leki hipoglikemizujące |
| leczenie wyłącznie dietą | nieskuteczne | często skuteczne |
| remisja | przejściowa | długo trwała |

Dodatkowo, w poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę kliniczną cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży wg wytycznych ISPAD z 2018 r.²

Tab. 3. Charakterystyka kliniczna cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży.

| Charakterystyka | Cukrzyca typu 1 | Cukrzyca typu 2 |
|---|---------------------------|--|
| Genetyka | poligenowa | poligenowa |
| Wiek zachorowania | >6-12 miesięcy | zwykle w okresie dojrzewania (lub później) |
| Przebieg kliniczny | najczęściej ostry, szybki | od powolnego, łagodnego do ciężkiego |
| Reakcja autoimmunologiczna | tak | nie |
| Występowanie ketozy | często | rzadko |
| Zwiększona częstość występowania otyłości | nie | tak |
| Rogowacenie ciemne* | nie | tak |
| Częstość występowania | zwykle 90%+** | w większości krajów <10% ** |
| Cukrzyca u rodziców | 2-4% | 80% |

*ang. *acanthosis nigricans*; **wszystkich przypadków cukrzycy u dzieci i młodzieży.

Cukrzycę typu 1 charakteryzuje gwałtowne nasilenie objawów w ciągu kilku dni. U około 30% chorych po bardzo intensywnym początku choroby, w 2-3. miesiącu dochodzi do przejściowej remisji trwającej kilka miesięcy i dłużej. U niemowląt i małych dzieci objawy choroby mogą rozwinąć się nawet w ciągu jednej doby. Rozwój choroby u starszych dzieci może być łagodniejszy (2-3 lata), z bezobjawowymi okresami i niestałym wzrostem glikemii. Bardzo często wielomocz i wzmożone pragnienie są niezauważalne w tej grupie wiekowej pacjentów, dlatego zwracać należy uwagę na objawy ogólne, takie jak: łatwe męczenia i osłabienie, drażliwość czy niechęć do nauki. W przypadku cukrzycy typu 1 podejrzenie jej występowania może dodatkowo sugerować zmiany skórne: szorstkowatość i suchość skóry, zajady w kącikach ust, łamliwość paznokci, zmiany zapalne zewnętrznych narządów płciowych oraz przejściowe zaburzenia widzenia.¹⁸

Cukrzyca typu 2 w początkowym okresie ma przebieg pozornie bezobjawowy (ponad 50% przypadków) lub łagodny. Konsekwencje cukrzycy pojawiają się dopiero po kilku latach stopniowo narastającej hiperglikemii. Do objawów klinicznych późnych powikłań cukrzycy zalicza się zaburzenia widzenia w przebiegu zaawansowanej retinopatii, niemą chorobę

niedokrwinną mięśnia sercowego, zawał, miażdżycę, udar, niewydolność nerek, polineuropatię oraz wzrost ryzyka stopy cukrzycowej, a także zespół stopy cukrzycowej. Zespół stopy cukrzycowej występuje dość często (6-10% chorych na cukrzycę) i jest powodem prawie 50% amputacji kończyn dolnych w Polsce.¹⁴

Wykrycie cukrzycy typu 2 u dzieci nie jest łatwe ze względu na brak objawów w początkowym stadium choroby. Do objawów cukrzycy typu 2 u dzieci należą: częste oddawanie moczu, moczenie nocne (u dzieci, które w pełni kontrolują swoje potrzeby fizjologiczne), mimowolne puszczanie moczu, wzmożone pragnienie, napady głodu, niepoohamowana ochota na słodkie pokarmy, senność po posiłkach, bolesne skurcze mięśni, problemy z nauką, rozdrażnienie i zmiana dotychczasowego zachowania, nawracającego infekcje układu moczowego, nawracającego zakażenia grzybicze (jamy ustnej i infekcje intymne u dziewczynek), utarta wagi pomimo stosowania normalnej diety, zawroty głowy, omdlenia, problemy ze wzrokiem, ogólne osłabienie i ciągłe uczucie zmęczenia.¹⁵

Objawy mogą dotyczyć również skóry dziecka. Rodzice powinni zwrócić uwagę na: zaczerwienienie skóry, przesuszenie i łuszczenie się skóry, powolne gojenie się powstałych na skórze ran i zadrapań, częste pojawianie się zajadów w kącikach ust, uporczywy świąd skóry i nawracające infekcje skóry.¹⁵

Przebieg naturalny

Przebieg naturalny **cukrzycy typu 1** zależy od tempa utraty komórek B. Gwałtowne wyczerpanie się rezerw wydzielniczych komórek B u dzieci i młodzieży jest przyczyną nagłego początku choroby (której pierwszymi dostrzeżonymi objawami bywają kwasica i śpiączka ketonowa), oraz chwiejnego przebiegu cukrzycy ze skłonnością do wahań glikemii od hiperglikemii do śpiączki hipoglikemicznej. Chwiejny przebieg cukrzycy przyspiesza rozwój przewlekłych powikłań, które mogą się pojawić już od 5. roku trwania choroby. W leczeniu dąży się do jak najlepszego wyrównania cukrzycy metodą intensywnej insulinoterapii.¹⁰

Zgodnie z wytycznymi ISPAD z 2018 r.^{2,19} u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 wyróżnia się następujące etapy rozwoju:

- stopień 1 - charakteryzuje się obecnością autoimmunizacji komórek B (obecność przeciwciał) przy normalnej glikemii i braku objawów (może trwać od miesięcy do wielu lat),
- stopień 2 - obecność przeciwciał, dysglikemia i brak objawów,
- stopień 3 - autoimmunizacja wysp trzustkowych, podwyższony poziom glukozy we krwi i występowanie objawów (stopień 3 definiuje się jako początek choroby),
- stopień 4 - długotrwała cukrzyca typu 1.

Cukrzyca typu 2 jest chorobą o dynamicznie zmieniającym się przebiegu, postępującym od dominującej insulinooporności, poprzez kompensacyjną hiperinsulinemię, do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek B. W początkowym okresie rozwoju cukrzycy typu 2 zmniejszona wrażliwość na insulinę jest kompensowana coraz intensywniejszym jej wydzielaniem przez komórki B. Jeśli z insulinoopornością uwarunkowaną genetycznie lub środowiskowo (otyłość, mała aktywność fizyczna) współistnieje uwarunkowany wielogenowo

defekt wydzielania insuliny, to stosunkowo szybko dochodzi do wyczerpania rezerw wydzielniczych komórek B. Jeżeli sprawność wydzielnicza komórek B jest duża, to hiperinsulinemia (kompensująca hiperglikemię) może długo się utrzymywać i sprzyjać postępowi miażdżycy. Kiedy rezerwy wydzielnicze komórek B zaczynają się wyczerpywać, skuteczne jest wdrożenie, oprócz leków poprawiających insulinowrażliwość, także leków pobudzających wydzielanie insuliny. Dalsze jednak wyczerpywanie się rezerw komórek B jest przyczyną nieskuteczności doustnych leków przeciw cukrzyco-owych i wymaga rozpoczęcia leczenia insuliną. Brytyjskie badanie UKPDS potwierdziło ten postępujący charakter choroby, wymagający modyfikacji leczenia w zależności od zmieniającej się sytuacji patofizjologicznej. Niewyrównanie metaboliczne zagraża szybszym rozwojem przewlekłych powikłań.¹⁰

Powikłania

Powikłania powodowane przez cukrzycę można podzielić na dwie grupy: powikłania przewlekłe i powikłania ostre.¹⁰

Przewlekłe powikłania cukrzycy są głównym wyzwaniem współczesnej diabetologii. Trudności w osiągnięciu kryteriów wyrównania cukrzycy powodują, że nie udaje się w pełni zapobiegać rozwojowi powikłań mikro-(uszkodzenia małych naczyń) i makroangiopatycznych (uszkodzenia dużych naczyń).¹⁰

Do powikłań mikroangiopatycznych tradycyjnie zalicza się:¹⁰

- powikłania oczne;
- powikłania nerkowe;
- neuropatię cukrzycową, w tym stopę neuropatyczną.

Nie jest to jednak ścisły podział ponieważ¹⁰:

- w tych powikłaniach istotną rolę może odgrywać makroangiopatia (nadciśnienietętnicze w retinopatii cukrzycowej i nefropatii) i pierwotne zmiany metaboliczne (w neuropatii i zaćmie cukrzycowej aktywacja szlaku poliolowego);
- zaburzenia małych naczyń dotycząca całego ustroju a wyżej wymienione powikłania są najczęstsze i prowadzą do inwalidztwa.

Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyśpieszonym rozwojem miażdżycy.¹⁰

Do powikłań ostrych cukrzycy należą:¹⁰

- kwasica i śpiączka ketonowa - może wystąpić w przebiegu cukrzycy każdego typu; stanowi często pierwszy objaw cukrzycy typu 1; śmiertelność wynosi 5%
- zespół hiperglikemiczno-hiperosmolarny - występuje głównie u chorych na cukrzycę typu 2, głównie u osób starszych; śmiertelność wynosi ok. 15%
- kwasica i śpiączka mleczanowa - występuje rzadziej niż inne stany śpiączkowe, ale śmiertelność wynosi ok. 50%
- hipoglikemia polekowa - grozi chorym leczonym insuliną lub doustnymi środkami zwiększającymi wydzielanie insuliny; występuje częściej u chorych z cukrzycą typu

1; w przypadku wystąpienia należy spożyć węglowodany (cukry) proste zawierające 10-20 g glukozy;²⁰ obawa przed wystąpieniem hipoglikemii może wpływać na suboptymalne leczenie cukrzycy (np. przez zmniejszenie dawek leków), a przez to gorsze jej wyrównanie i w konsekwencji wzrost liczby powikłań.

Hipoglikemia jest jednym z głównych skutków ubocznych insulinoterapii i jest często postrzegana jako główna bariera osiągnięcia dobrej kontroli glikemii. Wiele badań wykazało, że hipoglikemia ma szkodliwy wpływ na rozwój funkcji poznawczych u młodszych dzieci, a epizody hipoglikemii, w szczególności nocnej, mogą być niezwykle stresujące zarówno dla dzieci, jak i dla ich rodziców/opiekunów. W związku z tym, zachęcające wydaje się ustawienie wyższych docelowych wartości glikemii, w celu zminimalizowania hipoglikemii. Ponadto, obawa przed wystąpieniem hipoglikemii może prowadzić do niechęci do zwiększania dawki insuliny, a w konsekwencji do hiperglikemii i nieoptymalnego poziomu HbA_{1c}. Nieodpowiednia terapia insuliną (nieodstateczna insulinoterapia) u dzieci wiąże się z ryzykiem wystąpienia hiperglikemii z ketozą, która nieleczone może prowadzić do cukrzycowej kwasicy ketonowej. Ryzyko wystąpienia cukrzycowej kwasicy ketonowej u dzieci z cukrzycą typu 1 wynosi do 10% na pacjenta na rok. Dzieci, które ograniczają lub pomijają insulinę celowo lub nieumyślnie z powodu niestabilnej sytuacji rodzinnej lub ograniczonego dostępu, są znacznie bardziej narażone.²¹

Wykazano, że niższy poziom glukozy, odzwierciedlany poziomem HbA_{1c}, wiąże się z redukcją powikłań cukrzycowych.²¹ Prawidłowa kontrola glikemii, w tym pokonanie barier psychologicznych w postaci akceptacji działań niepożądanych leczenia stanowi podstawowy cel leczenia cukrzycy.

Tab. 4. Powikłania cukrzycowe.¹⁰

| Ostre powikłania cukrzycy | Przewlekłe powikłania cukrzycy |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • kwasica i śpiączka ketonowa • zespół hiperglikemiczno-hiperosmolarny • kwasica mleczanowa • hipoglikemia polekowa | <ul style="list-style-type: none"> • powikłania oczne - retinopatia cukrzycowa i inne • nefropatia cukrzycowa • neuropatia cukrzycowa • zespół stopy cukrzycowej • powikłania makroangiopatyczne • zmiany skórne • zmiany stawowe • zmiany kostne • zaburzenia psychologiczne i psychiczne |

Najgroźniejszymi powikłaniami cukrzycy insulinozależnej ujawniającymi się w wieku rozwojowym są: retinopatia cukrzycowa i nefropatia cukrzycowa. Częstość występowania i stopień ciężkości retinopatii cukrzycowej zwiększa się w miarę czasu trwania cukrzycy. Według doniesień występuje ona:

- po 5 latach choroby u 1-18%
- po 6-10 latach u 22-56%; po 11-16 latach u 67-88%.²²

Niektórzy autorzy podkreślają niewielki odsetek (ok. 3%) występowania retinopatii cukrzycowej u pacjentów poniżej 15. roku życia, chorujących na cukrzycę krócej niż 5 lat. Inni opisują jej zaawansowaną postać (retinopatię proliferacyjną) aż u 31% kobiet i 15% mężczyzn poniżej 20. roku życia. Retinopatia cukrzycowa jest jedną z najczęstszych przyczyn ślepoty. Ryzyko utraty wzroku u pacjentów z cukrzycą z powodu retinopatii cukrzycowej jest 25-krotnie wyższe niż w pozostałej części populacji.²²

Obok retinopatii drugim najpoważniejszym powikłaniem cukrzycy insulinozależnej jest nefropatia cukrzycowa. Na jej rozwój narażone są osoby, u których cukrzyca wystąpiła przed 15. rokiem życia, a więc cała chora na cukrzycę wieku rozwojowego populacja.²²

Rokowanie

Cukrzyca prowadzi do skrócenia długości życia i kalectwa spowodowanego powikłaniami cukrzycy. Najistotniejszy wpływ na rokowanie mają powikłania sercowo-naczyniowe.¹⁰ Cukrzyca charakteryzuje się 2-4-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych (szczególnie zwiększa się w jej przebiegu ryzyko wystąpienia udaru mózgu, amputacji czy też zgonu).²³ Zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań jest możliwe poprzez normalizację glikemii, wyrównanie zaburzeń gospodarki lipidowej i nadciśnienia tętniczego.²⁴

Wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, stąd dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u chorych z cukrzycą. Cele glikemiczne u chorych z przewlekłymi powikłaniami cukrzycy należy osiągać stopniowo i zachowując ostrożność. Leczenie hipoglikemizujące, nawet u osób z zaawansowaną chorobą sercowo-naczyniową, istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju nefropatii.¹⁰

Cukrzyca jest główną przyczyną ślepoty u dorosłych, niewydolności nerek i amputacji kończyn, a także głównym czynnikiem ryzyka (równoważnikiem) niedokrwiennej choroby serca, zawału serca, udaru mózgu, miażdżycy tętnic kończyn dolnych oraz wad wrodzonych u noworodków. Choroba ta skraca średni oczekiwany okres życia przeciętnie o 10-15 lat.²⁵

W Polsce wskaźnik umieralności z powodu cukrzycy (tj. stosunek liczby zmarłych na cukrzycę w ciągu roku do wielkości populacji ogólnej) kształtuje się prawdopodobnie na poziomie 13,0-14,0 na 100 tysięcy, jednak nie są to dane obiektywne. W latach 90. kształtował się on następująco: w 1990 roku 15,2 na 100 tysięcy; w 1995 roku 13,0 na 100 tysięcy i w 1996 roku 13,1 na 100 tysięcy.²⁶

2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.1.5.1 Epidemiologia

Cukrzyca jest chorobą społeczną.¹⁰ Zgodnie z danymi Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, ang. *International Diabetes Federation*)³³, szacuje się, że 463 mln ludzi choruje na cukrzycę (dane na 2019 r.). Przewiduje się, że w 2030 roku na świecie będzie 578 mln osób chorych na cukrzycę, a w 2045 r. - 700 mln.³³

Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych, a najbardziej u osób w średnim wieku (45-64 lat). Zjawiskowo to jest szczególnie wyraźne w krajach rozwijających się i odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszych wiekach, a nie jak dotychczas - zwiększenia chorobowości wraz z wiekiem. Tylko 50-60% przypadków stanowi tzw. cukrzyca znana, a pozostałe 40-50% - cukrzyca nieznana (nierozpoznana). ONZ uznała cukrzycę za niezakaźną chorobę epidemiczną.

Chorobowość w **cukrzycy typu 1** w Polsce szacuje się na 0,3%. Zapadalność (w przeliczeniu na 100 000 osób na rok) w Polsce, podobnie jak w większości krajów, zwiększa się od połowy lat 90. XX w.; w latach 1989-2014 wynosiła średnio 10,2 i wykazywała wyraźny trend wzrostowy. Wiek zachorowania: na ogół <30. r. ż. (wyjątek LADA); dwa szczyty zapadalności - większy w 10.-12. r.ż. (rok wcześniej u dziewcząt niż u chłopców), mniejszy w 16.-19. r. ż.¹⁰

Chorobowość w **cukrzycy typu 2** w Polsce wynosi 1,6-4,7% (istnieją doniesienia o większej chorobowości w populacjach miejskich), średnio 3,5% (wg WHO), na świecie od 1% (Chiny) do >50% (Indianie Pima i niektóre plemiona mikronezyjskie). Zapadalność (na 100 000 osób na rok) w Polsce szacuje się na 200. Wiek zachorowania: na ogół >30 r.ż., zapadalność zwiększa się z wiekiem do 75 r.ż., później się zmniejsza. Umieralność: w Polsce 15 na 100 000 osób (> 75. r.ż. ->120), 70% zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych.¹⁰

W latach 2000-2009 w pięciu ośrodkach Stanów Zjednoczonych przeprowadzono badanie SEARCH²⁷, które reprezentuje największe i najbardziej zróżnicowane badanie w cukrzycy wśród młodzieży w Stanach Zjednoczonych. W badaniu uwzględniono chorych w wieku poniżej 20 lat. Zgodnie z wynikami badania chorobowość cukrzycy w 2001 r. wyniosła 1,8 na tys. osób, a w 2009 r. - 2,2 w przeliczeniu na tys. osób młodych.²⁷

Wyniki badania wskazują na większą chorobowość w cukrzycy typu 1 niż typu 2 w analizowanej populacji chorych. Zgodnie z klasyfikacją typów cukrzycy wg ADA, w badaniu SEARCH 54,5% przypadków sklasyfikowano jako typ 1 (autoimmunologiczny, insulinoopornościowy), podczas gdy 15,9% przypadków zostało sklasyfikowanych jako typ 2 (nie autoimmunologiczny, cukrzyca insulinooporna).²⁷

Zapadalność (w przeliczeniu na 100 tys. na rok) w latach 2002-2003 oszacowano na 24,6, co w przeliczeniu daje 15 tys. nowych chorych z cukrzycą typu 1 i 3 700 chorych z cukrzycą typu 2 rocznie. W latach 2008-2009 zaobserwowano wzrost liczby nowych przypadków do ok. 18 tys. chorych z cukrzycą typu 1 i 5 tys. chorych z cukrzycą typu 2.²⁷

Cukrzyca typu 2, tradycyjnie uważana za zaburzenie metaboliczne występujące jedynie u dorosłych, stała się bardziej powszechna nie tylko u młodych dorosłych, ale również u nastolatków, a czasami i u dzieci.^{2,28} Dodatkowo wytyczne ISPAD z 2018 r.² wskazują na ograniczone dane epidemiologiczne. Częstość występowania i zapadalność na cukrzycę typu 2 u dzieci i młodzieży na całym świecie znacznie różni się w zależności od kraju, kategorii wiekowej czy grupy etnicznej. W większości krajów cukrzyca typu 2 stanowi <10% wszystkich przypadków cukrzycy w tej grupie wiekowej.² Zgodnie z danymi dotyczącymi rozpowszechnienia cukrzycy typu 2 wśród młodzieży z Ameryki Północnej, w 2001 r. liczbę chorych w wieku 10-19 lat oszacowano na 42 na 100 tys. osób.²⁸ Chorobowość w cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży w Stanach Zjednoczonych wynosi około 12 na 100 tys. osób. W Europie z kolei ten typ cukrzycy u dzieci i młodzieży występuje rzadko (około 2,5 na 100 tys. osób).²⁹

Wg danych przedstawionych w wytycznych ISPAD z 2018 r.² największą częstość występowania cukrzycy typu 2 stwierdzono u amerykańskich Indian (1,2 na 1 000 osób [0,96; 1,51]); chorych rasy czarnej (1,06 na 1 000 osób [0,93; 1,22]) oraz u Latynosów (0,79 na 1 000 osób [95%ci: 0,70; 0,88]).

Wytyczne ISPAD 2018 wskazują również, że zgodnie z wynikami badań epidemiologicznych zapadalność na cukrzycę typu 2 u dzieci i młodzieży mieści się w zakresie od 1 do 51 przypadków na 1 000 osób. Rosnące wskaźniki zapadalności na cukrzycę typu 2 w populacji pediatrycznej odnotowano w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Japonii, Austrii, Wielkiej Brytanii i Niemczech.²

Wyniki przeglądu systematycznego Farsani 2013³⁰, którego celem był przegląd dostępnych danych dotyczących chorobowości i zapadalności na cukrzycę typu 2 u dzieci i młodzieży, na podstawie odnalezionych danych epidemiologicznych, wskazują na najniższe wskaźniki zapadalności i chorobowości w krajach europejskich. Wyniki badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii wskazują na niższy wskaźnik zachorowalności na cukrzycę typu 2 u osób rasy białej w porównaniu do osób rasy czarnej i mieszkańców Azji Południowej (0,35 vs odpowiednio 3,9 i 1,25 przypadków na 100 tys. pacjentolat).³¹

Należy zwrócić uwagę, iż zapadalność na cukrzycę typu 2 w populacji pediatrycznej jest niska w porównaniu do zapadalności na cukrzycę typu 1.²⁹ Wg niektórych naukowców, cukrzyca typu 2 u dzieci i młodzieży nie powinna być rozpatrywana w kwestii epidemii, pomimo, iż stanowi ważny problem kliniczny.³²

Wytyczne ISPAD z 2018 r.² wskazują, że cukrzyca typu 1 rozwija się co roku u około 96 tys. dzieci poniżej 15. roku życia na całym świecie. W większości krajów zachodnich cukrzyca typu 1 stanowi ponad 90% wszystkich przypadków cukrzycy u dzieci i młodzieży. Największą częstość występowania cukrzycy typu 1 w Stanach Zjednoczonych stwierdzono u chorych rasy białej (2,55/1 000 osób [95%CI: 2,48; 2,62]), a najniższą u amerykańskich Indian (0,35/1 000 osób [0,26; 0,47]). Wg ISPAD 2018 zapadalność na cukrzycę typu 1 różni się znacznie w poszczególnych w populacjach o różnym rozkładzie wieku i rasy/pochodzenia etnicznego, przy czym najwyższe wskaźniki zachorowalności obserwuje się w Finlandii, Północnej Europie i Kanadzie.

Wg danych IDF z 2019 r. w 2019 r.³³ liczbę chorych z cukrzycą typu 1 w wieku poniżej 20 lat na całym świecie oszacowano na 1 110 100 osób, w tym 600 900 osób w wieku 0-14 lat. Liczbę dzieci i młodzieży z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 1 w 2019 r. oszacowano na 128 900 osób, z czego 76% stanowili chorzy w wieku poniżej 15 lat. Wg danych IDF Europa charakteryzuje się największą liczbą dzieci i młodzieży (0-19 lat) z cukrzycą typu 1 - łącznie 296,5 tys. chorych (162,6 tys. chorych poniżej 15 roku życia). Liczbę nowych przypadków cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży oszacowano na 31,1 tys. chorych. W Polsce liczbę chorych z cukrzycą typu 1 w wieku 0-19 lat oszacowano na 12 561 chorych. **Zgodnie z danymi IDF w populacjach pochodzenia europejskiego, prawie wszystkie dzieci i młodzież z cukrzycą mają cukrzycę typu 1**, natomiast w innych krajach (np. w Japonii) częściej występuje cukrzyca typu 2 niż typu 1 w tej grupie wiekowej.³³

W 2019 r. NFZ opublikował raport na temat cukrzycy, wg którego w Polsce w 2018 r. na cukrzycę chorowało 22,0 tys. dzieci i młodzieży, co stanowiło 3,17 % populacji dzieci i młodzieży (wzrost o 2,5% w porównaniu z 2013 r.).³⁴ Wśród dzieci i młodzieży występowały

mniejsze różnice w strukturze płci niż w przypadku osób dorosłych - w 2018 r. wśród chorych poniżej 18 r. ż. chłopcy stanowili blisko 52%, a dziewczęta 48%³⁴ W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące występowania cukrzycy w populacji osób niepełnoletnich w latach 2013-2018 w Polsce na podstawie danych opublikowanych w raporcie NFZ z 2019 r. (dane na podstawie danych NFZ i GUS).

Tab. 5. Występowanie cukrzycy wśród osób niepełnoletnich w Polsce w latach 2013-2018 (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach; dane GUS i NFZ).³⁴

| Rok | Liczba chorych w tys. - ogółem | Liczba chorych dziewcząt w tys. | Liczba chorych chłopców w tys. | % populacji niepełnoletnich | % populacji dziewcząt | % populacji chłopców |
|------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------|----------------------|
| 2013 | 21,6 | 10,6 | 11,0 | 3,09 | 3,12 | 3,07 |
| 2014 | 21,8 | 10,6 | 11,2 | 3,13 | 3,14 | 3,13 |
| 2015 | 21,5 | 10,5 | 11,0 | 3,11 | 3,13 | 3,10 |
| 2016 | 21,9 | 10,6 | 11,3 | 3,17 | 3,17 | 3,18 |
| 2017 | 22,3 | 10,8 | 11,5 | 3,23 | 3,20 | 3,25 |
| 2018 | 22,0 | 10,6 | 11,3 | 3,17 | 3,15 | 3,18 |

Wśród dzieci i młodzieży liczba nowo rozpoznanych osób z cukrzycą w latach 2013-2018 wynosiła ok. 4 tys. i nie występowały znaczące zmiany w analizowanym okresie.³⁴ W poniższej tabeli przedstawiono zapadalność i współczynnik zachorowalności na cukrzycę wśród dzieci i młodzieży na przestrzeni lat (2013-2018).

Tab. 6. Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę w populacji dzieci i młodzieży w latach 2013-2018 (dane GUS i NFZ).³⁴

| Rok | Zachorowalność w tys. - ogółem | Współczynnik zapadalności na 1 000 osób niepełnoletnich - ogółem |
|------|--------------------------------|--|
| 2013 | 4,2 | 0,6 |
| 2014 | 4,6 | 0,7 |
| 2015 | 4,1 | 0,6 |
| 2016 | 4,4 | 0,6 |
| 2017 | 4,2 | 0,6 |
| 2018 | 4,1 | 0,6 |

2.1.5.2 Obciążenie chorobą

Raport „Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski”

Zgodnie z danymi przedstawionymi w projekcie współfinansowanym z Europejskiego Funduszu Społecznego pt. „Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski”³⁵ w Polsce zapadalność

rejestrowana¹ dla cukrzycy w 2014 roku wynosiła 143,70 tys. osób (wskaźnik zapadalności rejestrowanej:¹ 378,2 osób/100 tys. ludności).

Do oszacowania liczby chorych na cukrzycę w Polsce przyjęto za GUS, że szacunkowa liczba ludności Polski w końcu 2014 roku wynosiła 38 461,8 tys.

Dodatkowo, mając na uwadze wskaźnik chorobowości rejestrowanej², który był na poziomie 3 769,1 osób/100 tys. ludności³⁵, szacuje się, że **na cukrzycę chorowało w 2014 roku w Polsce około 1 449,7 tys. osób.**

Lecznictwo zamknięte

W roku 2014 w Polsce odnotowano 87,5 tys. hospitalizacji z powodu cukrzycy. Województwa różnią się między sobą, jeżeli chodzi o liczbę hospitalizacji na 100 tys. ludności - najniższą wartość zaobserwowano w województwie pomorskim - (160,6); najwyższą zaś w województwie łódzkim (291,3). W przypadku dzieci dominującymi są oddział/zakres diabetologii dziecięcej lub oddział/zakres endokrynologii dziecięcej - istnieją tutaj istotne różnice pomiędzy województwami. Pacjenci dorośli hospitalizowani są w trybie nagłym (67%), w przeciwieństwie do dzieci, które głównie hospitalizowane są w trybie planowym (ok. 66%). Przeciętna długość pobytu z powodu hospitalizacji cukrzycy wynosiła w Polsce 4,6 dnia w przypadku dzieci. Z danych wynika, że cukrzyca jest chorobą, która towarzyszy wielu innym rozpoznaniom. W Polsce, najczęściej cukrzycę wykazano jako rozpoznanie współistniejące w hospitalizacjach z rozpoznaniem (wg klasyfikacji ICD-10) E66 - Otyłość (24% hospitalizacji), E78 - Zaburzenia metabolizmu lipoprotein i inne lipidemie (18% hospitalizacji).³⁵

Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna

Liczba porad w poradniach diabetologicznych dla dorosłych jak i w poradniach diabetologicznych dla dzieci na 100 tys. ludności w Polsce w 2014 r. była zróżnicowana wśród województw. W przypadku dzieci najwyższa wartość wskaźnika występowała w województwie świętokrzyskim (1,38 tys.), natomiast w województwie opolskim nie było żadnej poradni, która sprawozdaby świadczenia do NFZ. W obu typach poradni dominowały świadczenia W11 - świadczenia specjalistyczne 1-typu. Równocześnie należy stwierdzić, że świadczenia były głównie udzielane pacjentom, którzy pojawili się 3 i więcej razy w roku - odsetek tego typu porad wyniósł 84,91% dla dzieci (wartości średnie dla Polski). Prawdopodobnie część z tych świadczeń mogłaby być udzielona w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. W celu oszacowania liczby takich porad zasadne byłoby w kolejnym kroku

¹ Wskaźnik zapadalności rejestrowanej - liczba nowych pacjentów z danym rozpoznaniem pojawiających się w systemie publicznej służby zdrowia. W przypadku chorób przewlekłych zapadalność rejestrowana będzie obliczana dla roku 2014, na podstawie danych NFZ z lat 2009-2015 (możliwość analizy historii pacjenta co najmniej pięć lat wstecz i rok w przód - w przypadku, gdy reguły zdefiniowane przez ekspertów dotyczą większej liczby wystąpień pacjenta w systemie niż jedna). Pacjent pojawiający się w systemie sprawozdawczości NFZ w tym okresie będzie uznany za nowego pacjenta (pacjenta pierwszorazowego), jeżeli wystąpił z danym rozpoznaniem po raz pierwszy w roku 2014.

² Wskaźnik chorobowości rejestrowanej oszacowano na dzień 31.12.2014 r. Za chorych w tym dniu uznano wszystkich pacjentów, zaklasyfikowanych jako nowe przypadki zachorowania w publicznym systemie opieki zdrowotnej od 2009 roku i którzy nie zmarli do 31.12.2014 r.

przeprowadzenie analizy polegającej na wyodrębnieniu pacjentów leczonych insuliną. Porównując liczbę porad sprawozdanych w ramach statystyki publicznej (formularz ZD-3 zawierający informację o łącznej liczbie porad w poradniach diabetologicznych i diabetologicznych dla dzieci) z danymi znajdującymi się w bazie NFZ należy stwierdzić, że w Polsce 5,8% świadczeń było finansowanych ze środków prywatnych (wartości te różnią się między województwami). Jednakże, ze względu na jakość danych w sprawozdaniach ZD-3, należy tę wartość traktować jako minimalną.³⁵

Koszty społeczne cukrzycy

Wraz ze wzrostem liczby zachorowań (i rozwojem powikłań u pacjentów już dotkniętych tym schorzeniem) rosną także koszty związane z leczeniem i rehabilitacją, co w sposób bezpośredni przekłada się na obciążenie budżetów państw. Realne koszty cukrzycy dla gospodarki są znacznie wyższe od danych prezentowanych przez oficjalne źródła. Fakt ten wynika z pośrednich kosztów choroby, do których zaliczamy między innymi utraconą produktywność, renty, a także koszty leczenia powikłań choroby. Według danych Światowej Federacji Cukrzycy wydatki związane z leczeniem cukrzycy na świecie stanowiły w 2012 roku aż 11 procent finansowania opieki zdrowotnej i wyniosły 471 mld dolarów. Prognozuje się, że do roku 2030 koszty profilaktyki oraz leczenia cukrzycy i jej powikłań sięgną około 600 mld dolarów. W Polsce w roku 2012 Narodowy Fundusz Zdrowia na leczenie cukrzycy wydał ponad 5,6 mld złotych.³⁶ Ponad połowę tej kwoty (2,9 mld zł) stanowił koszt leczenia powikłań cukrzycy. Dalsze jej składowe to stanowiące prawie jedną trzecią - koszty utraconej produktywności (1,6 mld zł), a także właściwe koszty leczenia cukrzycy, stanowiące 1,5 mld złotych. Dodatkowe obciążenie budżetu państwa stanowią koszty pośrednie, które nie są związane z samym leczeniem, ale na przykład z wydatkami przeznaczanymi na zwolnienia lekarskie i koszty utraconej produktywności.³⁷

Jak wskazuje Najwyższa Izba Kontroli „koszty leczenia powikłań cukrzycy są znacznie wyższe niż samej choroby - w leczeniu szpitalnym ponad trzykrotnie”.³⁸

Zgodnie z publikacją Kawalec 2004 koszty leczenia powikłań makro i mikroangiopatycznych cukrzycy poniesione przez płatnika publicznego (kasy chorych) w 2002 roku wyniosły 435,2 mln PLN w tym:

- koszty hospitalizacji z powodu powikłań makroangiopatycznych - 90,5 mln PLN,
- koszt hospitalizacji z powodu powikłań mikroangiopatycznych - 163,9 mln PLN,
- koszty leczenia ambulatoryjnego - 180,8 mln PLN.³⁹

Z kolei w 2016 r. koszty leczenia powikłań cukrzycy typu 2, oszacowane w raporcie NIK na podstawie danych NFZ, wyniosły 395,2 mln PLN (tj. ponad 3-krotnie większe od kosztów leczenia cukrzycy, które oszacowano na 122,4 mln PLN).⁴⁰ Ponadto zgodnie z raportem NIK największy udział w strukturze kosztów leczenia powikłań cukrzycy w ramach hospitalizacji w 2016 r. miały: choroby serca (86%), udary (11%) i zespół stopy cukrzycowej (2%).⁴⁰

Raport NFZ z 2019 r.

Zgodnie z raportem dotyczącym cukrzycy, opublikowanym przez Narodowy Fundusz Zdrowia w 2019 r.³⁴, cukrzyca stanowi coraz większy problem społeczny i zdrowotny. W Polsce problem cukrzycy dotyczy 9% populacji, a koszt leczenia cukrzycy, w tym świadczeń, wyrobów

medycznych i leków w 2018 r. wyniósł 1,9 mld (wzrost o 23% w porównaniu do 2013 r.), z czego połowę stanowiły koszty leków stosowanych w leczeniu cukrzycy, 25% - paski do oznaczania glukozy we krwi, 21% - udzielone świadczenia inne niż pompy insulinowe, a pozostałą część pompy insulinowe i systemy ciągłego monitorowania glikemii.

Recepty na leki stosowane w leczeniu cukrzycy lub paski do oznaczania glukozy we krwi zrealizowało w 2018 r. 2,85 mln osób. Wartość refundacji wyniosła 1,45 mld zł, a dopłaty pacjentów 0,44 mld zł. Średnia wartość refundacji na pacjenta wyniosła w 2018 r. 507 zł (spadek o 6 zł w porównaniu do 2013 r.), a wartość dopłaty pacjenta 155 zł (spadek o 46 zł w porównaniu do 2013 r.). Struktura wiekowa chorych realizujących recepty na leki stosowane w cukrzycy i paski do oznaczania glukozy we krwi wskazuje na niewielki procent (0,61%-0,65% w latach 2013-2018) chorych niepełnoletnich (w wieku poniżej 18 roku życia).³⁴

Koszt terapii z wykorzystaniem osobistej pompy insulinowej poniesiony przez NFZ w 2018 r. wyniósł 77,9 mln zł i wzrósł o 51% w odniesieniu do 2013 roku. Dopłaty chorych do zestawów infuzyjnych i zbiorników na insulinę w 2018 r. wyniosły 5,1 mln zł, a w 2014 r. wynosiły 1,9 mln zł. Koszty refundacji świadczeń leczenia z zastosowaniem pompy insulinowej (założenie pompy insulinowej) u pacjentów poniżej 18. roku życia w 2018 r. wyniosły 17,59 mln zł.³⁴

Od 2018 r. refundowane są również urządzenia do ciągłego monitorowania glikemii (w ramach refundacji wyrobów medycznych - sensor/elektroda i transponder/nadajnik do Systemu Ciągłego Monitorowania Glikemii w czasie rzeczywistym, wysokość dopłaty świadczeniobiorcy do ukończenia 26. roku życia 30%). Kwota refundacji tych urządzeń poniesiona przez NFZ w okresie marzec 2018-kwiecień 2019 wyniosła 16 mln zł, a dopłaty pacjenta 7,2 mln zł (3,1 tys. pacjentów).³⁴

W 2018 r. świadczenia finansowane przez NFZ z powodu cukrzycy (z rozpoznaniem głównym) zostały udzielone 15,2 tys. pacjentów poniżej 18 roku życia (o 2,1 tys. więcej niż w 2013 r.; wzrost o 15,7%). W populacji dzieci i młodzieży średni koszt refundacji świadczeń na pacjenta wzrósł z 3 321 zł w 2013 r. do 3 670 zł w 2018 r. Wartość refundacji związana ze świadczeniami wyniosła 48,9 mln w 2018 r. (35,3% więcej niż w 2013 r.).³⁴ Zestawienie danych dotyczących liczby pacjentów oraz kosztów refundacji świadczeń (w mln zł) udzielonych z powodu cukrzycy w latach 2013-2018 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 7. Liczba pacjentów (wtys.) i koszt refundacji świadczeń (w mln zł) udzielonych z powodu cukrzycy w populacji dzieci i młodzieży w Polsce w latach 2013-2018 (na podstawie danych NFZ).³⁴

| Rok | Łącznie | | | Ambulatoryjna opieka specjalistyczna | | Lecznictwo szpitalne | |
|------|------------------------|------------------|--------------------|--------------------------------------|------------------|------------------------|------------------|
| | Liczba pacjentów wtys. | Koszt (w mln zł) | Koszt na pacjenta* | Liczba pacjentów wtys. | Koszt (w mln zł) | Liczba pacjentów wtys. | Koszt (w mln zł) |
| 2013 | 13,1 | 36,1 | 3 320,6 | 10,8 | 3,3 | 5,8 | 21,4 |
| 2014 | 13,4 | 36,5 | 3 242,6 | 11,1 | 3,3 | 6,1 | 22,1 |
| 2015 | 13,7 | 37,2 | 3 187,7 | 11,4 | 3,4 | 6,1 | 22,3 |
| 2016 | 14,3 | 40,6 | 3 294,1 | 12,0 | 3,5 | 6,7 | 24,1 |
| 2017 | 14,7 | 43,3 | 3 384,7 | 12,4 | 3,6 | 7,0 | 25,4 |
| 2018 | 15,2 | 48,9 | 3 669,9 | 12,9 | 4,0 | 6,8 | 28,0 |

*Średnia wartość refundacji świadczeń w przeliczeniu na pacjenta poniżej 18 r.ż. (w zł)

Dane *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)*

W celu pomiaru obciążenia chorobą wykorzystano wskaźnik DALY oznaczający lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*). Przyjmuje się, że jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu. Wskaźnik DALY obliczany jest jako suma lat życia utraconych z powodu przedwczesnej śmiertelności w populacji (YLL, ang. *Years of Life Lost*) oraz lat życia utraconych z powodu niepełnosprawności dla osób żyjących z daną chorobą lub jej konsekwencjami (YLD, ang. *Years Lost due to Disability*).⁴²

Wg danych *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)*⁴² dotyczących globalnych obciążeń chorobami cukrzycą przyczyniła się w 2017 r. w Polsce do utraty 398 848,7 lat życia w zdrowiu, co stanowi 3,01% wszystkich DALY utraconych z powodu wszystkich chorób w Polsce. Wzrost DALY w latach 1990-2017 wyniósł 1,03%. Dane IHME przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 8. Obciążenie cukrzycą w Polsce w 2017 r. - DALY, YLD, YLL (liczba/współczynnik na 100 000 osób).⁴²

| DALY | YLL | YLD |
|----------------------|---------------------|---------------------|
| 390 848,7 / 1 018,02 | 116 826,24 / 304,29 | 274 022,46 / 713,73 |

2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne

Zgodnie z ogólnymi wytycznymi **Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 r.**⁴³, celem leczenia cukrzycy jest uzyskanie wartości docelowych w zakresie: glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidogramu oraz masy ciała. Przy określaniu celu i dokonywaniu wyboru strategii terapeutycznej należy uwzględnić następujące elementy⁴³:

- postawa pacjenta i spodziewane zaangażowanie w leczenie (w tym również osób z jego otoczenia),
- stopień ryzyka wystąpienia hipoglikemii oraz jej ewentualne konsekwencje (poważniejsze u osób w starszym wieku, z uszkodzonym układem krążenia i/lub nerwowym),
- czas trwania cukrzycy,
- oczekiwana długość życia,
- występowanie poważnych powikłań naczyniowych cukrzycy oraz istotnych chorób towarzyszących,
- stopień edukacji pacjenta,
- relacje korzyści i ryzyka uzyskania określonych wartości docelowych terapii.

W niektórych sytuacjach (np. u osób starszych, przy obecności zaawansowanych powikłań) wyznaczone cele leczenia należy osiągać stopniowo, w ciągu kilku (od 2 do 6) miesięcy.⁴³

Leczenie cukrzycy jest kompleksowe i wymaga zastosowania kilku, a w niektórych przypadkach wszystkich, z wymienionych poniżej metod równocześnie. Należą do nich:¹⁰

- edukacja terapeutyczna - jej istotnym celem jest dążenie do tego, by chory uzyskał umiejętności pozwalające na radzenie sobie z chorobą oraz nauczył się zachowań, które usprawnią współpracę w leczeniu zespołowym i przyczynią się do ściślejszego przestrzegania zaleceń terapeutycznych;
- leczenie dietetyczne - obok zasad stosowania i składu współczesnej diety „cukrzycowej” tożsamej z regułami zdrowego żywienia, chorzy na cukrzycę powinni dodatkowo kontrolować ilość spożywanych węglowodanów we wszystkich posiłkach i unikać spożywania węglowodanów prostych;
- wysiłek fizyczny - regularny, dostosowany do możliwości chorego, podejmowany przynajmniej co 2-3 dni, a najlepiej codziennie;
- leczenie farmakologiczne:
 - o lekami nieinsulinowymi,
 - o insuliną;
- zwalczanie czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej;
- leczenie powikłań cukrzycy.

Postępowanie nefarmakologiczne ma takie samo znaczenie jak farmakoterapia i jest niezbędne w każdym typie cukrzycy. Polega na wdrażaniu prozdrowotnego stylu życia (określanego również jako terapeutyczny styl życia), obejmującego urozmaiconą dietę, regularne podejmowanie aktywności fizycznej, unikanie picia alkoholu, niepalenie papierosów, a także dbanie o optymalny czas snu i unikanie stresu.¹⁰

Szczegółowe zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w odniesieniu do leczenia cukrzycy przedstawiono w rozdz. 2.1.7.1. Zalecenia i wytyczne innych towarzystw diabetologicznych w odniesieniu do leczenia cukrzycy zestawiono w kolejnych rozdziałach. W rozdz. 2.1.7 znajduje się podsumowanie przedstawionych wytycznych, natomiast w rozdz. 3.2.4 zebrano rekomendacje lokalnych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania insuliny degludec w leczeniu cukrzycy.

2.1.6.1 Leczenie farmakologiczne - nieinsulinowe

Leki nieinsulinowe to w większości (poza analogami GLP-1) doustne leki przeciwcukrzycowe, które odgrywają - obok metod nefarmakologicznych - podstawową rolę w leczeniu cukrzycy typu 2. Dzieli się je na 2 grupy o odmiennym wpływie na gospodarkę węglowodanową:¹⁰

- 1) zwiększające wydzielanie insuliny:
 - a) działające na komórki B trzustki - pochodne sulfonilomocznika (pobudzające wydzielanie insuliny z komórek B wysp trzustkowych),
 - b) działające na układ inkretynowy:
 - inhibitory peptydazy dipeptydowej IV (DPP-4), tzw. gliptyny - silne, wybiórcze inhibitory DPP-4, które hamują inaktywację GLP-1, zwiększając wrażliwość komórek B na glukozę i zależne od glukozy wydzielanie insuliny;
 - analogi GLP-1 (agoniści receptora peptydu glukagonopodobnego 1) - liraglutyd, eksenatyd, liksysenatyd, dulaglutyd i semaglutyd; aktywują receptor GLP-1 co zwiększa zależne od glukozy wydzielanie insuliny,

hamują wydzielanie glukagonu, opóźniają opróżnianie żołądka, zmniejszają łaknienie i sprzyjają redukcji masy ciała;

2) o działaniu obwodowym:

a) zmniejszające insulinooporność:

- pochodne biguanidu (metformina) - działanie antyhiperglikemiczne: hamowanie wątrobowej produkcji glukozy, nasilenie beztlenowej przemiany glukozy, pobudzanie obwodowego działania insuliny, hamowanie jelitowego wchłaniania glukozy;
- pochodne tiazolidynodionu (pioglitazon) - wybiórczy agonista receptora jądrowego PPAR- γ ; aktywacja receptora PPAR- γ prowadzi do transkrypcji genów biorących udział w procesach wytwarzania, transportu i wykorzystania glukozy oraz metabolizmu kwasów tłuszczowych;

b) nasilające glukozurię - inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2), tzw. flozyny - dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna, ertugliflozyna, sotagliflozyna; ograniczenie wchłaniania zwrotnego glukozy w cewie bliższej nefronu i wydalanie jej nadmiaru z moczem, poprzez bardzo silne i wybiórcze hamowanie kotransportera typu 2 glukozy zależnego od jonów sodowych, który jest odpowiedzialny za reabsorpcję glukozy z moczem pierwotnego;

c) spowalniające trawienie węglowodanów - inhibitory α -glukozydazy (akarboza) - akarboza łączy się z miejscem aktywnym enzymu i przejściowo prawie całkowicie go blokuje, co powoduje zahamowanie i spowolnienie końcowego enzymatycznego etapu trawienia polisacharydów, oligosacharydów i niektórych disacharydów, czego efektem jest zmniejszenie poposiłkowej glikemii i insulinemii, przyczynia się również do zmniejszenia syntezy triglicerydów.

Nieinsulinowe leki przeciwcukrzycowe stosuje się w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, łącząc ze sobą leki z różnych grup albo niektóre z nich z insuliną.¹⁰

Obecnie nadal pierwszym zalecanym lekiem doustnym, którego stosowanie rozpoczyna się w momencie rozpoznania choroby, jest metformina.¹¹ Zgodnie z wytycznymi PTD z 2020 r.⁴³ w przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2) lub pochodnych sulfonylomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty GLP-1) lub agonisty PPAR- γ (pioglitazonu) lub inhibitorów α -glukozydazy (akarbozy). W takiej sytuacji leki inkretynowe i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z nasiloną otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, a agonisty PPAR- γ nie należy stosować u osób z niewydolnością serca (ang. *heart failure*, HF).

Ponieważ cukrzyca typu 2 jest chorobą o charakterze postępującym, leczenie należy modyfikować z upływem czasu. Zasadniczą cechą nowoczesnego leczenia cukrzycy jest indywidualne podejście do każdego chorego, zarówno przy podejmowaniu decyzji o intensywności leczenia i jego celach, jak i przy wyborze leków.¹⁰

2.1.6.2 Leczenie farmakologiczne - skojarzone

Gdy leczenie cukrzycy typu 2 za pomocą zmiany stylu życia i jednego leku doustnego staje się nieskuteczne, zaleca się stosowanie 2 lub niekiedy 3 leków doustnych lub leków doustnych w połączeniu z analogiem GLP-1 lub z insuliną. Podstawową zasadą leczenia skojarzonego jest łączenie leków o odmiennych mechanizmach działania - stosowanie leków z tej samej grupy terapeutycznej lub o tym samym działaniu jest błędem (m.in. przeciwwskazane jest łączenie analogów GLP-1 z inhibitorami DPP-4).¹⁰

Jeśli glikemia nie jest dobrze wyrównana pomimo stosowania 2 leków przeciwcukrzycowych (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika albo leku inkretynowego, albo inhibitora SGLT-2, albo pioglitazonu), można dołączyć trzeci lek z innej grupy.¹⁰

Insulinoterapię rozpoczyna się wówczas, gdy leczenie skojarzone samymi lekami doustnymi i lub lekami doustnymi i analogiem GLP-1 jest nieskuteczne; można ją rozważyć nawet wówczas, gdy stosowanie samej metforminy jest niewystarczające. Korzystne w leczeniu cukrzycy typu 2 jest skojarzenie leków doustnych z insuliną. Leczenie to umiarkowanie obciąża chorego, wymaga zapoznania się z zasadami stosowania insuliny i odbycia odpowiedniego szkolenia. Jedynie w leczeniu skojarzonym można wstrzykiwać insulinę 1 x dz. Następnie, jeśli nie osiąga się określonych dla danego pacjenta celów leczenia, stosuje się insulinę w ≥ 2 dawkach dziennie w skojarzeniu z metforminą, jeśli nie jest ona przeciwwskazana.¹⁰

W sytuacji bardzo dużej hiperglikemii u chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2, można rozpoczynać leczenie insuliną, a po wyrównaniu glikemii i stanu metabolicznego chorego przejść na leczenie doustne.¹⁰

2.1.6.3 Leczenie farmakologiczne - insulinoterapia

Wskazania do insulinoterapii:

- 1) cukrzyca typu 1
 - a) u dzieci i młodzieży
 - b) u dorosłych
 - c) cukrzyca LADA od chwili rozpoznania
- 2) cukrzyca typu 2
 - a) nieskuteczność leczenia bez zastosowania insuliny (HbA_{1c} przekraczające docelowe wartości mimo intensyfikacji terapii behawioralnej)
 - b) przeciwwskazania do stosowania leków doustnych (uszkodzenia narządowe, uczulenie)
 - c) leczenie czasowe:
 - nowo rozpoznana cukrzyca ze znaczną hiperglikemią ($> 16,7$ mmol/l [300 mg/dl]) i objawami klinicznym i hiperglikemii,
 - opanowanie glukotoksyczności,
 - ostry zespół wieńcowy; zabieg przezskórnej angioplastyki,
 - udar mózgu,
 - ostre stany zapalne, urazy i inne stany nagłe,
 - kortykoterapia,
 - zabieg operacyjny

- 3) cukrzyca związana z mukowiscydozą,
- 4) cukrzyca podczas ciąży,
- 5) uzasadnione życzenie chorego.¹⁰

Rodzaje insulin

Insuliny ludzkie i ich analogi są uzyskiwane dzięki metodom inżynierii genetycznej. Wyboru preparatu oraz modelu insulinoterapii dokonuje się indywidualnie, uwzględniając tryb życia oraz pory posiłków u poszczególnych chorych.¹⁰

Najszybciej działają ultra szybko działające **analogi insuliny ludzkiej** (m. in. insulina Fiasp®). Nowa insulina Fiasp® ma szybsze działanie początkowe niż insulina aspart.⁴⁶ Szybko działające analogi insulin wstrzykuje się najczęściej przed rozpoczęciem spożywania posiłku, natomiast krótko działające insuliny ludzkie - do 30 min wcześniej.¹⁰

Analogi insuliny długo działające dobrze naśladują podstawowe wydzielanie insuliny, gdyż ich stężenie we krwi jest równomierne (bezszczytowe), co znacznie ułatwia prowadzenie intensywnej insulinoterapii.¹⁰ Insulina degludec jest ultra długodziałającym analogiem insuliny i ma dłuższy czas działania w porównaniu do innych analogów długodziałających (insulina detemir i insulina glargine).⁴⁶

Mieszanki insulinowe (insuliny złożone, dwufazowe) są często stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2, zwłaszcza u osób starszych i mniej sprawnych, u których spełnienie kryteriów wyrównania nie jest bezwzględnie konieczne. Wyróżnia się:

- 1) mieszaniny szybko działającego analogu insuliny z zawieszoną protaminową tego analogu (co powoduje wydłużenie czasu jego działania);
- 2) mieszaniny krótko działających insulin ludzkich z ludzką insuliną izofanową (NPH, *neutral protamin Hagedorn*) o pośrednim czasie działania;
- 3) mieszaniny analogu szybko działającego i ultradługo działającego analogu np. aspart plus degludec.¹⁰

Tab. 9. Insuliny ludzkie i ich analogi.^{8,43}

| Rodzaje insulin i preparaty | | Działanie | | |
|---|-----------------|------------|--------------|---------|
| | | początkowe | maksymalne | zakres |
| ultra szybko działający analog insuliny | szybszy aspart | 0,1-0,2 h | 1-3 h | 3-5 h |
| analogi insuliny szybko działające | aspart | 10-20 min | 1-3 h | 3-5 h |
| | fast aspart | 10 min | 1-2 h | 3-4 h |
| | glulizyna | 10-20 min | 1-2 h | 3-5 h |
| | lispro | 15 min | 40-60 min | 3-5 h |
| insuliny krótko działające | neutralna | 30 min | 1-3 h | 6-8 h |
| insuliny średnio długo działające | izofanowa (NPH) | 0,5-1,5 h | 4-12 h | 18-20 h |
| analogi insuliny długo działające | detemir | 1,5-2 h | 3(4)-14 h | ≤24 h |
| | glargina | 1,5-2 h | bezszczytowa | 24 h |
| | degludec | 0,5-1,5 h | bezszczytowa | 48-72 h |

Tab. 10. Mieszanki insulinowe.⁹

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

Modele i sposoby insulinoterapii

- 1) Insulinoterapia prosta - skojarzone leczenie lekami doustnymi (najczęściej metforminą) i insuliną podstawową, tzw. bazową (o przedłużonym okresie działania lub długo działającym analogiem) podawaną 1xdz., które stosuje się zwykle tylko przejściowo;
- 2) insulinoterapia złożona:
 - stosowanie mieszanek insulinowych pozostaje podstawowym modelem insulinoterapii cukrzycy typu 2;
 - intensywna insulinoterapia metodą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny w ciągu doby polega na tym, że podstawowe stężenie insuliny uzyskuje się, wstrzykując 1x dz. insulinę o przedłużonym działaniu lub analog długo działający. Jeżeli stosuje się insuliny krótko działające, wystarcza 1 wstrzyknięcie insuliny NPH wieczorem, natomiast stosowanie w porze posiłków szybko działających analogów wiąże się często z koniecznością 2 wstrzyknięć insuliny NPH lub stosowania długo działającego analogu;
- 3) intensywna insulinoterapia czynnościowa - zalecany sposób leczenia cukrzycy typu 1;
- 4) osobiste pompy insulinowe, podające szybko działający analog insuliny w ciągłym wlewie podskórnym.¹⁰

2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnaleziono następujące wytyczne praktyki klinicznej:

- w leczeniu cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu 2:
 - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD 2020),
 - Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA 2020),
 - International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD 2018),
 - Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne (CDA 2018),

- o NICE 2015 oraz aktualizacja 2016,
- w leczeniu cukrzycy typu 1:
 - o Szkoła Międzyuczelniana Sieć ds. Formułowania Wytycznych (SIGN 2017)

W odnalezionych wytycznych PTD 2020⁴³, ADA 2020⁴⁴, CDA 2018⁴⁷, ISPAD 2018^{46,45} NICE 2016⁴⁸ i SIGN 2017⁴⁹ przedstawiono zalecenia dotyczące postępowania u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 lub typu 2.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia cukrzycy typu 1 wymieniają insulinoterapię jako jedyną opcję leczenia.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 r. w leczeniu cukrzycy typu 2, u dzieci i młodzieży można stosować jedynie insulinę, metforminę i analogi receptora GLP-1, ze względu na ograniczenia wiekowe wynikające z ChPL.⁴³ Wybrany schemat leczenia zależy od poziomu HbA_{1c}, występowania objawów i kwasicy ketonowej.

W przypadku cukrzycy typu 1 niektóre wytyczne, w tym Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, wskazują, że preferowane jest **stosowanie analogów insuliny, ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii.**

Szczegółowe zalecenia dotyczące postępowania u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 i typu 2 przedstawiono w poniższych rozdziałach.

2.1.7.1 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2020)

Zalecenia kliniczne PTD z 2020 r.⁴³, dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, obejmują zarówno terapię behawioralną (zalecenia dietetyczne, wysiłek fizyczny, zwalczanie palenia tytoniu), postępowanie psychologiczne, edukację chorego oraz terapię farmakologiczną.

Postępowanie w cukrzycy u dzieci i młodzieży

Cele leczenia cukrzycy u dzieci i młodzieży obejmują przede wszystkim prewencja ostrych i przewlekłych powikłań, ale również uzyskanie i utrzymanie prawidłowego harmonijnego rozwoju fizycznego: wzrostu i masy ciała oraz jego składu (wartości centylowe), a także przebiegu okresu dojrzewania, odpowiedniego do wieku i płci, przy jednoczesnym zapewnieniu komfortu życia dziecka i jego rodziny. Wartość docelowa HbA_{1c} u dzieci i młodzieży wynosi $\leq 6,5\%$ przy stabilnej glikemii, zminimalizowaniu epizodów hipoglikemii i utrzymaniu dobrej jakości życia.

Farmakoterapia w cukrzycy typu 1

W cukrzycy typu 1 zalecanym leczeniem jest insulinoterapia. Metoda insulinoterapii powinna być dostosowana do indywidualnych potrzeb pacjenta i zaakceptowana przez chorego oraz jego opiekunów. Metodą z wyboru jest funkcjonalna intensywna insulinoterapia prowadzona jako:

- ciągły podskórny wlew insuliny za pomocą osobistej pompy insulinowej (CSII),

- wielokrotne wstrzyknięcia insuliny z korzystaniem z igieł do wstrzykiwaczy o długości ≤6 mm.

Wskazane jest stosowanie CS II od momentu zachorowania na cukrzycę, szczególnie u chorych poniżej 10. roku życia. Wskazane jest stosowanie funkcji kalkulatora bolusa od momentu rozpoczęcia terapii, bowiem zwiększa to stabilność glikemii i zmniejsza ryzyko hipo- i hiperglikemii. Należy pamiętać o regularnej weryfikacji modyfikowaniu ustawień kalkulatora bolusa.

Wybór analogu insuliny szybko działającego i długo działającego należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta, uwzględniając różnice farmakologiczne pomiędzy preparatami oraz zarejestrowane wskazania.

Farmakoterapia w cukrzycy typu 2

U dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 można stosować: insulinę, metforminę i GLP-1 (ograniczenia wiekowe zgodnie z ChPL). W przypadku:

- braku objawów choroby, $HbA_{1c} < 9\%$ i braku kwasicy ketonowej farmakoterapię można rozpocząć od podania metforminy;
- występowania objawów choroby i/lub $HbA_{1c} \geq 9\%$ i braku kwasicy ketonowej leczenie rozpoczyna się od podania metforminy i bazowej insuliny;
- występowania kwasicy ketonowej - początkowe leczenie jak w cukrzycy typu 1.

Postępowanie nefarmakologiczne

Metody nefarmakologiczne u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 obejmują:

- zdrowe żywienie - podstawowe zasady zdrowego żywienia są takie same jak u chorych bez cukrzycy; zaleca się utrzymanie prawidłowego bilansu kalorycznego oraz zmniejszenie zawartości węglowodanów przyswajalnych;
- samokontrolę - głównie monitorowanie glikemii;
- edukację terapeutyczną - kluczowy element, który powinien obejmować zarówno chorych, jak i ich opiekunów;
- opiekę psychologiczną - stała opieka psychologiczna jest niezbędna od momentu ujawnienia choroby.

W postępowaniu w cukrzycy u dzieci i młodzieży szczególnie istotne (i konieczne) jest włączenie w proces leczenia całej rodziny - wskazane jest wspólne omawianie celów terapeutycznych, ale również zachęcanie pacjentów do samodzielności i przejmowania odpowiedzialności za swoje leczenie w stopniu odpowiednim do ich wieku, z uwzględnieniem rozwoju intelektualnego oraz dojrzałości emocjonalnej.

Ogólne zalecenia dotyczące postępowania w cukrzycy typu 1

Chory z cukrzycą typu 1 od początku rozpoznania i w czasie jej dalszego przebiegu powinien znajdować się pod opieką specjalisty diabetologa. Taki sposób postępowania zapewnia ciągłą współpracę z zespołem edukacyjnym oraz dostęp do niezbędnych konsultacji.

Celem leczenia cukrzycy typu 1 jest dobra kontrola metaboliczna z utrzymywaniem w granicach możliwie bliskich normie stężenia glukozy we krwi. Podstawowym celem terapeutycznym jest osiągnięcie wartości HbA_{1c} <7%; dążenie do niższych wartości HbA_{1c} (≤6,5%) jest uzasadnione jeśli nie wiąże się to ze zwiększeniem ryzyka niedocukrzeń lub pogorszeniem jakości życia pacjenta.

Chorzy z cukrzycą typu 1 bezwzględnie wymagają leczenia insuliną. Nawet w okresie remisji choroby insulinoterapia powinna być utrzymywana. **Insulinoterapia jest jedynym sposobem leczenia u chorych na cukrzycę typu 1.**

Zalecanym modelem leczenia jest intensywna insulinoterapia przy zastosowaniu wielokrotnych, podskórnych dawek insuliny lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny prowadzonego za pomocą osobistej pompy insulinowej (CSII, ang. *continuous subcutaneous insulin infusion*). Warunkiem skutecznego leczenia jest prawidłowo prowadzona edukacja, dzięki której chory jest w stanie samodzielnie modyfikować dawkę insuliny na podstawie systematycznie prowadzonej samokontroli stężenia glukozy we krwi z użyciem glukometru lub innych urządzeń zarejestrowanych do tego celu. **U chorych na cukrzycę typu 1 preferowane jest stosowanie analogów insuliny ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii i większy komfort życia.**

Optymalizacja dawki insuliny jest istotnym elementem insulinoterapii w cukrzycy typu 1. Długotrwałe stosowanie ponad fizjologicznych ilości insuliny bez diagnostyki przyczyn wysokiego zapotrzebowania na ten hormon i próby działania przyczynowego (poza uzasadnionymi przypadkami: dodatkowa choroba, leki zwiększająca zapotrzebowanie na insulinę, stres) może prowadzić do niekorzystnych następstw metabolicznych, a także nadmiernego przyrostu masy ciała.

Optymalizacje wyrównania metabolicznego, w szczególności u pacjentów z częstymi epizodami hipoglikemii, hipoglikemią nocną, hipoglikemią ciężką czy dużymi wahaniami glikemii, może ułatwić stosowanie systemu ciągłego monitorowania glikemii (CGM, ang. *continuous glucose monitoring*). Szczególnie efektywne może być połączenie technologii CSII i CGM.

Redukcję ryzyka hipoglikemii oraz poprawę komfortu życia pacjenta można osiągnąć także poprzez stosowanie systemów skanujących (FGM, ang. *flash glucose monitoring*).

U pacjentów systematycznie stosujących CGM/FGM podstawowym celem terapeutycznym jest uzyskanie wysokiego (ponad 70%) odsetka czasu spędzonego w celu terapeutycznym rozumianym jako wartości glikemii w zakresie 70-180 mg/dl.

Ogólne zalecenia dotyczące postępowania w cukrzycy typu 2

Leczenie cukrzycy typu 2 jest wieloczynnikowe - obejmuje obniżenie hiperglikemii, leczenie nadciśnienia, dyslipidemii, zmianę stylu życia, leczenie przeciwpłytkowe itd.

Wytyczne PTD kładą nacisk na konieczność uwzględnienia w farmakoterapii cukrzycy dwóch mechanizmów patogenetycznych choroby tj. insulinooporności i upośledzenia wydzielania insuliny.

Leczenie cukrzycy typu 2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia. Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna,

zn. nie jest osiągnięta docelowa dla danego pacjenta wartość HbA_{1c}, należy przejść po 3-6 miesiącach do kolejnego etapu. Postępowanie farmakologiczne składa się z kilku etapów.

Przy doborze terapii i kojarzeniu leków należy uwzględnić ich wpływ na parametry pozaglikemiczne, takie jak ryzyko sercowo-naczyniowe, masę ciała, ryzyko hipoglikemii, gospodarkę lipidową oraz przestrzegać zasady indywidualizacji leczenia. Wyniki dużych badań randomizowanych wskazują na redukcję śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej w wyniku zastosowania niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2.

Etap I - monoterapia:

- modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30-45 min/d.), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą;
- aby zminimalizować ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych metforminy, głównie dotyczących dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, należy jej stosowanie rozpoczynać od małych dawek, następnie stopniowo je zwiększając do maksymalnej tolerowanej dawki;
- w przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2) lub pochodnych sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty GLP-1) lub agonisty PPAR-γ (pioglitazonu), lub inhibitorów α-glukozydazy (akarbozy); w takiej sytuacji leki inkretynowe i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z nasiloną otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, a agonisty PPAR-γ nie należy stosować u osób z niewydolnością serca (ang. *heart failure*, HF);
- skuteczność terapeutyczną wdrożonego leczenia doustnego można ocenić dopiero po kilku tygodniach jej stosowania.

Wczesna terapia skojarzona metforminą i flozynami i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być rozważona u każdego pacjenta powyżej celu terapeutycznego lub ze schorzeniami towarzyszącymi - miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca z upośledzoną frakcją wyrzutową.

Etap II - terapia skojarzona lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1:

- etap 2a: modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy inhibitora SGLT-2 lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub pochodnej sulfonilomocznika lub agonisty PPAR-γ.
- etap 2b: modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: inhibitory SGLT-2, agonści receptora GLP-1, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agonista PPAR-γ.

Wybór leku na tym poziomie powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące, w pierwszym rzędzie zdiagnozowaną chorobę układu sercowo-naczyniowego oraz przewlekłą chorobę

nerek, a także współistnienie otyłości, ryzyko hipoglikemii oraz możliwości finansowe pacjenta.

U pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe. Efekt ten wykazano w przypadku inhibitorów SGLT2 i niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1.

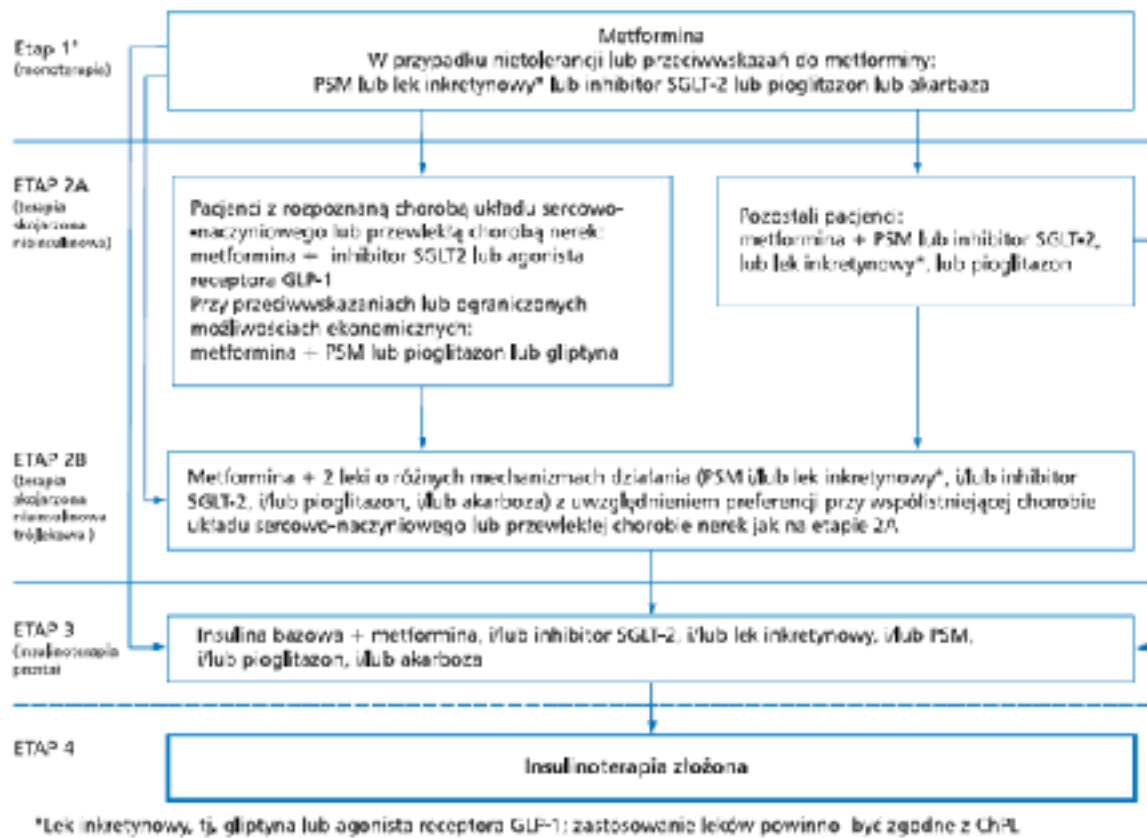
U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, obejmującą spadek filtracji kłębuszkowej i/lub zwiększoną utratę białek w moczu, należy preferować wybór leków z obu tych grup, w pierwszym rzędzie flozyn, o ile nie ma przeciwwskazań do ich stosowania, w następnej kolejności agonistów receptora GLP-1, ze względu na wykazane działanie nefroprotekcyjne obu tych klas leków.

Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednio przejście z etapu 1 do etapu 3, z pominięciem etapów 2a i 2b.

Etap III: modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta [przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający)] z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.

Etap IV: modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych (gliptyny, pioglitazonu, flozyny, akarbozy) lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadmiernej masie ciała.

Rys. 2. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2.



PSM - pochodna sulfonylomocznika ; * na każdym etapie leczenia zalecana jest modyfikacja stylu życia

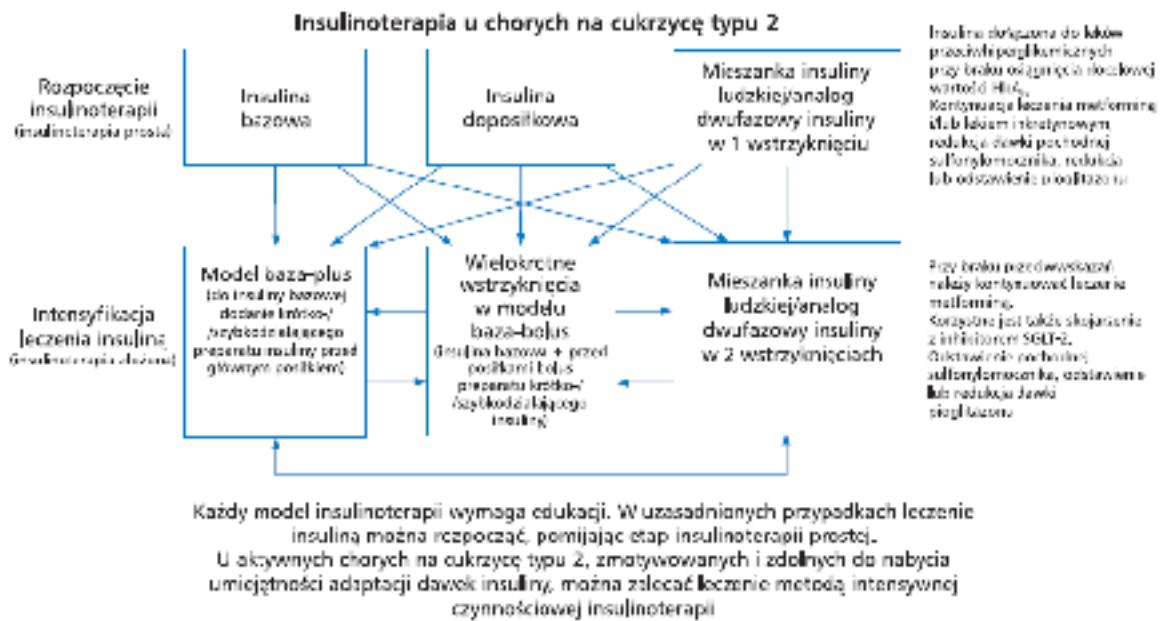
Insulinoterapia

Leczenie insuliną w cukrzycy typu 2 należy rozpocząć u chorych:

- z nowo rozpoznaną cukrzycą (z możliwością powrotu do typowego algorytmu i wycofania insuliny) - glikemia ≥ 300 mg/dl (16,7 mmol/l) ze współistniejącymi objawami klinicznymi hiperglikemii;
- nieskutecznie leczonych bez zastosowania insuliny (HbA_{1c} przekraczające docelowe wartości pomimo intensyfikacji terapii behawioralnej).

Praktyczny algorytm insulinoterapii w cukrzycy typu 2, w tym modelu rozpoczęcia i intensyfikacji insulinoterapii, przedstawiono na poniższym rysunku.

Rys. 3. Insulinoterapia u chorych na cukrzycę typu 2. Modele rozpoczęcia i intensyfikacji insulinoterapii.



2.1.7.2 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA 2020)

Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *the American Diabetes Association*, ADA) dotyczące farmakologicznego i ogólnego leczenia cukrzycy (typu 1 i typu 2) **u dzieci i młodzieży** z 2020 roku ⁴⁴ przedstawiono poniżej.

Cukrzyca typu 1

- Indywidualizowane żywienie medyczne jest zalecane u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 jako podstawowy element ogólnego planu leczenia (klasa zalecenia A).
- Kluczem do osiągnięcia optymalnej kontroli glikemii jest monitorowanie spożycia węglowodanów, w postaci liczenia węglowodanów lub oszacowaniach opartych na doświadczeniu (klasa zalecenia B).
- Ćwiczenia są zalecane dla wszystkich młodych chorych z cukrzycą typu 1 (klasa zalecenia C).
- Większość dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 należy leczyć za pomocą schematów intensywnej insulinoterapii, poprzez wielokrotne wstrzyknięcia insuliny lub ciągły, podskórny wlew insuliny (klasa zalecenia A).
- Wszyscy chorzy powinni kontrolować glikemię kilka razy dziennie, w tym przed posiłkiem, przed snem i dla bezpieczeństwa w określonych sytuacjach, takich jak ćwiczenia fizyczne lub kierowanie pojazdami (klasa zalecenia B).

- U wszystkich chorych należy rozważyć ciągłe monitorowanie glikemii (CGM) jako dodatkowe narzędzie pomagające poprawić kontrolę glikemii. Korzyści CGM korelują z przestrzeganiem zaleceń ciągłego użytkowania urządzenia (klasa zalecenia B).
- U wszystkich chorych należy rozważyć systemy automatycznego podawania insuliny (wydaje się, że takie systemy poprawiają kontrolę glikemii i zmniejszają występowanie hipoglikemii) (klasa zalecenia B).

Cukrzyca typu 2

- Dzieci i młodzież z cukrzycą typu 2 i ich rodziny powinny otrzymać kompleksową edukację w zakresie opieki oraz wsparcie odpowiednie dla młodych chorych z cukrzycą typu 2.
 - Dzieciom i młodzieży z nadwagą/otyłością i cukrzycą typu 2 oraz ich rodzinom należy zapewnić odpowiednie kompleksowe programy pomagające w zmianie stylu życia zintegrowane z postępowaniem w cukrzycy w celu osiągnięcia 7-10% redukcji wagi.
 - Dzieci i młodzież z cukrzycą (jak wszystkie dzieci) należy zachęcać do co najmniej 30-60 minutowej aktywności fizycznej o średniej lub dużej intensywności co najmniej 5 razy w tygodniu (i treningu siłowego co najmniej 3 razy w tygodniu) oraz do ograniczenia siedzącego trybu życia.
 - Odżywianie u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 (jak u innych dzieci) powinno opierać się na zdrowych nawykach żywieniowych: spożywaniu składników odżywczych, wysokiej jakości żywności oraz ograniczeniu spożycia żywności kalorycznej, ubogiej w składniki odżywcze, w szczególności napojów z dodatkiem cukru.
 - Oprócz modyfikacji stylu życia leczenie farmakologiczne należy wprowadzić u chorych z cukrzycą typu 2 w momencie diagnozy (klasa zalecenia A).
 - U przypadkowo zdiagnozowanych lub stabilnych metabolicznie ($A1C < 8,5\%$ i brak objawów) chorych metformina jest pierwszym lekiem z wyboru, jeśli funkcja nerek jest prawidłowa (klasa zalecenia A).
 - Chorzy z wyraźną hiperglikemią (poziom glukozy we krwi > 250 mg/dl, $A1C \geq 8,5\%$) bez kwasicy w momencie diagnozy, ale z objawami (wielomocz, polidypsja, nokturia i/lub utrata wagi) powinni być początkowo leczeni insuliną bazową z włączeniem i podwyższaniem dawki metforminy (klasa zalecenia B).
 - U chorych z ketozą/kwasimą ketonową należy jak najszybciej rozpocząć leczenie podskórne lub dożylnie insuliną w celu szybkiego skorygowania hiperglikemii i zaburzeń metabolicznych. Po skorygowaniu kwasicy należy rozpocząć leczenie metforminą i kontynuować leczenie insuliną (klasa zalecenia A).
 - W przypadku nieosiągnięcia celów glikemicznych podczas stosowania metforminy (z lub bez insuliny) należy rozważyć terapię liraglutylem (agonista receptora GLP-1) u dzieci w wieku ≥ 10 lat, jeśli w wywiadzie chorobowym lub rodzinnym nie występuje rdzeniasty rak tarczycy lub mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 2 (klasa zalecenia A).
-

- U chorych leczonych insuliną bazową w dawce 1,5 jednostki/kg/dobę, którzy nie osiągają docelowego poziomu HbA_{1c} należy zastosować wielokrotne codzienne wstrzyknięcia insuliny bazowej i insuliny bolus przed posiłkami (klasa zalecenia E).
- U chorych leczonych początkowo insuliną i metforminą, którzy osiągają cele glikemiczne (własne pomiary stężenia/monitorowanie glukozy we krwi) można zmniejszyć dawkę insuliny o 10%-30% co kilka dni (klasa zalecenia B).

2.1.7.3 Wytyczne International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD 2018)

Poniżej przedstawiono zalecenia ISPAD (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*) z 2018 r.

Zalecenia dotyczące insulinoterapii u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1⁴⁵

- Leczenie insuliną należy rozpocząć jak najszybciej po rozpoznaniu (zwykle w ciągu 6 godzin, jeśli występuje ketonuria), aby zapobiec dekompensacji metabolicznej i cukrzycowej kwasicy ketonowej.
- U dzieci i młodzieży, złotym standardem dla wszystkich grup wiekowych stały się schematy intensywnej insulinoterapii prowadzone jako kombinacja wielokrotnych codziennych wstrzyknięć lub terapia pompą z różnicowaniem insuliny podstawowej i posiłkowej w celu uzyskania optymalnej kontroli metabolicznej.
- W celu osiągnięcia optymalnej kontroli metabolicznej, terapia insuliną powinna być dostosowana indywidualnie dla każdego pacjenta.
- Poprawa kontroli glikemii dzięki intensywnemu leczeniu insuliną zmniejsza ryzyko ostrych i odległych powikłań. Nie ma powodu, aby sądzić, że nie dotyczy to również młodszych dzieci.
- We wszystkich grupach wiekowych, należy dążyć do zastąpienia fizjologicznego wydzielania insuliny oraz optymalnej kontroli glikemii przy zastosowaniu dostępnych insulin bazowych i posiłkowych. U dzieci i młodzieży nie należy stosować mieszanek insulinowych.
- Niezależnie od wybranego schematu podawania insuliny, musi być on wsparty kompleksową edukacją odpowiednią do wieku, dojrzałości i indywidualnych potrzeb dziecka i rodziny.
- Należy dążyć do zapewnienia odpowiedniej dawki insuliny przez 24h w celu pokrycia podstawowego zapotrzebowania oraz wyższej dawki insuliny w celu dopasowania do efektów glikemicznych posiłków.
- Podawania insuliny przed posiłkiem jest lepsze niż po posiłku i powinno być preferowane, jeśli to możliwe. Codzienna dawka insuliny różni się znacznie między poszczególnymi osobami i zmienia się w czasie, dlatego wymaga regularnej oceny.
- Wszystkie dzieci powinny mieć dostęp do insuliny szybko działającej lub zwykłej na wypadek nagłej potrzeby.

Postępowanie u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2⁴⁶

- W momencie diagnozy cukrzycy typu 2 należy zalecić zmianę stylu życia.
- Początkowe leczenie farmakologiczne u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 powinno obejmować metforminę i insulinę w monoterapii lub w skojarzeniu, w zależności od stopnia hiperglikemii i zaburzeń metabolicznych oraz obecności lub braku ketozy/kwasicy ketonowej.
 - Pacjenci stabilni metabolicznie (HbA1c <8,5 i brak objawów) powinni rozpocząć leczenie od metforminy.
 - U pacjentów z ketozą/ketonurią/kwasicą ketonową należy rozpocząć podawanie insuliny podskórnie lub dożylnie w celu szybkiego skorygowania nieprawidłowości metabolicznych.
- Celem leczenia powinno być HbA1c <7,0% (<47,5 mmol/mol).
- Należy regularnie wykonywać samodzielne pomiary stężenia glukozy we krwi (SMBG, ang. *self-monitoring of blood*). Częstość SMBG powinna być zindywidualizowana na podstawie stopnia kontroli glikemii oraz dostępnych zasobów. Korzyści CGM nie były oceniane w populacji chorych z cukrzycą typu 2, która rozwinęła się w młodym wieku.
- W przypadku braku kontroli (HbA1c <7% [<47,5 mmol/mol]) po 4 miesiącach leczenia metforminą, należy rozważyć dołączenie insuliny bazowej (lub insuliny o pośrednim czasie działania, kiedy insulina bazowa nie jest dostępna).
- Jeśli cel leczenia nie zostanie osiągnięty w przypadku stosowania metforminy i insuliny bazowej (do 1,5 U/kg), należy wprowadzić podawanie i miareczkowanie insuliny posiłkowej w celu osiągnięcia HbA1c <7%.
- Inne środki farmakologiczne nie są zatwierdzone do stosowania w tej populacji chorych i ich rola w leczeniu u chorych z cukrzycą typu 2, która rozwinęła się w młodym wieku, nie została określona.
 - Nie zaleca się stosowania pochodnych sulfonilomocznika ze względu na zwiększone ryzyko hipoglikemii i szybszej utraty funkcji komórek β.

2.1.7.4 Zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (CDA 2018)

Poniżej przedstawiono zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *Canadian Diabetes Association*, CDA) z 2018 roku.⁴⁷

Postępowanie u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1:

- Podejrzanie cukrzycy typu 1 u dziecka powinno prowadzić do natychmiastowego potwierdzenia rozpoznania i rozpoczęcia leczenia w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa kwasicy ketonowej.
- Insulinoterapia jest podstawowym postępowaniem u chorych z cukrzycą typu 1. Można stosować różne schematy podawania insuliny, ale niewiele z nich zostało przebadanych u dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą. Wybór schematu leczenia

insuliną zależy od wielu czynników: od wieku, czasu trwania cukrzycy, stylu życia rodziny, czynników społeczno-ekonomicznych, preferencji rodziny, pacjenta i lekarza. Bez względu na stosowany schemat leczenia insuliną terapia powinna być prowadzona do osiągnięcia wyznaczonego celu terapeutycznego.

- U dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą leczenie należy rozpocząć od terapii szybko działającymi analogami insuliny (bolus) w połączeniu z insuliną bazową (insulina o pośrednim czasie działania lub długodziałające analogi insuliny) za pomocą zindywidualizowanych schematów, które najlepiej rozwiązują praktyczne problemy życia codziennego (stopień rekomendacji D, konsensus).
- Na każdej wizycie należy ocenić stosowane leczenie pod kątem możliwości uzyskania celów glikemicznych, minimalizacji ryzyka hipoglikemii i dowolności spożywania węglowodanów (stopień rekomendacji D, konsensus). Jeśli cele te nie są osiągnięte należy zintensyfikować podejście do leczenia cukrzycy (wzmocniona edukacja, monitorowanie i kontakt z zespołem diabetologicznym), a opcje leczenia mogą obejmować: zwiększenie częstotliwości iniekcji; zmianę typu insuliny bazowej i/lub insuliny bolus, zmianę na terapię CSII.

Postępowanie u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2:

- U wszystkich dzieci z cukrzycą typu 2 należy zalecać regularną aktywność fizyczną (stopień rekomendacji B, klasa 2).
- U dzieci z cukrzycą typu 2 z $HbA_{1c} \geq 9\%$ i u chorych z ciężką dekomensacją metaboliczną należy rozpocząć terapię insuliną, którą następnie można odstawić w momencie osiągnięcia celów glikemicznych. Należy rozpocząć leczenie metforminą w tym samym czasie, chyba że występuje kwasica (stopień rekomendacji B, klasa 2).
- U dzieci z cukrzycą typu 2, które są stabilne metabolicznie ($HbA_{1c} < 9\%$ i brak/minimalne objawy), należy rozpocząć leczenie metforminą w połączeniu z interwencjami dotyczącymi prowadzenia zdrowego trybu życia (stopień rekomendacji D, konsensus). Jeśli nie zostały osiągnięte cele glikemiczne w ciągu 3-6 miesięcy od diagnozy, należy rozpocząć leczenie insuliną bazową (stopień rekomendacji D, konsensus). Jeśli cele glikemiczne wciąż nie zostały osiągnięte należy rozpocząć podawanie insuliny posiłkowej (stopień rekomendacji D, konsensus).

2.1.7.5 Wytyczne NICE 2016

Poniżej przedstawiono wytyczne Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) z 2015 roku zaktualizowane w 2016 r. dotyczące leczenia cukrzycy typu 1 i typu 2 **u dzieci i młodzieży**.⁴³

Cukrzyca typu 1

Terapia insuliną u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1:

- Pomimo, że schemat leczenia powinien być indywidualnie dostosowany do potrzeb pacjenta, istnieją 3 podstawowe schematy podawania insuliny.

- Przed wyborem schematu insulinoterapii należy wziąć pod uwagę sytuację osobistą i rodzinną dziecka lub młodego chorego oraz omówić z nimi i ich rodzicami lub opiekunami ich preferencje odnośnie terapii.
- Od momentu diagnozy należy podawać chorym codziennie wielokrotne wstrzyknięcia insuliny w schemacie *basal-bolus*. Jeśli schemat ten nie jest odpowiedni należy rozważyć ciągły podskórny wlew insuliny (CSII lub pompa insulinowa).
- Należy zachęcić dzieci i młodzież oraz członków ich rodziny lub opiekunów do odpowiedniego dostosowywania dawki insuliny po każdym oznaczeniu stężenia glukozy we krwi podczas stosowania schematu wielokrotnych codziennych wstrzyknięć insuliny.
- Jeśli chory nie osiąga kontroli glikemii należy zaoferować dodatkowe wsparcie, takie jak zwiększona częstotliwość kontaktów z zespołem opieki diabetologicznej oraz, jeśli to konieczne, zaproponować alternatywny schemat podawania insuliny (wielokrotne codzienne iniekcje, CSII lub iniekcje raz, dwa lub trzy razy dziennie mieszanek insulin).

Leki doustne u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1:

- Metforminę w połączeniu z insuliną można stosować jedynie w kontekście badań, ponieważ skuteczność tego leczenia skojarzonego w odniesieniu do poprawy kontroli glikemii jest niepewna.
- Nie należy podawać dzieciom i młodzieży z cukrzycą typu 1 akarbozy lub pochodnych sulfonilomocznika w skojarzeniu z insuliną, ponieważ mogą zwiększać ryzyko hipoglikemii bez poprawy kontroli poziomu glukozy we krwi.

Cukrzyca typu 2

- Szczególnie istotna w leczeniu cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży jest edukacja, przygotowanie programu leczenia czy unikanie palenia. Zalecane są również szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom (u chorych z cukrzycą wymagających podania insuliny lub doustnych leków hiperglikemicznych).
- Należy zaproponować podanie metforminy o standardowym uwalnianiu od momentu diagnozy.

2.1.7.6 Zalecenia Szkockiej Międzyuczelnianej Sieci ds. Formułowania Wytycznych (SIGN 2017)

Zalecenia Szkockiej Międzyuczelnianej Sieci ds. Formułowania Wytycznych (ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN*) z 2010 roku (zaktualizowane w 2017 r.)⁴⁹ dotyczące leczenia cukrzycy typu 1 zebrano poniżej:

- Dzieci i młodzież powinni mieć dostęp do programów zorganizowanej edukacji, których podstawą jest doskonalenie umiejętności rozwiązywania problemów.
- U dzieci i młodzieży można stosować analogi insuliny (szybko działające i bazowe), insulinę ludzką i insulinę NPH lub odpowiednie połączenia.

- Schemat podawania insuliny powinien być dopasowany indywidualnie do dziecka, aby osiągnąć kontrolę glikemii bez hipoglikemii.

2.2 Wybór populacji docelowej

Insulina degludec (Tresiba®) jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w następującym wskazaniu:

Cukrzyca typu 1 u dorosłych; Cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).⁷⁷

Wnioskowane jest rozszerzenie istniejącego wskazania refundacyjnego dla preparatów Tresiba® (insulina degludec) do:

Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

Wnioskowane jest zatem rozszerzenie istniejącego wskazania refundacyjnego o populację:

- **młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1;**
- **młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$;**
- **młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.**

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią zatem:

- **młodzież i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1;**
- **młodzież i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$;**
- **młodzież i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.**

Należy zaznaczyć, że populacja młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 stanowi populację dodatkową, gdyż według *International Diabetes Federation* w populacjach pochodzenia europejskiego prawie wszystkie dzieci i młodzież z cukrzycą mają cukrzycę typu 1.³³ Również wytyczne ISPAD z 2018 r.² wskazują, że cukrzyca typu 1 jest najczęstszą postacią cukrzycy u młodych ludzi, w szczególności w populacjach o pochodzeniu europejskim (>90% wszystkich przypadków cukrzycy). Z kolei wg publikacji Myśliwiec 2018³ cukrzyca typu 1 stanowi 98% przypadków cukrzycy w populacji pediatrycznej.

Wnioskowana populacja chorych jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

2.2.1 Liczebność populacji docelowej

Przyjęto, że populacja docelowa obejmuje dzieci i młodzież z cukrzycą (typu 1 i typu 2) leczonych obecnie insuliną, ale niestosujących pomp insulinowych.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w artykule „Osobista pompa insulinowa” B. Kutra³⁰ i „Jak działa pompa insulinowa? Korzyści leczenia pompą”³¹ pompa insulinowa to urządzenie do ciągłego podawania insuliny u chorych z cukrzycą. W pompie insulinowej podawany jest jeden rodzaj insuliny, najczęściej szybko działający analog insuliny. Założono więc, że w przypadku stosowania pompy insulinowej chorzy nie przyjmują dodatkowo insuliny bazowej, w tym długodziałających analogów insuliny.

Biorąc pod uwagę brak ograniczenia analizowanego wskazania u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 oraz dane wskazujące na niewielką liczebność populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2, nie analizowano chorych z cukrzycą typu 1 i cukrzycą typu 2 oddzielnie, a analizowanej populacji chorych w zakresie cukrzycy typu 2 nie ograniczono w zależności od stosowanego wcześniej leczenia, poziomu HbA_{1c} czy występowania hipoglikemii.

Przewidywaną liczebność populacji docelowej chorych, u których insulina degludec może być zastosowana oszacowano w dwóch wariantach: na podstawie danych NFZ opublikowanych w raporcie NFZ z listopada 2019 r. „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca”^{32,4} oraz na podstawie danych z publikacji Topór-Mądry 2019³².

Dane NFZ

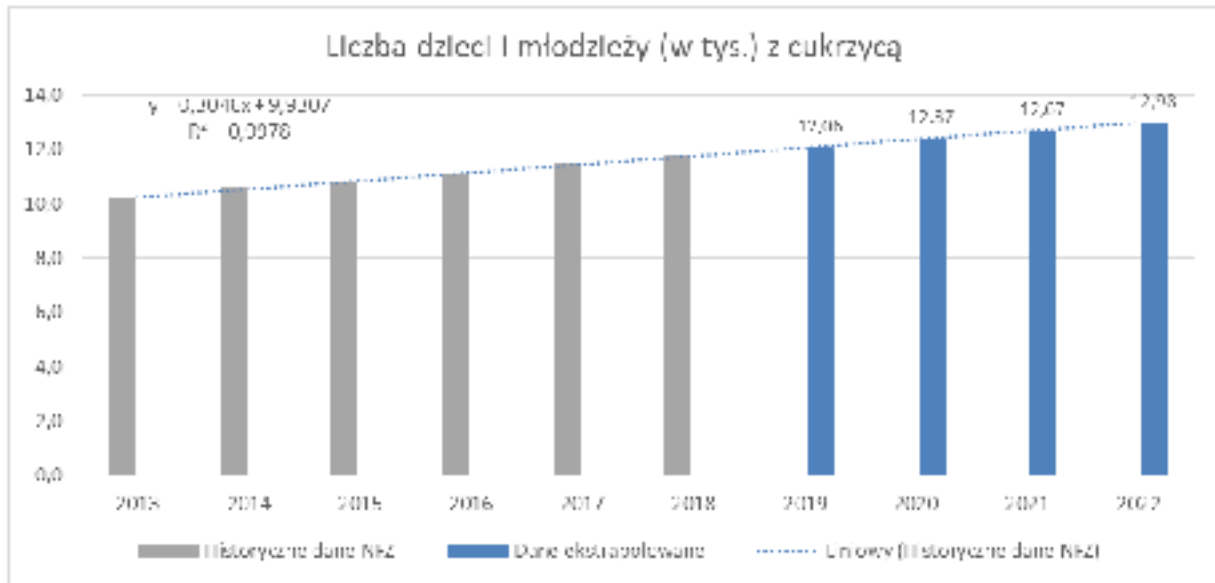
Liczebność populacji docelowej w oparciu o dane NFZ oszacowano ekstrapolując dane dotyczące liczby dzieci i młodzieży z cukrzycą leczonych insuliną, niestosujących pomp insulinowych z lat 2013-2018 na 2021 i 2022 r. (patrz poniższa tabela).

Tab. 11. Oszacowanie liczby chorych (dzieci i młodzież) z cukrzycą leczonych insuliną, niestosujących pomp insulinowych w latach 2013-2018.

| Rok | Liczba chorych z cukrzycą (w tys.) | Liczba chorych z cukrzycą (w tys.) leczonych insuliną | Liczba chorych z cukrzycą (w tys.) stosujących pompy | Liczba chorych z cukrzycą (w tys.) leczonych insuliną, niestosujących pomp insulinowych* |
|------|------------------------------------|---|--|--|
| 2013 | 21,6 | 11,98 | 1,76 | 10,22 |
| 2014 | 21,8 | 12,28 | 1,70 | 10,58 |
| 2015 | 21,5 | 12,57 | 1,73 | 10,84 |
| 2016 | 21,9 | 13,09 | 1,98 | 11,11 |
| 2017 | 22,3 | 13,64 | 2,18 | 11,46 |
| 2018 | 22,0 | 14,26 | 2,49 | 11,77 |

*oszacowano jako różnica liczby dzieci i młodzieży z cukrzycą leczonych insuliną oraz liczby dzieci i młodzieży stosujących pompy insulinowe.

Ryc. 1. Liczba dzieci i młodzieży z cukrzycą (w tys.) leczonych insuliną, niestosujących pomp insulinowych - dane NFZ dla lat 2013-2018 ekstrapolowane zgodnie z trendem liniowym na lata 2019-2022.



Liczbę dzieci i młodzieży z cukrzycą leczonych insuliną, niestosujących pomp insulinowych w Polsce w 2021 i 2022 (I i II roku analiz) oszacowano odpowiednio na 12,7 tys. i 13,0 tys. pacjentów (dane ekstrapolowane wg trendu liniowego) - dane łącznie dla cukrzycy typu 1 i 2.

Tab. 12. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie danych NFZ³⁴

| Rok | Liczba dzieci i młodzieży z cukrzycą leczonych insuliną, niestosujących pomp insulinowych - dane ekstrapolowane z lat 2013-2018 |
|------|---|
| 2021 | 12 672 |
| 2022 | 12 977 |

Dane z publikacji Topór-Mądry 2019

W publikacji Topór-Mądry 2019³² przedstawiono dane dotyczące odsetka chorych kupujących refundowane leki na cukrzycę lub paski do oznaczania glukozy we krwi w zależności od grupy wiekowej (patrz poniższa tabela). W celu oszacowania liczby chorych kupujących refundowane leki na cukrzycę lub paski do oznaczania glukozy we krwi, przyjęto liczebność populacji w poszczególnych grupach wiekowych na podstawie danych GUS³³.

Tab. 13. Oszacowanie liczby chorych kupujących refundowane leki na cukrzycę oraz paski do oznaczania glukozy na podstawie danych z publikacji Topór-Mądry 2019³² i danych GUS³³.

| Wiek | Odsetek chorych kupujących refundowane leki na cukrzycę lub paski do oznaczania glukozy* | Liczebność ludności w Polsce** | | Liczba chorych | |
|----------|--|--------------------------------|-----------|----------------|------|
| | | 2021 | 2022 | 2021 | 2022 |
| 0-4 lata | 0,0% | 1 716 578 | 1 700 917 | 0 | 0 |

| Wiek | Odsetek chorych kupujących refundowane leki na cukrzycę lub paski do oznaczania glukozy* | Liczebność ludności w Polsce** | | Liczba chorych | |
|-------------|--|--------------------------------|-----------|----------------|---------------|
| | | 2021 | 2022 | 2021 | 2022 |
| 5-9 lat | 0,1% | 1 822 098 | 1 780 930 | 1 822 | 1 781 |
| 10-14 lat | 0,4% | 2 074 791 | 2 060 847 | 8 299 | 8 243 |
| 15-17 | 0,3% | 1 105 401 | 1 151 042 | 3 316 | 3 453 |
| SUMA | | | | 13 437 | 13 477 |

*na podstawie publikacji Topór-Mądry 2019³²; **na podstawie danych GUS³³.

Liczebność populacji docelowej oszacowano przy założeniu odsetka dzieci i młodzieży z cukrzycą leczonych insuliną, niestosujących pomp insulinowych na poziomie 69,9% (średnia wartość oszacowana na podstawie danych z lat 2013-2018), na podstawie danych NFZ opublikowanych w raporcie NFZ z listopada 2019 r. "NFZ o zdrowiu. Cukrzyca"³⁴ - patrz poniższa tabela.

Tab. 14. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie danych z publikacji Topór-Mądry 2019³² i danych GUS³³.

| Rok | Liczba dzieci i młodzieży kupujących leki na cukrzycę lub paski do oznaczania glukozy* | Odsetek dzieci i młodzieży leczonych insuliną, niestosujących pomp wśród dzieci i młodzieży realizujących recepty na leki lub paski** | Liczba dzieci i młodzieży z cukrzycą leczonych insuliną, nie stosująca pomp |
|------|--|---|---|
| 2021 | 13 437 | 69,91% | 9 394 |
| 2022 | 13 477 | | 9 422 |

*na podstawie danych z publikacji Topór-Mądry 2019³² oraz danych GUS³³ (patrz Tab. 13); **oszacowano na podstawie danych NFZ opublikowanych w raporcie NFZ z 2019 r.³⁴

Podsumowanie

W analizie podstawowej (wariacie najbardziej prawdopodobnym) liczbę chorych w populacji docelowej przyjęto na poziomie 12,7 tys. chorych w I roku i 13,0 tys. chorych w II roku analizy na podstawie danych NFZ opublikowanych w raporcie NFZ z 2019 r.³⁴.

W wariacie minimalnym liczbę chorych w populacji docelowej przyjęto na poziomie 9,4 tys. chorych w I i II roku analizy, na podstawie danych z publikacji Topór-Mądry 2019³² oraz danych GUS³³.

W wariacie maksymalnym liczbę chorych w populacji docelowej odchyłono podobnie jak w przypadku wariantu minimalnego, tj. o liczbę chorych stanowiącą różnicę pomiędzy wariantem podstawowym, a wariantem minimalnym i przyjęto na poziomie 15,9 tys. chorych zarówno w I, jak i w II roku.

Tab. 15. Przewidywana liczebność populacji docelowej w zależności od wariantu analizy - podsumowanie.

| Wariant analizy | 2021 | 2022 |
|----------------------|--------|--------|
| Analiza podstawowa | 12 672 | 12 977 |
| Scenariusz minimalny | 9 394 | 9 422 |

| Wariant analizy | 2021 | 2022 |
|-----------------------|--------|--------|
| Scenariusz maksymalny | 15 951 | 16 532 |

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1 i typu 2.

Szczegółowe dane dotyczące insuliny degludec przedstawiono poniżej.

3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące insuliny degludec.

Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA).³⁴

Tab. 16. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

| Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN | <p>Tresiba®, 100 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie lub w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu, 200 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu</p> <p>Produkt Tresiba® jest dostępny w następujących opakowaniach:</p> <p><u>100 jednostek/ml:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 wstrzykiwacz 3 ml, 05909991107840, Rp, nrEU: EU/1/12/807/001; • 1 wstrzykiwacz 3 ml + 7 igieł NovoFine, Rp, nrEU: EU/1/12/807/002; • 1 wstrzykiwacz 3 ml + 7 igieł NovoTwist, Rp, nrEU: EU/1/12/807/003; • 5 wstrzykiwaczy 3 ml, 05909991107857, Rp, nrEU: EU/1/12/807/004; • 10 wstrzykiwaczy 3 ml, Rp, nrEU: EU/1/12/807/005; • 5 wkładów 3 ml, 05909991107833, Rp, nrEU: EU/1/12/807/007; • 10 wkładów 3 ml, Rp, nrEU: EU/1/12/807/008; <p><u>200 jednostek/ml:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 wstrzykiwacz 3 ml, Rp, nrEU: EU/1/13/807/009; • 1 wstrzykiwacz 3 ml + 7 igieł NovoFine, Rp, nrEU: EU/1/12/807/006; • 1 wstrzykiwacz 3 ml + 7 igieł NovoTwist, Rp, nrEU: EU/1/12/807/010; • 2 wstrzykiwacze 3 ml, Rp, nrEU: EU/1/012/807/012; • 3 wstrzykiwacze 3 ml, 05909991107864, Rp, nrEU: EU/1/12/807/013; • 5 wstrzykiwaczy 3 ml FlexTouch, Rp, nrEU: EU/1/12/807/016; • 6 wstrzykiwaczy 3 ml, Rp, nrEU: EU/1/12/807/014; • 6 wstrzykiwaczy 3 ml FlexTouch, Rp, nrEU: EU/1/12/807/015. |
|---|---|
|---|---|

| | |
|------------------------------|---|
| Kod ATC i nazwa grupy | Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi insuliny do wstrzykiwań, długo działające. Kod ATC: A10AE06. |
| Substancja czynna | insulina degludec* |
| Whiskowane wskazanie | Cukrzyca typu 1 u dojrzałych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO). |
| Dawkowanie | <p>Ten produkt leczniczy jest insuliną bazową przeznaczoną do podskórnego podawania raz na dobę o dowolnej porze dnia, najlepiej o tej samej porze każdego dnia.</p> <p>Siła działania analogów insuliny, w tym insuliny degludec, wyrażana jest w jednostkach. Jedna (1) jednostka insuliny degludec odpowiada 1 jednostce międzynarodowej insuliny ludzkiej, 1 jednostce insuliny glargine (100 jednostek/ml) lub 1 jednostce insuliny detemir.</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2, ten produkt leczniczy może być stosowany samodzielnie lub w skojarzeniu z doustnymi produktami przeciwcukrzycowymi, agonistami receptora GLP-1 i insuliną szybko działającą (bolus).</p> <p>W cukrzycy typu 1 produkt leczniczy Tresiba® jest stosowany w skojarzeniu z insuliną krótko i (lub) szybko działającą w celu pokrycia zapotrzebowania na insulinę posiłkową.</p> <p>Produkt leczniczy Tresiba® należy podawać zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem pacjenta. Zaleca się optymalizację kontroli glikemii za pomocą dostosowania dawki na podstawie stężenia glukozy w osoczu mierzonej na czczo.</p> <p>Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w czasie współistniejących chorób.</p> <p><u>Tresiba® 100 jednostek/ml i Tresiba® 200 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu</u></p> <p>Produkt leczniczy Tresiba® jest dostępny w dwóch stężeniach. Dla każdego stężenia odpowiednia dawka ustawiana jest w jednostkach. Stopnie zwiększania dawek są różne dla obu stężeń produktu leczniczego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dla produktu Tresiba® 100 jednostek/ml, dawkę od 1 do 80 jednostek na wstrzyknięcie można ustawić w odstępie co jedną jednostkę. • Dla produktu Tresiba® 200 jednostek/ml, dawkę od 2 do 160 jednostek na wstrzyknięcie można ustawić w odstępie co dwie jednostki. Dawka jest zawarta w połowie objętości dawki insuliny bazowej 100 jednostek/ml. <p>Licznik dawki wskazuje ilość jednostek niezależnie od stężenia. Podczas zmiany stężenia leku nie należy przeliczać dawek.</p> <p><u>Elastyczność czasu podawania dawki</u></p> <p>W przypadkach, kiedy podanie leku o tej samej porze nie jest możliwe, produkt Tresiba® umożliwia elastyczne dawkowanie. Zawsze należy zapewnić co najmniej 8-godzinną przerwę pomiędzy wstrzyknięciami. Brak jest doświadczenia klinicznego</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>dotyczącego elastyczności czasu podawania produktu leczniczego Tresiba® u dzieci i młodzieży.</p> <p>Pacjentom, którzy zapomnieli o przyjęciu dawki, zaleca się jak najszybsze jej przyjęcie, a następnie powrót do ustalonego harmonogramu podawania dawek.</p> <p><u>Dawka inicjująca</u></p> <p><i>Pacjenci z cukrzycą typu 2</i></p> <p>Zalecana początkowa dawka dobową wynosi 10 jednostek, po czym dawki dostosowywane są indywidualnie.</p> <p><i>Pacjenci z cukrzycą typu 1</i></p> <p>Produkt leczniczy Tresiba® powinien być stosowany raz na dobę jednocześnie z insuliną posiłkową i wymaga indywidualnego dostosowania dawki.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Brak jest doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia. Ten produkt leczniczy może być stosowany u młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia. Podczas zmiany leczenia z insuliny bazowej na produkt leczniczy Tresiba® należy rozważyć zmniejszenie dawki insuliny bazowej i bolusowej, w zależności od indywidualnych potrzeb, w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii.</p> <p>Szczegółowe dane dotyczące dawkowania w przypadku zmiany stosowanych insuliny produktów leczniczych, stosowania produktu Tresiba® w skojarzeniu z agonistami receptora GLP-1 u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz stosowania w szczególnych grupach pacjentów przedstawione zostały w Charakterystyce Produktu Leczniczego.²⁴</p> |
| <p>Sposób podawania</p> | <p>Wyłącznie do podawania podskórnego.</p> <p>Produktu leczniczego Tresiba® nie można podawać dożylnie, gdyż może to spowodować ciężką hipoglikemię. Tego produktu leczniczego nie można podawać domięśniowo, gdyż może to wpłynąć na wchłanianie. Tego produktu leczniczego nie można stosować w pompach insulinowych. Produktu leczniczego Tresiba® nie można pobierać do strzykawki z wkładu fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza.</p> <p>Produkt leczniczy Tresiba® należy podawać podskórnym wykonując wstrzyknięcie w udo, ramię lub powłoki jamy brzusznej. W celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii, miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru.</p> <p>Pacjenci powinni zostać poinstruowani, aby za każdym razem używać nowej igły. Wielokrotne używanie igieł zwiększa ryzyko blokowania się igieł, co może doprowadzić do podania za małej lub zbyt dużej dawki produktu. W przypadku zablokowania się igły, pacjent musi postępować zgodnie z instrukcjami umieszczonymi w dołączonej do opakowania ulotce dla pacjenta.</p> |
| <p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</p> | <p>Insulina degludec wiąże się swoiście z ludzkimi receptorami insuliny i daje ten sam efekt farmakologiczny co insulina ludzka. Działanie insuliny polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi występuje, gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, ułatwiając wychwyty glukozy i hamując jednocześnie uwalnianie glukozy z wątroby.</p> |

*otrzymywana w *Saccharomyces cerevisiae* w wyniku rekombinacji DNA.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 17. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

| | |
|---|---|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 stycznia 2013 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 września 2017 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/12/807/001-010, EU/1/12/807/012-013, EU/1/12/807/015-016 |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | Leczenie cukrzycy u dojrzałych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia. |
| Status leku sierocego | Nd |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania |

3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,

3.1.3 Przedawkowanie

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

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

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia jest hipoglikemia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych z badań klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z Klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$; nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tab. 18. Działania niepożądane w badaniach klinicznych dla insuliny degludec.

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Po zastosowaniu produktu leczniczego Tresiba® rzadko występowała nadwrażliwość (objawiająca się obrzękiem języka i warg, biegunką, nudnościami, uczuciem zmęczenia i swędzeniem) oraz pokrzywka.

Hipoglikemia

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

Lipodystrofia

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

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

Dzieci i młodzież

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

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce produkt Tresiba® jest finansowany ze środków publicznych w następującym wskazaniu:

*Cukrzyca typu 1 u dorosłych; Cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).*⁷⁷

Produkt Tresiba® (insulina degludec) refundowany jest w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) w grupie limitowej 14.3, Hormony trzustki - długo działające analogi insulin, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%⁷⁷

3.2.1 Warunki refundacji dla insuliny degludec

Wnioskowane jest rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dostępnych prezentacji leku w ramach istniejącej grupy limitowej (14.3, Hormony trzustki - długo działające analogi insulin) przy zachowaniu obowiązującej ceny i poziomu odpłatności dla pacjenta.

Tab. 19. Wnioskowany sposób finansowania.

| | |
|--|---|
| Proponowana cena zbytu netto | [REDAKOWANE] |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę |
| Poziom odpłatności | 30% |
| Grupa limitowa | istniejąca grupa limitowa (14.3) |

Tab. 20. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

| | |
|---|---|
| Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym | Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną |
|---|---|

| | |
|---|---|
| | NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO) |
| Kryteria kwalifikacji do programu lekowego | „nie dotyczy” |

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Obecnie w Polsce produkt Tresiba® jest finansowany ze środków publicznych w następującym wskazaniu:

Cukrzyca typu 1 u dorosłych; Cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).⁷⁷

Produkt ten refundowany jest w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) w grupie limitowej 14.3, Hormony trzustki - długo działające analogi insuliny, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%.⁷⁷

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla preparatów Tresiba® (insulina degludec) w ramach istniejącej grupy limitowej (w związku z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej⁵⁵)

Wnioskowane wskazanie dla preparatów Tresiba® (insulina degludec) jest następujące:

Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

Wnioskowane jest zatem rozszerzenie istniejącego wskazania refundacyjnego o populację:

- **młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1;**
- **młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$;**
- **młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.**

Należy zaznaczyć, że populacja młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 stanowi populację dodatkową, gdyż według *International Diabetes Federation* w

populacjach pochodzenia europejskiego prawie wszystkie dzieci i młodzież z cukrzycą mają cukrzycę typu 1.³³

Wniosek o rozszerzenie wskazania refundacyjnego insuliny degludec jest wynikiem zgłaszanej przez klinicystów potrzeby, natomiast samo rozszerzenie wskazania refundacyjnego możliwe jest dzięki rozszerzeniu wskazania rejestracyjnego w 2014 roku* o populację młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą niezależnie od jej typu, na podstawie wyników badania klinicznego BEGIN Young 1³⁷. Rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla insuliny degludec (Tresiba®) będzie stanowiło odpowiedź na potrzeby kliniczne i będzie służyć zachowaniu równej dostępności poszczególnych długodziałających analogów insuliny (insulina detemir, insulina glargine) dla populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą.

Z uwagi na refundację insuliny detemir i insuliny glargine w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 w wieku od 2 lat oraz w populacji chorych z cukrzycą typu 2 bez ograniczeń wiekowych (zgodnie z poniższą tabelą), wnioskowane jest rozszerzenie istniejącego wskazania preparatów Tresiba® (insulina degludec) o populację młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym) przy zachowaniu brzmienia wskazania i ograniczeń jak dla pozostałych długodziałających analogów insuliny (patrz poniższa tabela). Rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla insuliny degludec (Tresiba®) będzie służyło zachowaniu równej dostępności poszczególnych długodziałających analogów insuliny (insulina detemir, insulina glargine) dla populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą.

Tab. 21. Porównanie wskazań refundacyjnych insuliny detemir i insuliny glargine z wnioskowanym wskazaniem insuliny degludec.

| Insulina detemir | Insulina glargine* | Wnioskowane wskazanie insuliny degludec |
|---|---|--|
| Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej | Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia ; oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat | Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia |
| Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz | Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz | Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz |
| Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii o raz | Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii o raz | Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz |
| Cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO) | Cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO) | Cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO) |

* wskazanie dla produktów Lantus® i Abasaglar® (wskazanie dla preparatu Toujeo® obejmuje jedynie populację chorych dorosłych).

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Insulina degludec (Tresiba®) była wcześniej oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych.

Wcześniejsze rekomendacje AOTMiT dotyczące leków stosowanych w leczeniu cukrzycy (w tym insuliny degludec) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 24. Stanowiska ADTMT dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy (typu 1 i typu 2).⁵²

| Nr i data wydania | Leki wskazanie | Rekomendacje Prezesa ADTM/ADTMIT |
|---|---|--|
| <p>Rekomendacja nr 44/2019 z dnia 7 czerwca 2019 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2019 z dnia 3 czerwca 2019 roku</p> | <p>Fiasp[®] (insulinum aspartum) we wskazaniu: cukrzyca typu 1</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego FIASP (insulinum aspartum) we wskazaniu: cukrzyca typu 1</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne do wedy naukowej i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p> <p>Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej technologii oparto na 3 badaniach RCT porównujących szybciej działającą insulinę aspart (FIAsp) z insuliną aspart (IASp) stosowaną jako wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) - badanie Onset 1 lub stosowaną w ciągłym podskórnym wlewie insuliny (pompa insulinowa, CSII) - badanie Onset 4 i Onset 5.</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wykazały, że szybciej działająca insulina aspart (FIAsp) nie jest gorsza od insuliny aspart (IASp) w zakresie zmiany redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c w grupie pacjentów, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) przed posiłkiem (pre). Ponadto wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść FIAsp w zakresie wyrównania glikemii wyrażonej wartością HbA1c do wartości nie wyższej niż 7,0%, w przypadku FIAsp stosowanego przed posiłkiem (FIAsp PRE) w postaci wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (MDI). Należy jednak wskazać w przypadku FIAsp stosowanego po rozpoczęciu posiłku (FIAsp POST) podawanego przez MDI nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic względem IAsp w odsetku pacjentów z docelowym poziomem HbA1c < 7,0%. Ponadto zaobserwowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść FIAsp POST w zakresie docelowego poziomu HbA1c < 7,0% i brak hipoglikemii ciężkiej, docelowego poziomu HbA1c ≤ 6,5%, docelowego poziomu HbA1c ≤ 6,5% i brak hipoglikemii ciężkiej, docelowego poziomu HbA1c ≤ 6,5% i brak hipoglikemii ciężkiej i przyrostu masy ciała < 3,0%.</p> <p>Należy jednak podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami, do których należą m.in. w badaniu Onset 4 nie testowano żadnej hipotezy badawczej oraz nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby, ponadto badanie obejmowało niewielką liczbę pacjentów, a okres leczenia był stosunkowo krótki (6 tygodni); badania RTC Onset 1 i Onset 5 były badaniami typu <i>treat-to-target</i>, w których dla pierwszorzędnego punktu końcowego testowano hipotezę <i>non-inferiority</i>, zatem miały one na celu wykazanie, że oceniana interwencja nie jest gorsza od komparatorów; brak badań dotyczących skuteczności praktycznej.</p> |

| Nr i data wydania | Leki wskazanie | Rekomendacje Prezesa ADTM/AOTMI |
|--|---|--|
| | | <p>Analiza ekonomiczna przeprowadzona została techniką minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania FIAsp post w miejsce IAsp (wielokrotne wstrzyknięcia dzienne - MDI) i FIAsp w miejsce IAsp (ciągły podskórny wlew insuliny - CSII), zaś użyteczności kosztów (CUA) dla porównania FIAsp pre vs IAsp (MDI). Wyniki CMA wskazują, że stosowanie FIAsp po posiłku oraz FIAsp w pompie insulinowej w miejsce IAsp jest [...] z perspektywy płatnika. W przypadku CUA oszacowany ICUR wskazuje na [...] stosowaną przed posiłkiem względem komparatora zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej.</p> <p>Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [...] wydatków płatnika publicznego o ok [...] oraz [...] wydatków w perspektywie wspólnej o ok [...] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.</p> <p>Należy jednak podkreślić, że tańszy koszt stosowania FIAsp po stronie płatnika wynika wyłącznie z różnicy w poziomach odpłatności (FIAsp - 30% vs IAsp - ryczałt).</p> |
| <p>Rekomendacja nr 36/2019 z dnia 16 maja 2019 r</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2019 z dnia 13 maja 2019 roku</p> | <p>Ozempic® (semaglutidum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy o raz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA_{1c} ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA)</p> | <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, ale pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka lub obniżenia ceny zbytu netto.</p> <p>Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej technologii oparto na badaniu RCT (badanie SUSTAIN 4), porównującym stosowanie semaglutynu (SEM) w dawce 0,5 mg i 1 mg z insuliną glargine (GLA) w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, którzy wcześniej nie byli leczeni insuliną i którzy 90 dni przed badaniem przesiewowym przyjmowali stałą dawkę metforminy w monoterapii lub w połączeniu z pochodnymi sulfonilomocznika. Zgodnie z wynikami badania odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść SEM w porównaniu z GLA w zakresie, m.in.: redukcji poziomu HbA_{1c}, redukcji skoków glikemii po posiłku, redukcji masy ciała, redukcji skurczowego ciśnienia krwi, redukcji markerów ryzyka sercowo-naczyniowego, redukcji poziomu cholesterolu całkowitego, redukcji poziomu cholesterolu LDL. Analiza bezpieczeństwa wykazała szereg zdarzeń niepożądanych, przede wszystkim dotyczących układu pokarmowego, które wystąpiły częściej w grupach semaglutynu w porównaniu do insuliny glargine. Należy jednak podkreślić, że w porównaniu z insuliną glargine, semaglutyn rzadziej powodował ciężką lub potwierdzoną stężeniem glukozy we krwi hipoglikemię.</p> <p>Inkrementalny wpływ na budżet płatnika pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianego leku jest znaczący i sięga kilkudziesięciu milionów w zależności od roku analizy. Jednocześnie</p> |

| Nr i data wydania | Leki wskazanie | Rekomendacje Prezesa ADTM/ADTMiT |
|---|---|---|
| | | oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji. |
| <p>Rekomendacja nr 29/2019 z dnia 30 kwietnia 2019 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 roku</p> | <p>Forsiga® (dapagliflozyna) we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA_{1c} ≥8%</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forsiga® (dapagliflozyna) we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA_{1c} ≥8%, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści zdrowotne dla pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA_{1c} ≥8% stosujących dapagliflozynę.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie dapagliflozyny (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w miejsce insuliny bazowej (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w wariantcie bez uwzględnienia RSS generuje wyższe koszty dla płatnika publicznego.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenia budżetu płatnika publicznego, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji, tym samym zalecane jest pogłębienie przedstawionej propozycji wnioskodawcy w zakresie instrumentu dzielenia ryzyka.</p> |
| <p>Rekomendacja nr 27/2019 z dnia 30 kwietnia 2019 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 roku</p> | <p>Ryzodeg® (insulinum degludecum+insulinum aspartum) we wskazaniach: 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 miesięcy i z HbA_{1c} ≥8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, cukrzyca o</p> | <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoeconomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, ale pod warunkiem obniżenia ceny leku.</p> <p>Wyniki badania potwierdziły, że Ryzodeg® (IDegAsp) nie jest gorszy niż komparatory (insuliny Detemir+Aspart w cukrzycy typu 1 oraz w cukrzycy typu 2: insuliny BIAspart, z lub bez doustnych leków przeciwcukrzycowych) lub insuliny Glargine+Aspart z lub bez doustnych leków przeciwcukrzycowych w zakresie redukcji poziomu HbA_{1c}.</p> |

| Nr i data wydania | Leki wskazanie | Rekomendacje Prezesa ADTM/ADTMIT |
|---|--|--|
| | znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO) | |
| <p>Rekomendacja nr 127/2018 z dnia 15 grudnia 2018 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 129/2018 z dnia 10 grudnia 2018 r.</p> | <p>Inwokana[®] (kanaglifozyna), leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z nie wystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny</p> | <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p> <p>Analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu oparto na czterech badaniach klinicznych: CANTATA-SU, CANTATA-D2, CANTATA-MSU, Russel-Jones 2009. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa została uzupełniona o wyniki z badań CANVAS i CANVAS-R. Wyniki porównania pośredniego terapii trójlekowej KAN+MET+SU vs insulina (GLARGINE) + MET+SU (analiza zbieżnych punktów końcowych z badań CANTATA-MSU i Russel-Jones 2009) wskazują na podobną efektywność w zakresie zmiany stężenia HbA_{1c}, częstości hipoglikemii i działań niepożądanych (także zakażeń układu moczowego) po 26 tygodniach leczenia.</p> <p>Inkrementalny wpływ na budżet płatnika pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianego leku jest znaczący i sięga kilkudziesięciu milionów w zależności od roku analizy. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji i udziałów w rynku.</p> |
| <p>Rekomendacja nr 60/2017 z dnia 16 października 2017 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2017 i 101/2017 z dnia 16 października 2017 r.</p> | <p>Vipidia[®] (alogliptyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy (metforminą lub pochodną sulfonilomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a stosowanie ich w skojarzeniu jest przeciwwskazane</p> | <p>Prezes Agencji, przeanalizował stanowisko Rady Przejrzystości, jakość dostępnych dowodów naukowych oraz wiarygodność porównań i wyników przeprowadzonych analiz, uważa objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego za zasadne.</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w porównaniu z insuliną NPH stosowanych w terapiach skojarzonych wskazała na brak istotności statystycznej różnic w kontroli glikemii porównania przeprowadzonego techniką Mixed Treatment Comparison (MTC) w zakresie ocenianych punktów końcowych: średniej zmiany poziomu hemoglobiny glikowanej względem wartości wyjściowych i odsetka pacjentów, u których wystąpiła redukcja jej poziomu, zdarzeń niepożądanych ogółem i hipoglikemii.</p> <p>Ocena wpływu na budżet wskazuje, że uwzględniając zaproponowany instrument dzielenia ryzyka wydatki z perspektywy płatnika publicznego ulegną zmniejszeniu, jednak z perspektywy wspólnej wzrosną. Należy więc rozumieć, że część wydatków płatnika została przezucona na pacjenta.</p> |

| Nr i data wydania | Leki wskazanie | Rekomendacje Prezesa ADTM/AOTMI |
|---|---|---|
| <p>Rekomendacja nr 53/2017 z dnia 11 września 2017 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2017 z dnia 11 września 2017 r.</p> | <p>Victoza® (liraglutyd), leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA_{1c} ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m²</p> | <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem uwzględnienia uwag odnoszących się do okresu, po którym nastąpi ocena skuteczności terapii zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi w tym zakresie.</p> |
| <p>Rekomendacja nr 54/2017 z dnia 19 września 2017 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2017 z dnia 11 września 2017 r.</p> | <p>Trulicity® (dulaglutyd), leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA_{1c} ≥ 8% oraz BMI ≥ 35 kg/m²</p> | <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem uwzględnienia uwag odnoszących się do:</p> <p>wprowadzenia kryteriów niezbędnych do wykazania skuteczności leczenia warunkującej jego dalszą refundację (np. redukcja HbA_{1c} o 1 punkt procentowy z równoczesnym obniżeniem masy ciała o co najmniej 3% po 6 miesiącach leczenia);</p> <p>konieczności jasnego zdefiniowania pojęcia nieskuteczności wcześniejszego leczenia w odniesieniu do poziomu HbA_{1c} (np. potwierdzona co najmniej w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy), warunkującej możliwość zastosowania dulaglutylu.</p> |
| <p>Rekomendacja nr 27/2017 z dnia 5 maja 2017 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2017 z dnia 4 maja 2017 r.</p> | <p>Jardiance® (empagliflozyna), leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych)</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance®, empagliflozium, tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabletek, EAN 5909991138509, we wskazaniu: leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych), w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanego za odpłatnością w wysokości 30%, pod warunkiem obniżenia jego ceny, do spełniającej warunki ustawy o refundacji w zakresie tego poziomu odpłatności.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p> |

| Nr i data wydania | Leki wskazanie | Rekomendacje Prezesa ADTM/AOTMI |
|--|--|--|
| <p>Rekomendacja nr 65/2016 z dnia 18 października 2016 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2016 z dnia 17 października 2016 r.</p> | <p>Tresiba® Penfill®, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill® po 3 ml; Tresiba® FlexTouch®, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml; Tresiba® FlexTouch®, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, we wskazaniu:</p> <p>- leczenie cukrzycy u dorosłych</p> | <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Tresiba® Penfill®, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill® po 3 ml, EAN 5909991107833; Tresiba® FlexTouch®, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml, EAN 5909991107857; Tresiba® FlexTouch®, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, EAN 5909991107864, we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje natomiast objęcie refundacją ww. produktu leczniczego w leczeniu cukrzycy typu 1 u dorosłych, zaś w cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA_{1c} ≥8% oraz u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi na wracającym i epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycą o znanej przyczynie, w ramach istniejącej grupy limitowej (14.3 Hormony trzustki- długo działające preparaty insuliny), pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej poziomu dostępnych w Polsce długodziałających analogów insuliny (glargine i detemir), do wydawania pacjentom za odpłatnością 30%.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, po zapoznaniu się z dostępnymi dowodami naukowymi i wynikami analiz farmakoekonomicznych, stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne po spełnieniu wyżej określonych warunków.</p> <p>Postać farmaceutyczna oraz dawkowanie wnioskowanego produktu (insulina degludec, jako insulina bazowa przeznaczona jest do podskórnego podawania raz na dobę) są korzystne dla pacjenta, a objęcie leku refundacją poszerza zakres opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w leczeniu cukrzycy. Jednak wyniki dla wielu punktów końcowych w przedstawionej analizie klinicznej nie wykazywały różnic istotnych statystycznie pomiędzy insuliną degludec a komparatorami (insuliną detemir i insuliną glargine, zarówno w cukrzycy typu 1, jak i 2.), a tym samym wątpliwe jest uzyskanie przez pacjenta dodatkowych korzyści zdrowotnych. Kluczowe istotne znaczenie dla pacjenta mają natomiast wyniki dotyczące obniżenia występowania epizodów hipoglikemii, przy czym w tym zakresie wyniki także były niejednoznaczne (wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść, jak i niekorzyść wnioskowanej interwencji). Odsetek ciężkich hipoglikemii był niższy w grupie IDeg. W odniesieniu do cukrzycy typu 1. i 2. analiza wykazała przewagę ocenianej technologii w porównaniu z insuliną glargine w poprawie jakości życia pacjentów.</p> |

| Nr i data wydania | Leki wskazanie | Rekomendacje Prezesa ADTM/AOTMiT |
|---|--|--|
| <p>Rekomendacja nr 60/2016 z 29 września 2016 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2016 z dnia 26 września 2016 r.</p> | <p>Abasaglar[®] (insulina glargine) 100j./ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 10 wkładów po 3 ml we wskazaniu:</p> <p>- cukrzyca typu 2</p> | <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Abasaglar[®] (insulina glargine) w całym zakresie za rejestrowanych wskazań.</p> <p>Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że poszerzenie wskazań refundacyjnych dla wnioskowanej interwencji byłoby nie właściwe. Analogiczny wniosek dotyczący rozszerzenia refundacji insuliny glargine (produkt leczniczy Lantus[®]) na całą populację pacjentów z cukrzycą typu 2 był przedmiotem oceny Agencji w 2014 roku, otrzymując negatywne stanowisko Rady Przejrzystości i negatywną rekomendację Prezesa Agencji. Dane przedstawione przez wnioskodawcę nie są wystarczające by uzasadniona była zmiana decyzji dotycząca rozszerzenia wskazań refundacyjnych insuliny glargine.</p> <p>Wytyczne kliniczne wskazują, że insuliny z grupy długo działających analogów insuliny (ang. long acting analogues, LAA) mają podobną skuteczność jak insuliny NPH (ang. neutral protamine hagedom, insulina bazalna o pośrednim i długim czasie działania). Wartość dodana wynika przede wszystkim z rzadszych iniekcji, co jest szczególnie ważne w przypadku pacjentów mających problemy z samodzielną iniekcją insuliny oraz ze zmniejszenia ryzyka występowania epizodów hipoglikemii. Pomimo dużej liczby badań, dowody na skuteczność insuliny glargine (IG) są umiarkowanej jakości. Dla wielu punktów końcowych wyniki metaanaliz odnoszące się do skuteczności nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, a wyniki cząstkowe poszczególnych badań wskazywały czasem na odmienny kierunek zależności pomiędzy porównywanymi terapiami.</p> <p>Większość porównań wskazała na efektywność kosztową schematów zawierających Abasaglar[®]. Interpretując wyniki należy pamiętać o niewielkiej ilości dowodów naukowych wskazujących na wyższość ocenianej interwencji nad komparatorami, która jest podstawą do przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów.</p> |
| <p>Rekomendacja nr 29/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r.</p> | <p>Komboglyze[®], Saksagliptyna+Metforminy chlorowodorek, 2,5 mg + 1000 mg, 60 tabletek powlekanych oraz Komboglyze[®], Saksagliptyna+Metforminy chlorowodorek, 2,5 mg + 850 mg, 60 tabletek powlekanych we wskazaniach:</p> | <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Komboglyze[®] w analizowanych wskazaniach.</p> <p>Na podstawie stanowiska Rady Przejrzystości brak jest dowodów naukowych dobrej jakości, które wskazywałyby na istotny klinicznie wpływ wnioskowanej technologii na pierwszorzędowne punkty końcowe w porównaniu do aktualnie refundowanych komparatorów, a ze względu na działanie immunosupresyjne niepewny staje się stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego. Wnioskodawca w analizach wykazał statystycznie istotną skuteczność wnioskowanej technologii w odniesieniu do zmian masy ciała, jednakże wynik ten nie stanowi zmiany o znaczeniu istotnym klinicznie.</p> |

| Nr i data wydania | Leki i wskazanie | Rekomendacje Prezesa ADTM/ADTMiT |
|---|--|---|
| | <p>w dwulekowej terapii doustnej (kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach);</p> <p>w trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach)</p> | <p>Zarówno opłacalność terapii wykazana w 40-letnim horyzoncie czasowym może nie mieć potwierdzenia w rzeczywistości płatnika publicznego z uwagi na ograniczenia modelu, jak i oszacowania wpływu na budżet płatnika przy proponowanych rozwiązaniach finansowych i efekcie zdrowotnym generowanym przez ocenianą terapię nie wskazują na zasadność refundacji Komboglyze® ze środków publicznych.</p> |
| <p>Rekomendacja nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r.</p> | <p>Fonxiga® (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych; kod EAN 5909990975884, we wskazaniu: Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat: W trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią</p> | <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że brak skuteczności dapagliflozyny w omawianym wskazaniu w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych (tj. śmiertelność, występowanie powikłań sercowo-naczyniowych) i ograniczona skuteczność terapii w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych (tj. poziom hemoglobiny glikowanej, poziom glikemii, zmiana masa ciała pacjentów) nie uzasadniają prognozowanego wpływu na budżet płatnika publicznego, z którym wiązałyby się refundacja wnioskowanej technologii. Za powyższym przemawia również fakt, że jedyne badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika do chwili obecnej nie zostało opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych w postaci pełnotekstowej, przez co</p> |

| Nr i data wydania | Leki wskazanie | Rekomendacje Prezesa ADTM/ADTMiT |
|---|--|---|
| | <p>skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA_{1c} ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m²;</p> <p>W skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA_{1c} ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m².</p> | wnioskowanie o efektywności klinicznej terapii na jego podstawie ma ograniczoną wiarygodność. |
| <p>Rekomendacja nr 245/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 344/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</p> | <p>Trajenta® (linagliptyna) (EAN: 5909990896141) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii</p> | <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Trajenta® w analizowanym wskazaniu. Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, iż odnalezione dowody naukowe nie wskazują na przewagę linagliptyny lub przewaga ta jest niewielka nad dotychczas stosowanymi terapiami. Linagliptyna jest lekiem z grupy DPP-4 (inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4), stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 i o zbliżonej do nich skuteczności.</p> <p>Bardzo wysokie koszty terapii nie są uzasadnione istotną korzyścią kliniczną dla pacjenta. Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający.</p> |

| Nr i data wydania | Leki wskazanie | Rekomendacje Prezesa ADTM/ADTMIT |
|---|---|---|
| <p>Rekomendacja nr 215/2014 z dnia 15 września 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 268/2014 z dnia 15 września 2014 r.</p> | <p>Levemir[®], Penfill[®], 5x3 ml, EAN 5909990005741 we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2</p> | <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Levemir[®], Penfill[®], 5x3 ml, EAN 5909990005741 we wskazaniu cukrzyca typu 2. Prezes Agencji rekomenduje kontynuację refundowania wnioskowanej interwencji w leczeniu cukrzycy typu 2, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64).</p> |
| <p>Rekomendacja nr 211/2014 z dnia 8 września 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 262/2014 z dnia 8 września 2014 r.</p> | <p>Invokana[®], kanaglifozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana[®], kanaglifozyna, tabl. powł., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168; we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanaglifozyna może być zastosowana:</p> <p>1. w dwulekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA_{1c} ≥ 8% oraz z BMI ≥ 35 kg/m²;</p> <p>2. w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym</p> | <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Invokana[®], kanaglifozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana[®], kanaglifozyna, tabl. powł., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168; we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanaglifozyna może być zastosowana:</p> <p>1. w dwulekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą, jeśli mono terapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA_{1c} ≥ 8% oraz z BMI ≥ 35 kg/m²;</p> <p>2. w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA_{1c} ≥ 8% oraz z BMI ≥ 35 kg/m².</p> |

| Nr i data wydania | Leki wskazanie | Rekomendacje Prezesa ADTM/ADTMI |
|---|--|--|
| | poziomem $HbA_{1c} \geq 8\%$ oraz z $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$. | |
| Rekomendacja nr 212/2014 z dnia 8 września 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 264/2014 i 265/2014 z dnia 8 września 2014 r. | Lantus [®] (insulina glargine) (EAN: 5909990617555, 5909990895717) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 | <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus[®] (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555 oraz Lantus[®] (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717, we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. Rada proponuje utrzymanie dotychczasowych wskazań do finansowania leku. Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości.</p> <p>Zgodnie z opinią eksperta klinicznego refundacja wnioskowanej technologii mogłaby zwielokrotnić obciążenie budżetu przeznaczanego na ochronę zdrowia, ze względu na fakt że większość chorych na cukrzycę typu 2 leczonych dotychczas z powodzeniem insuliną NPH i nie tylko, byłaby przekierowywana na leczenie insuliną glargine (Lantus[®]). Ponadto w wielu przypadkach insulinoterapię cukrzycy typu 2 rozpoczynano by również od stosowania tego preparatu.</p> |
| Rekomendacja nr 210/2014 z dnia 1 września 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 261/2014 z dnia 1 września 2014 r. | Ristaben [®] (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., EAN 5901549324730, we wskazaniach: 1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu $HbA_{1c} > 7\%$ ($> 8\%$ w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$ lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym | Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ristaben [®] (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., EAN 5901549324730, we wskazaniach: 1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu $HbA_{1c} > 7\%$ ($> 8\%$ w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$ lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych; 2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu $HbA_{1c} > 7\%$ ($> 8\%$ w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat) |

| Nr i data wydania | Leki wskazanie | Rekomendacje Prezesa ADTM/ADTMiT |
|---|--|---|
| | <p>w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA_{1c} >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p> | |
| <p>Rekomendacja nr 209/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 260/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p> | <p>Ristfor® (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56 tabl., EAN 5901549324532; we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA_{1c}>7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ristfor® (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56 tabl., EAN 5901549324532; we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA_{1c} >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA_{1c} >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p> |

| Nr i data wydania | Leki wskazanie | Rekomendacje Prezesa ADTM/ADTMiT |
|---|---|--|
| | <p>ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA_{1c} >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p> | |
| <p>Rekomendacja nr 208/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 259/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p> | <p>Janumet[®] (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56tabl., EAN 5909990929771 we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA_{1c} >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Janumet[®] (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56tabl., EAN 5909990929771 we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA_{1c} >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA_{1c} >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p> |

| Nr i data wydania | Leki i wskazanie | Rekomendacje Prezesa ADTM/ADTMiT |
|---|--|---|
| | <p>ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA_{1c} >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p> | |
| <p>Rekomendacja nr 176/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 225/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</p> | <p>Januvia[®] (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2</p> | <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Januvia[®] (sitagliptyna) (kod EAN: 5909990055920) we wskazaniu:</p> <p>leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA_{1c} >7% (>8% w przypadku chorych w wieku >70 lat z wieloletnią cukrzycą >20 lat) oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA_{1c} > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat);</p> <p>w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom za 30% odpłatnością.</p> |
| <p>Rekomendacja nr 175/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr</p> | <p>Onglyza[®] (saksagliptyna), tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Onglyza[®] (saksagliptyna), tabl. powl., 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990729357, jako składnika dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <p>metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;</p> |

| Nr i data wydania | Leki wskazanie | Rekomendacje Prezesa ADTM/AOTMiT |
|--|---|---|
| 224/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. | | <p>po pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe;</p> <p>lub jako składnika trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <p>metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;</p> <p>w ramach nowej, wspólnej dla inhibitorów DPP-4, grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.</p> |
| <p>Rekomendacja nr 108/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.</p> | <p>Bydureon® (eksenatyd), 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1 strzykawka), EAN 5909990893584 w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA_{1c} ≥ 8% oraz BMI ≥ 35 kg/m²</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Bydureon® (eksenatyd), 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1 strzykawka), EAN 5909990893584 w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA_{1c} ≥ 8% oraz BMI ≥ 35 kg/m².</p> |
| <p>Rekomendacja Prezesa ADTM nr 162/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 240/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</p> | <p>Eucreas® (wildagliptyna+metforminy chlorowodorek) tabletki, 50 mg+1000 mg, 60 tabl.; Eucreas®, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+850 mg, 60 tabl. we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2: w leczeniu dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii,</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Eucreas®, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+1000 mg, 60 tabl.; Eucreas®, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+850 mg, 60 tabl. we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trójlekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika.</p> |

| Nr i data wydania | Leki i wskazanie | Rekomendacje Prezesa ADTM/ADTMiT |
|--|---|---|
| | <p>mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych w/dagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek</p> <p>w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika.</p> | |
| <p>Rekomendacja Prezesa ADTM nr 157/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 233/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.</p> | <p>Galvus® (w/dagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575; Galvus® (w/dagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582 w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2.</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: Galvus® (w/dagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575 oraz Galvus® (w/dagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582, we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2:</p> <p>a) w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z (...);</p> <p>b) w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z (...);</p> <p>w ramach (...), pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.</p> |
| <p>Rekomendacja Prezesa ADTM nr 129/2013 z dnia 23 września 2013 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 201/2013 z dnia</p> | <p>Victoza® (liaglutide) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza® (liaglutyd) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA_{1c} $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m², w ramach odrębnej grupy limitowej.</p> |

| Nr i data wydania | Leki wskazanie | Rekomendacje Prezesa ADTM/ADTMI |
|--|--|--|
| 23 września 2013 r. | poziomem HbA _{1c} $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m ² . | |
| Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. | Forxiga®, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. | Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga®, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884 w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. |
| Rekomendacja Prezesa ADTM nr 92/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 146/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. | Levemir® (insulinum detemium); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkt. x 3 ml, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA _{1c} $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie. | Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levemir® (insulinum detemium); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkt. x 3 ml; EAN 5909990005741, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA _{1c} $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie. |
| Rekomendacja Prezesa ADTM nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2013 z dnia 18 marca 2013 r. | Lantus® (insulina glargine) we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA _{1c} $\geq 8\%$ i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz | Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus® (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml: 5 wkładów do wstrzykiwaczy OptiPen/Click® Star po 3 ml (kod EAN 5909990895717) oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar® po 3 ml (kod EAN 5909990617555), we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA _{1c} $\geq 8\%$ i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat. |

| Nr i data wydania | Leki wskazanie | Rekomendacje Prezesa ADTM/ADTMI |
|---|--|--|
| | leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat | |
| Stanowisko RK nr 21/2012 z dnia 12 marca 2012 r. | Linagliptin (Trajenta®) we wskazaniami: leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów (monoterapia i terapia skojarzona) | Rada uznaje za niezasadne zakwalifikowanie terapii produktem leczniczym Trajenta® (linagliptin) 5 mg, tabletki powlekane, 30 tabletek powlekanych we wskazaniami: „Leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w: w monoterapii, u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina (MET) jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek, w terapii skojarzonej z MET, kiedy stosowanie wyłącznie MET w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, w terapii skojarzonej z sulfonylomocznikiem i MET, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii”, jako świadczenia finansowanego ze środków publicznych. |
| Stanowisko RK nr 48/14/2010 i 49/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r. | Sitagliptin (Januvia® i Xelevia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczą do odpowiedniej kontroli glikemii | Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego preparatu Januvia® i Xelevia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%. |
| Stanowisko RK nr 47/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r. | Eucreas® (vildagliptin/metformin hydrochloride) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek | Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Eucreas® (vildagliptin / metformin hydrochloride) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych vildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, z odpłatnością 50%. |

| Nr i data wydania | Leki wskazanie | Rekomendacje Prezesa ADTM/ADTMiT |
|---|---|---|
| | metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą | |
| Stanowisko RK nr 24/9/2010 z dnia 12 kwietnia 2010 r. | Wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2 | Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2 jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych z 50% odpłatnością. |
| Stanowisko RK nr 23/8/2010 z dnia 29 marca 2010 r. | Saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2 | Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością. |
| Stanowisko RK nr 20/6/2010 z dnia 15 marca 2010r. | Liraglutidum (Victoza®) w leczeniu cukrzycy typu 2 | Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku liraglutyd (Victoza®), roztwór do wstrzykiwań, 6mg/ml, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością. |
| Stanowisko RK nr 11/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r. | Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2 | Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością. |
| Stanowisko RK nr 32/10/2009 z dnia 11 maja 2009 r. | Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2 | Rada Konsultacyjna rekomenduje nie finansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych. |
| Stanowisko RK nr 11/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r. | Sitagliptyna (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2 | Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sitagliptyny (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych. |
| Stanowisko RK nr 71/19/2008 z | Insulina glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2 | Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: |

| Nr i data wydania | Leki wskazanie | Rekomendacje Prezesa ADTM/AOTMiT |
|--|--|--|
| dnia 8 grudnia 2008 r. | | zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych, zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania. |
| Stanowisko RK nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. | Insulina detemir (Levemir® Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2 | Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny detemir (Levemir® Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych, zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania. |
| Stanowisko RK nr 69/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. | Insulina glulizynowa (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2 | Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glulizynowej (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych; zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania. |
| Uchwała RK nr 30/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008r. | Rosiglitazon (Avandia®) w leczeniu cukrzycy typu 2 | Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia nieumieszczanie rosiglitazonu (Avandia®) na liście leków refundowanych w leczeniu cukrzycy typu 2. |

[...] fragment zaczerpnięty

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla insuliny degludec w leczeniu cukrzycy typu 1 i typu 2. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia - <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada - <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia - <https://www.fhi.no/en/>.

Tab. 25. Rekomendacje refundacyjne dla insuliny degludec w leczeniu cukrzycy typu 1 i typu 2.

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|--------------------------|--|--|
| NICE | - | Nie odnaleziono rekomendacji. |
| SMC 2015 ³⁹ | Cukrzyca u młodzieży i dzieci w wieku od 1 roku życia | Negatywna rekomendacja SMC ze względu na brak złożenia wymaganych dokumentów. |
| SMC 2016 ⁴⁰ | Cukrzyca u dorosłych | Insulina degludec (Tresiba®) została zaakceptowana do stosowania. |
| AWMSG 2016 ⁴¹ | Cukrzyca u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 1 roku życia | Insulina degludec (Tresiba®) jest rekomendowana w leczeniu cukrzycy u dorosłych pacjentów. Insulina degludec (Tresiba®) nie jest rekomendowana w leczeniu cukrzycy u młodzieży i dzieci w wieku od 1 roku życia z uwagi na brak złożenia dokumentacji dla tej populacji chorych. |
| NCPE 2015 ⁴² | Cukrzyca u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 1 roku życia | Insulina degludec (Tresiba®) nie jest rekomendowana w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 1 roku życia. Wg |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|--|---|--|
| | | NCPE insulina degludec nie jest kosztowo efektywna w porównaniu z insuliną glargine w leczeniu cukrzycy. W grudniu 2015 r. HSE (<i>Health Service Executive</i>) zatwierdził refundację insuliny degludec (Tresiba®) po negocjacjach cenowych. |
| HAS 2014 ³³ | Cukrzyca u dorosłych | HAS rekomenduje umieszczenie na liście leków refundowanych leku Tresiba® (insulina degludec). |
| HAS 2017 ³⁴ | Cukrzyca u dorosłych | Pozytywna rekomendacja dla kolejnej prezentacji leku Tresiba® (200U/ml). |
| HAS 2018 ³⁵ | Cukrzyca u młodzieży i dzieci od 1 roku życia | HAS wydał pozytywną opinię dotyczącą rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla leku Tresiba® (insulina degludec). |
| HAS 2019 ³⁶ | Cukrzyca u dorosłych z wysokim ryzykiem hipoglikemii* | Tresiba® (insulina degludec) może być stosowana u dorosłych chorych z wysokim ryzykiem hipoglikemii*. |
| ZN 2013 ³⁷ | Cukrzyca u dorosłych | ZN rekomenduje włączenie insuliny degludec (Tresiba®) na listę do grupy razem z insuliną detemir i insuliną glargine. |
| G-BA 2014 ³⁸ | Cukrzyca u dorosłych | Insulina degludec została zatwierdzona u dorosłych z cukrzycą. |
| G-BA 2015 ³⁹ | Cukrzyca u młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia | Insulina degludec została zatwierdzona w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci od 1 roku życia. |
| G-BA 2019 ⁴⁰ | Cukrzyca typu 2 u dorosłych** | Insulina degludec została zatwierdzona u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2**. |
| IQWiG | - | Nie odnaleziono rekomendacji. |
| Australian Government Department of Health | - | Nie odnaleziono rekomendacji. |
| PBAC 2013 ⁴¹ | Cukrzyca typu 1 i 2 | PBAC odrzuć wniosek o umieszczenie insuliny degludec w wykazie leków refundowanych ze względu na brak wystarczającego uzasadnienia lepszego profilu bezpieczeństwa w porównaniu z insuliną glargine, i w związku z tym niepewnością dotyczącą opłacalności kosztowej. |
| PHARMAC | - | Nie odnaleziono rekomendacji. |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|--------------------------|--------------------------|--|
| CADTH 2017 ²² | Cukrzyca u dorosłych | CADTH rekomenduje refundację insuliny degludec w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą w celu poprawy kontroli glikemii. |
| TLV 2013 ²³ | Cukrzyca typu 1 i typu 2 | Produkt Tresiba® (insulina degludec) powinien być finansowany dla pacjentów z cukrzycą typu 1 i dla pacjentów z cukrzycą typu 2, u których inna insulinoterapia nie jest wystarczająca do osiągnięcia celów leczenia z powodu hipoglikemii. |
| FHI 2015 ²⁴ | Cukrzyca typu 1 | Norweska Agencja Leków stwierdziła, że insulina degludec (Tresiba®) nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wpisania na listę refundacyjną w leczeniu cukrzycy typu 1. |
| FHI 2016 ²⁵ | Cukrzyca typu 1 | Norweska Agencja Leków zatwierdziła zwrot kosztów dla insuliny degludec (Tresiba®). |
| FHI 2019 ²⁶ | Cukrzyca typu 2 | Tresiba® (insulina degludec) nie została zatwierdzona w leczeniu cukrzycy typu 2. [^] |

TLV - *Tandvårds Läkemedelsförmånsverket* (Szwecja); *Komisja uważa, że preparat Tresiba® zapewnia niewielką poprawę korzyści w zakresie tolerancji w porównaniu z insuliną glargine u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 lub typu 2, u których występuje wysokie ryzyko hipoglikemii; **zmiana brzmienia wskazania refundacyjnego; ^ponowna ocena dokumentów; Norweska Agencja Leków wskazuje na niepewny efekt kliniczny insuliny degludec na podstawie dostarczonej dokumentacji; leczenie chorych z cukrzycą typu 2 insuliną degludec w porównaniu z insuliną NPH nie spełnia wymagań dotyczących opłacalności.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Obecnie w Polsce w wykazie leków refundowanych znajduje się siedem grup limitowych obejmujących leki stosowane w leczeniu cukrzycy ⁷⁷:

- 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej,
- 14.3, Hormony trzustki - długo działające analogi insuliny,
- 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina,
- 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika,
- 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza,
- 85.0, Hormony trzustki - glukagon,
- 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny,
- 252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1.

Insulina degludec (Tresiba®) jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w następującym wskazaniu:

Cukrzyca typu 1 u dorosłych; Cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).⁷⁷

Ponadto, zarejestrowane w Polsce (ale nierefundowane) są leki z grupy agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd, eksenatyd), inhibitory DPP-4 (preparaty sitagliptyny, witaldiglutyny, saksagliptyny oraz linagliptyny), glinidów (pochodnych metyglinidu i fenyloalaniny) - repaglinid oraz pochodna sulfonilomocznika - gliwikidon. W 2010 roku wycofano z rynku w Europie rosiglitazon - lek będący przedstawicielem glitazonów (pochodne tiazolidynodionu).⁸¹ Obecnie w Polsce dostępny jest (ale nierefundowany) jedyny przedstawiciel pochodnych tiazolidynidionu - pioglitazon.

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu cukrzycy wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w aneksie 7.1.

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.⁷⁶

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.”

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Insulina degludec (Tresiba®) jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w następującym wskazaniu:

*Cukrzyca typu 1 u dorosłych; Cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).*⁷⁷

Wnioskowane jest rozszerzenie istniejącego wskazania refundacyjnego dla preparatów Tresiba® (insulina degludec) do:

Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

Wnioskowane jest zatem rozszerzenie istniejącego wskazania refundacyjnego o populację:

- **młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1;**
- **młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8%;**
- **młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.**

Należy zaznaczyć, że populacja młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 stanowi populację dodatkową, gdyż według *International Diabetes Federation* w populacjach pochodzenia europejskiego prawie wszystkie dzieci i młodzież z cukrzycą mają cukrzycę typu 1.³³

W Polsce w leczeniu cukrzycy refundowane są następujące leki przeciwcukrzycowe:

- metformina,
- pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd),
- inhibitory alfa glukozydazy (akarboza),
- glukagon,
- inhibitory SGLT-2 (florzyny: empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna),
- agonści receptora GLP-1 podawani podskórnie (semaglutyd, dulaglutyd),
- długodziałające analogi insuliny (insulina degludec, degludec + aspart, detemir, glargine),
- pozostałe insuliny (szybkodziałające analogi insuliny: insulina aspart, insulina glulisinum, insulina lispro).

Tab. 26. Substancje czynne refundowane w Polsce (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia¹⁷⁾).

| Substancja czynna | Wskazanie | Odpłatność chorego |
|----------------------------------|--|--------------------|
| Inhibitory alfa glukozydazy | | |
| Akarboza | Cukrzyca | 30% |
| Metformina | Cukrzyca | Ryczałt |
| Pochodne sulfonilomocznika | | |
| Gliklazyd | Cukrzyca | Ryczałt |
| Glimepiryd | Cukrzyca | Ryczałt |
| Glipizyd | Cukrzyca | Ryczałt |
| Glukagon | Cukrzyca | Ryczałt |
| Długodziałające analogi insuliny | | |
| Insulina degludec | Cukrzyca typu 1 u dorosłych ; Cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO) | 30% |
| Insulina degludec + aspart | 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 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO) | 30% |
| Insulina detemir | 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 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO) | 30% |
| Insulina glargine | Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia ; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od | 30% |

| Substancja czynna | Wskazanie | Odpłatność chorego |
|--|--|--------------------|
| | co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy 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)* | |
| Pozostałe insuliny | Cukrzyca | Ryczałt |
| Inhibitory SGLT-2 | | |
| Empagliflozyna | Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość | 30% |
| Kanagliflozyna | | 30% |
| Dapagliflozyna | | 30% |
| Agoniści receptora GLP-1 podawani podskórnie | | |
| Dulaglutyd | Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 35 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu | 30% |
| Semaglutyd | | 30% |

* wskazanie dla produktów Lantus® i Abasaglar® (wskazanie dla preparatu Toujeo® obejmuje jedynie populację chorych dorosłych).

Glukagon zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego wskazany jest w leczeniu ciężkiej hipoglikemii, która może wystąpić u dzieci i dorosłych z cukrzycą, stosujących insulinę,⁷⁹ a więc **nie będzie stanowił komparatora dla insuliny degludec.**

Cukrzyca typu 1

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 r.⁴³ chorzy z cukrzycą typu 1 bezwzględnie wymagają leczenia insuliną, a więc **insulinoterapia jest jedynym sposobem leczenia u tych chorych.** Dzieci z cukrzycą typu 1 powinny być leczone metodą intensywniej insulinoaterapii. Metoda insulinoaterapii powinna być dostosowana do indywidualnych potrzeb pacjenta i zaakceptowana przez chorego oraz jego opiekunów. Metodą z wyboru jest funkcjonalna intensywna insulinoaterapia prowadzona jako: ciągły podskórny wlew insuliny za pomocą osobistej pompy insulinowej (CSII) lub wielokrotne wstrzyknięcia insuliny. Zgodnie z ogólnymi zaleceniami PTD dotyczącymi insulinoaterapii, algorytmy wielokrotnych wstrzyknięć obejmują: insulinę krótko działającą lub analog

szybkodziałający przed posiłkami; oraz insulinę o przedłużonym działaniu izofanową (NPH) lub długodziałający analog insuliny w celu zapewnienia stałego, podstawowego stężenia insuliny przed snem i/lub w godzinach porannych. Jednocześnie, zalecenia PTD wskazują, że u chorych z cukrzycą typu 1 preferowane są analogi insuliny ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii. Tym samym mieszanki insulinowe nie są wymieniane jako zasadnicza opcja leczenia w cukrzycy typu 1.

Podobnie wg wytycznych NICE 2016⁴³ dotyczących cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży pierwszą linię leczenia stanowi **terapia insulinowa w schemacie basal-bolus**. Zgodnie z wytycznymi ISPAD z 2018 r.⁴⁵ **mieszanki insulinowe nie są zalecane do stosowania w populacji pediatrycznej**.

W związku z powyższym, nie uwzględniono mieszanek insulinowych jako komparatora dla insuliny degludec w populacji młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1.

Zgodnie z wytycznymi i PTD dotyczącymi leczenia dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 wybór analogu insuliny szybkodziałającego i długodziałającego należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta, uwzględniając różnice farmakologiczne pomiędzy preparatami oraz zarejestrowane wskazania. Należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi PTD⁴³ dotyczącymi ogólnych zasad postępowania u chorych na cukrzycę typu 1, **preferowane jest stosowanie analogów insuliny ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii i większy komfort życia**. Zgodnie z wytycznymi ISPAD Z 2018 r.⁴⁵ dotyczącymi leczenia insuliną u dzieci i młodzieży z cukrzycą, stosowanie długodziałających analogów insuliny związane jest z mniejszym ryzykiem hipoglikemii w porównaniu do insuliny NPH, co potwierdzają również inne wytyczne, m. in. ADA z 2020 r.⁴⁶ i CDA z 2018 r.⁴⁷

W związku z powyższym przyjęto, że komparator dla insuliny degludec, będącej długodziałającym analogiem insuliny, **stanowią inne długodziałające analogi insuliny, tj. insulina detemir i insulina glargine**. Preparaty te otrzymały pozytywne rekomendacje AOTMiT i są finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy w ramach grupy limitowej „14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny” we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego w zakresie cukrzycy typu 1 (cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat).

Cukrzyca typu 2

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 r. w leczeniu cukrzycy typu 2 dzieci i młodzieży można stosować jedynie insulinę, metforminę i analogi receptora GLP-1, ze względu na ograniczenia wiekowe wynikające z ChPL.⁴⁸

Mając na uwadze pozycję insulin (w tym insuliny degludec należącej do grupy insulin bazowych) w najnowszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 r.⁴⁸, jako leków, które nie są alternatywą dla leków doustnych i agonistów receptora GLP-1, a wyłącznie kolejnym etapem leczenia (m.in. od etapu 3 w zaleceniach PTD; patrz ogólne zalecenia dotyczące postępowania w cukrzycy typu 2, rozdz. 2.1.7.1), **w niniejszej analizie nie uwzględniono metforminy i analogów receptora GLP-1 jako komparatorów dla insuliny degludec w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2.**

Rozszerzenie istniejącego wskazania refundacyjnego w zakresie cukrzycy typu 2 obejmuje populację:

- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA_{1c} ≥8%
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

W związku, z tym insulina NPH nie stanowi komparatora dla insuliny degludec w analizowanym wskazaniu.

Jako komparatory dla insuliny degludec przyjęto pozostałe długodziałające analogi insuliny finansowane ze środków publicznych w Polsce, tj. insulinę detemir i insulinę glargine.

Podsumowując, jako komparatory dla insuliny degludec w leczeniu cukrzycy typu 1 i typu 2 przyjęto pozostałe długodziałające analogi insuliny: insulina detemir i insulina glargine.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono charakterystyki insuliny detemir i insuliny glargine.

4.2 Charakterystyka komparatorów

W poniższych rozdziałach przedstawiono charakterystyki komparatorów: insuliny glargine i insuliny detemir.

4.2.1 Insulina glargine

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące insuliny glargine. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) dla produktu Lantus[®].³⁰

Tab. 27. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - insulina glargine.

| | |
|--|---|
| Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie | Lantus [®] roztwór do wstrzykiwań Produkt Lantus [®] jest dostępny w opakowaniach zawierających: <ul style="list-style-type: none"> • roztwór w fiolce o pojemności 3 ml (opakowania po 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9 i 10 fiolek) • roztwór w fiolce o pojemności 5 ml (opakowania po 1, 2, 5 i 10 fiolek) • roztwór w fiolce o pojemności 10 ml (opakowania po 1, 2, 5 i 10 fiolek). |
| Kod ATC i nazwa grupy | Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, produkty długo działające. Kod ATC: A10AE04 |
| Substancja czynna | Insulina glargine |

| | |
|--|--|
| Wskazanie | Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych. |
| Dawkowanie | <p>Lantus[®] zawiera insulinę glargine, analog insuliny o przedłużonym czasie działania.</p> <p>Produkt leczniczy Lantus[®] przeznaczony jest do stosowania raz na dobę o dowolnej, ale zawsze o tej samej porze.</p> <p>Dawkowanie (dawkę oraz porę stosowania) należy ustalić indywidualnie. U pacjentów z cukrzycą typu 2 produkt leczniczy można stosować również w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.</p> <p>Moc produktu jest wyrażona w jednostkach. Jednostki te odnoszą się do produktu leczniczego Lantus[®] i nie są tym samym co jednostki międzynarodowe lub jednostki wyrażające moc innych analogów insuliny.</p> <p>Szczegółowe zalecenia dla szczególnych grup pacjentów zostały przedstawione w ChPL.</p> |
| Droga podania | <p>Produkt leczniczy Lantus[®] podaje się podskórnie.</p> <p>Nie należy podawać produktu leczniczego Lantus[®] dożylnie, gdyż przedłużone działanie produktu zależy od podania go do tkanki podskórnej. Dożylne wstrzyknięcie produktu leczniczego Lantus[®] może spowodować wystąpienie ciężkiej hipoglikemii.</p> <p>Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic dotyczących stężenia insuliny lub glukozy w surowicy krwi po wstrzyknięciu produktu podskórnym w powłoki brzuszne, mięsień naramienny lub udo.</p> <p>Kolejne miejsca wstrzyknięcia należy zmieniać w obrębie określonego pola wstrzykiwania produktu.</p> <p>Produktu leczniczego Lantus[®] nie wolno mieszać z innymi produktami insuliny ani rozcieńczać.</p> <p>Mieszanie lub rozcieńczanie może spowodować zmianę profilu działania produktu, ponadto mieszanie insuliny może spowodować wytrącanie się osadu.</p> <p>Szczegółowe zalecenia dotyczące metody podania zostały przedstawione w ChPL.</p> |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | <p>Podstawowe działanie insuliny, także insuliny glargine polega na regulowaniu metabolizmu glukozy.</p> <p>Insulina i jej analogi zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzenie obwodowego zużycia glukozy, szczególnie przez mięśnie szkieletowe i tkankę tłuszczową oraz poprzez hamowanie wytwarzania glukozy w wątrobie.</p> <p>Insulina hamuje lipolizę w komórkach tłuszczowych, hamuje proteolizę i nasila syntezę białek.</p> <p>Szczegółowy mechanizm działania został przedstawiony w ChPL.</p> |

4.2.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny insuliny glargine.

Tab. 28. Status rejestracyjny insuliny glargine.

| | |
|---|---|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 czerwca 2000 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 lutego 2015 Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/00/134/001-007, EU/1/00/134/012-017, EU/1/00/134/030-037 |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych. |
| Status leku sierociego | nie |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania |

4.2.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.2.1.3 Przedawkowanie

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

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

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

4.2.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane opisane w badaniach klinicznych zostały podane według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości występowania (bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 29. Działania niepożądane opisane w badaniach klinicznych dla insuliny glargine.

| Klasyfikacja układów narządów MedDRA | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko |
|---|---------------|---------------------------------|----------------|------------------------------------|------------------|
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | reakcje alergiczne | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | hipoglikemia | | | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | | | | | zaburzenia smaku |
| Zaburzenia oka | | | | zaburzenia widzenia retinopatia | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskónej | | lipohypertrofia | lipodystrofia | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | | | bóle mięśniowe |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | odczyny w miejscu wstrzyknięcia | | obrzęki | |

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Ciężka hipoglikemia, zwłaszcza nawracająca, może prowadzić do ciężkich uszkodzeń neurologicznych. Długotrwała ciężka hipoglikemia może stanowić zagrożenie życia.

U wielu pacjentów objawy podmiotowe i przedmiotowe neuroglikopenii są poprzedzone przez objawy wyrównawcze ze strony układu autonomicznego. Na ogół, im większe i szybsze jest obniżenie stężenia glukozy we krwi, tym objawy te są bardziej zaznaczone.

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia oka

Znaczne zmiany stężenia glukozy we krwi mogą powodować przemijające zaburzenia widzenia, spowodowane zmianami turgoru oraz wskaźnika refrakcji soczewki.

Długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko progresji retinopatii cukrzycowej. Jednakże intensyfikacja leczenia insuliną z nagłą poprawą kontroli glikemii może wiązać się

z przemijającym nasileniem retinopatii cukrzycowej. U pacjentów z retinopatią proliferacyjną, szczególnie u osób nieleczonych metodą fotokoagulacji, ciężka hipoglikemia może stać się przyczyną przemijającej ślepoty.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Może wystąpić lipodystrofia i amyloidoza skórna w miejscu wstrzyknięcia, która opóźnia miejscowe wchłanianie insuliny. Ciągłe zmiany miejsca wstrzykiwań w ramach określonego obszaru mogą zapobiec lub zmniejszyć występowanie takich reakcji.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić: zaczerwienienie, ból, świąd, pokrzywka, obrzęki lub stan zapalny. Większość odczynów w miejscu wstrzyknięcia produktów insuliny ustępuje zwykle w ciągu kilku dni lub kilku tygodni.

Insulina może powodować rzadko zatrzymanie sodu w organizmie i obrzęki, szczególnie gdy wcześniej występujące zaburzenia metaboliczne zostały wyrównane intensywną insulinoterapią.

Dzieci i młodzież

W większości przypadków profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży (w wieku ≤ 18 lat) jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

Raporty dotyczące działań niepożądanych, otrzymywane podczas stałego nadzoru nad monitorowaniem bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu leku do obrotu, zawierają doniesienia o stosunkowo częstszym występowaniu zmian w miejscu wstrzyknięcia (ból w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia) i zaburzeń skóry (wysypka, pokrzywka) u dzieci i młodzieży (w wieku ≤ 18 lat) w porównaniu z dorosłymi.

Brak wyników badań bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci poniżej 2 lat.

4.2.2 Insulina detemir

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące insuliny detemir. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Levemir®.³¹

Tab. 30. Charakterystyka technologii alternatywnej - insulina detemir.

| | |
|---|---|
| <p>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie</p> | <p>Levemir®, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie (Pen fill®) oraz w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu (FlexPen®, Inno Let®, FlexTouch®)</p> <p><u>Levemir® Pen fill®</u></p> <p>1 ml roztworu zawiera 100 jednostek insuliny detemir (równoważne 14,2 mg). 1 wkład zawiera 3 ml odpowiadające 300 jednostkom.</p> <p><u>Levemir® FlexPen®/Levemir® Inno Let®/Levemir® FlexTouch®</u></p> <p>1 ml roztworu zawiera 100 jednostek insuliny detemir® (równoważne 14,2 mg). 1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 3 ml odpowiadające 300 jednostkom.</p> |
|---|---|

| | |
|------------------------------|---|
| | <p><u>Produkt Levemir® jest dostępny w opakowaniach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 wstrzykiwacz 3 ml, • 5 wstrzykiwaczy 3 ml, • 10 wstrzykiwaczy 3 ml, • 1 wstrzykiwacz 3 ml + 7 igieł Novo Fine®, • 1 wstrzykiwacz 3 ml + 7 igieł Novo Twist®, • 1 wstrzykiwacz 3 ml FlexTouch®, • 5 wstrzykiwaczy 3 ml FlexTouch®, • 10 wstrzykiwaczy 3 ml FlexTouch®, • 1 wstrzykiwacz 3 ml FlexTouch® +7 igieł Novo Fine®, • 1 wstrzykiwacz 3 ml FlexTouch® +7 igieł Novo Twist®, • 1 wkład 3 ml Penfill®, • 5 wkładów 3 ml Penfill®, • 10 wkładów 3 ml Penfill®. |
| Kod ATC i nazwa grupy | Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi insuliny do wstrzykiwań, długo działające. Kod ATC: A10AE05. |
| Substancja czynna | insulina detemir |
| Wskazanie | Levemir® jest wskazany w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia. |
| Dawkowanie | <p>Siła działania analogów insuliny, w tym insuliny detemir, wyrażana jest w jednostkach, natomiast siła działania ludzkich insuliny wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych. 1 jednostka insuliny detemir odpowiada 1 jednostce międzynarodowej ludzkiej insuliny.</p> <p>Levemir® może być stosowany samodzielnie, jako insulina bazowa (baza) lub w skojarzeniu z insuliną szybkodziałającą (bolus). Może także być stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i (lub) agonistami receptora GLP-1.</p> <p>Podczas stosowania produktu leczniczego Levemir® w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub po dołączeniu do leczenia agonistami receptora GLP-1, u dorostych zalecane jest stosowanie raz na dobę w dawce początkowej 0,1-0,2 jednostki/kg lub 10 jednostek. Dawka produktu Levemir® powinna być dostosowywana indywidualnie do potrzeb pacjenta.</p> <p>Podczas dołączania agonisty receptora GLP-1 do leczenia produktem leczniczym Levemir® zalecane jest zmniejszenie dawki produktu leczniczego Levemir® o 20%, w celu obniżenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Następnie, dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta.</p> <p>W celu ustalenia dawki dla dorosłych, dostosowanej do indywidualnych potrzeb pacjenta zalecane są dwa schematy (patrz Tab. 31 i Tab. 32).</p> <p>Jeżeli Levemir® stosowany jest jako insulina bazowa w schemacie baza-bolus, powinien być podawany raz lub dwa razy na dobę w zależności od zapotrzebowania pacjenta. Dawkę produktu Levemir® należy dostosowywać indywidualnie.</p> <p>Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>dotychczas stosowaną dietę lub w czasie równocześnie występujących chorób.</p> <p>Podczas dostosowywania dawki w celu poprawy kontroli glikemii, pacjenci powinni zostać poinformowani i wyczuleni na możliwe objawy hipoglikemii.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Levemir[®] może być stosowany u młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia. W przypadku zmiany insuliny bazowej na Levemir[®], należy rozważyć, indywidualnie dla każdego pacjenta, zmniejszenie dawki insuliny bazowej (baza) i insuliny podawanej jako bolus, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.</p> <p>U dzieci i młodzieży zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy we krwi o dostosowanie dawki produktu Levemir[®] do indywidualnych potrzeb.</p> |
| Droga podania | <p>Levemir[®] jest długodziałającym analogiem insuliny stosowanym jako insulina bazowa. Levemir[®] jest podawany tylko podskórnym. Produktu Levemir[®] nie wolno podawać dożylnie, gdyż może spowodować ciężką hipoglikemię. Należy także unikać podania domięśniowego. Levemir[®] nie może być stosowany w pompach insulinowych.</p> <p>Levemir[®] podaje się we wstrzyknięciu podskórnym w okolicę brzucha, uda, ramię, okolicę mięśnia naramiennego lub okolicę pośladkową. Miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii. Długość działania będzie się różnić w zależności od dawki, miejsca wstrzyknięcia, przepływu krwi, temperatury i poziomu aktywności fizycznej. Wstrzyknięcie może być wykonane o dowolnej porze dnia, ale każdego dnia o tej samej porze. Pacjentom wymagającym dwóch dawek w celu osiągnięcia optymalnej kontroli stężenia glukozy we krwi na dobę, wieczorną dawkę można podawać wieczorem lub przed snem.</p> |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | <p>Levemir[®] jest rozpuszczalnym, długodziałającym analogiem insuliny o wydłużonym czasie działania, stosowanym jako insulina bazowa.</p> <p>Działanie produktu Levemir[®] polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi występuje, gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, ułatwiając wychwyt glukozy i hamując jednocześnie uwalnianie glukozy z wątroby.</p> |

Tab. 31. Zalecenia dotyczące dostosowywania dawki dla dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

| Średnie SMPG przed śniadaniem | Dostosowanie dawki produktu Levemir [®] |
|---------------------------------|--|
| >10,0 mmol/l (180 mg/dl) | +8 jednostek |
| 9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl) | +6 jednostek |
| 8,1-9,0 mmol/l (145-1632 mg/dl) | +4 jednostki |
| 7,1-8,0 mmol/l (127-144 mg/dl) | +2 jednostki |
| 6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl) | +2 jednostki |
| 4,1-6,0 mmol/l (73-108 mg/dl) | Bez zmian dawki (glikemia docelowa) |

| Średnie SMPG przed śniadaniem | Dostosowanie dawki produktu Levemir® |
|-------------------------------|--------------------------------------|
| Jeśli jeden pomiar SMBPG | |
| 3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl) | -2 jednostki |
| <3,1 mmol/l (<56 mg/dl) | -4 jednostki |

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

Tab. 32. Zalecenia dotyczące uproszczonego, samodzielnego dostosowywania dawki dla dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

| Średnie SMPG przed śniadaniem | Dostosowanie dawki produktu Levemir® |
|-------------------------------|--------------------------------------|
| >6,1 mmol/l (>110 mg/dl) | +3 jednostki |
| 4,4-6,1 mmol/l (80-110 mg/dl) | Bez zmiany dawki (glikemia docelowa) |
| <4,4 mmol/l (<80 mg/dl) | -3 jednostki |

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

4.2.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny insuliny detemir

Tab. 33. Status rejestracyjny insuliny detemir.

| | |
|---|---|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Data wydania pierwszego pozwolenia: 1 czerwca 2004 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 kwietnia 2009 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/04/278/001-016. |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | Levemir® jest wskazany w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia. |
| Status leku sierociego | nie |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania |

4.2.2.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.2.2.3 Przedawkowanie

Nie można dokładnie określić dawki powodującej przedawkowanie insuliny, jednak hipoglikemia może rozwijać się stopniowo, jeśli podano zbyt dużą dawkę w stosunku do zapotrzebowania pacjenta:

- łagodna hipoglikemia może być leczona doustnym podaniem glukozy lub produktów zawierających cukier. Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą zawsze mieli przy sobie produkty zawierające cukier;
- ciężka hipoglikemia, kiedy pacjent traci przytomność, może być leczona glukagonem (0,5 do 1,0 mg) podanym domięśniowo lub podskórnym przez osobę przeszkoloną lub glukozą podaną dożylnie przez osobę wykonującą zawód medyczny. Glukozę należy

podać dożylnie w przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się w ciągu 10 do 15 minut po podaniu glukagonu.

Po odzyskaniu przytomności przez pacjenta zaleca się doustne podanie mu węglowodanów, aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii.

4.2.2.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Tab. 34. Działania niepożądane z badań klinicznych dla insuliny detemir.

| Klasyfikacja układów narządów MedDRA | Częstość - działania niepożądane |
|--------------------------------------|--|
| Zaburzenia układu immunologicznego | Niezbyt często - reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe, pokrzywka, wysypka, wykwity skórne |
| | Bardzo rzadko - reakcje anafilaktyczne |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Bardzo często - hipoglikemia |
| Zaburzenia układu nerwowego | Rzadko - neuropatia obwodowa (bolesna neuropatia) |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Częstość - działania niepożądane |
|---|--|
| Zaburzenia oka | Niezbyt często - zaburzenia refrakcji |
| | Niezbyt często - retinopatia cukrzycowa |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Niezbyt często - lipodystrofia |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Często - reakcje w miejscu wstrzyknięcia |
| | Niezbyt często - obrzęk |

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe, pokrzywka, wysypka, wykwity skórne

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

Reakcje anafilaktyczne

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

Hipoglikemia

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

Lipodystrofia

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

Dzieci i młodzież

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

5 Efekty zdrowotne

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu lub są istotne z perspektywy chorego. Przyjęto następujące punkty końcowe w zakresie kontroli i glikemii:

- poziom HbA_{1c} - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
- poziom FPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
- poziom SMPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o raportowane w badaniach pierwotnych punkty końcowe w tym m.in.

- zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
- hipoglikemia,
- hiperglikemia,
- ketoza,
- zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 r., pod pojęciem celów leczenia cukrzycy należy rozumieć uzyskanie wartości docelowych w zakresie: glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidogramu oraz masy ciała. Podstawowym celem leczenia cukrzycy jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych. Oznaczanie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) jest niezbędnym elementem monitorowania leczenia cukrzycy i poziom HbA_{1c} ≤ 7% (53 mmol/mol) stanowi kryterium ogólne wyrównania gospodarki węglowodanowej według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.

U dzieci i młodzieży głównym celem leczenia cukrzycy jest prewencja ostrych i przewlekłych powikłań. Istotne jest również uzyskanie i utrzymanie prawidłowego harmonijnego rozwoju fizycznego: wzrostu i masy ciała oraz jego składu (wartości centylowe), a także przebiegu okresu dojrzewania, odpowiedniego do wieku i płci, przy jednoczesnym zapewnieniu komfortu życia dziecka i jego rodziny. Wartość docelowa HbA_{1c} u dzieci i młodzieży wynosi ≤ 6,5% przy stabilnej glikemii, zminimalizowaniu epizodów hipoglikemii i utrzymaniu dobrej jakości życia.⁴³

Odsetek HbA_{1c} odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie. Wartości HbA_{1c} pozwalają zatem na ocenę skuteczności terapii, na ich podstawie podejmowane są decyzje kliniczne dotyczące kontynuacji lub zmiany terapii przeciwcukrzycowej u chorego (w cukrzycy typu 2). Związek HbA_{1c} z punktami końcowymi i istotnymi dla pacjenta został udowodniony w oparciu o długookresowe badania z randomizacją.^{42,43}

Zgodnie z wytycznymi ADA/EASD, związek pomiędzy ryzykiem powikłań mikro- i makronaczyniowych a glikemią (mierzoną HbA_{1c}) jest udowodniony, tym samym utrzymanie odpowiedniego poziomu glikemii pozostaje głównym celem terapii.^{34,35}

W randomizowanym badaniu klinicznym *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS), obejmującym chorych z cukrzycą typu 2, wykazano, że terapia intensywna, mająca na celu uzyskanie niższych docelowych wartości glikemii (HbA_{1c}), związana była ze zmniejszeniem ryzyka późnych powikłań cukrzycy w porównaniu do leczenia konwencjonalnego. W przypadku terapii intensywnej wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko powikłań mikronaczyniowych niż u chorych leczonych konwencjonalnie, skorelowane z niższym poziomem hemoglobiny glikowanej.³² W ramach analizy *post hoc* badania wykazano, że redukcja poziomu HbA_{1c} o 1 punkt procentowy przekłada się na redukcję: śmiertelności ogólnej o 14%, śmiertelności związanej z cukrzycą o 21%, powikłań mikronaczyniowych o 37%, amputacji (lub zgonów spowodowanych miażdżycą naczyń obwodowych) o 43%, udaru o 12%, niewydolności krążenia o 16%.³³

Związek pomiędzy występowaniem retinopatii cukrzycowej i nefropatii cukrzycowej a złym wyrównaniem metabolicznym cukrzycy udokumentowano w badaniach epidemiologicznych przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych w ramach programu *Diabetes Control and Complications Trial*. Wyniki tych badań wykazały, że wprowadzenie zintensyfikowanej insulinoterapii i zmniejszenie poziomu HbA_{1c} średnio do wartości 7,2% związane było z obniżeniem występowania retinopatii cukrzycowej o 47-76% i nefropatii cukrzycowej o 56%.³⁷

W ostatnich latach w badaniach dot. cukrzycy nasila się trend uwzględniania nie tylko „twardych” punktów końcowych (mierzonych m.in. poziomem HbA_{1c}), ale również innych, ważnych z perspektywy pacjenta, punktów związanych z samopoczuciem i bezpieczeństwem.³⁶ Zgodnie z wytycznymi NICE 2016 do monitorowania choroby powinna zaliczać się m.in. ocena jakości życia oraz ocena wpływu leczenia cukrzycy na jakość życia pacjenta.³⁷

Rola indywidualizacji terapii podkreślana jest m.in. w polskich wytycznych PTD 2020. Istotną rolę odgrywa również stopień ryzyka wystąpienia hipoglikemii oraz jej ewentualnych konsekwencji.³⁸

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

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne, opracowania wtórne oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania insuliny degludec (Tresiba®) w następującym wskazaniu:

Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

Oznacza to rozszerzenie istniejącego wskazania refundacyjnego o populację:

- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1;
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8%;
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

Należy zaznaczyć, że populacja młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 stanowi populację dodatkową, gdyż według *International Diabetes Federation* w populacjach pochodzenia europejskiego prawie wszystkie dzieci i młodzież z cukrzycą mają cukrzycę typu 1.³³ Również wytyczne ISPAD z 2018 r.² wskazują, że cukrzyca typu 1 jest najczęstszą postacią cukrzycy u młodych ludzi, w szczególności w populacjach o pochodzeniu europejskim (>90% wszystkich przypadków cukrzycy). Z kolei wg publikacji Myśliwiec 2018³ cukrzyca typu 1 stanowi 98% przypadków cukrzycy w populacji pediatrycznej.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 35. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

| Kryterium | Charakterystyka |
|----------------------|--|
| Populacja (P) | Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).* |
| Interwencja (I) | Insulina degludec (Tresiba®, ██████████) |
| Komparator (C) | Długo działające analogi insuliny: <ul style="list-style-type: none"> • insulina glargine, • insulina detemir |
| Efekty zdrowotne (O) | Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • kontrola glikemii: <ul style="list-style-type: none"> ◦ poziom HbA_{1c} - zmiana w stosunku do wartości początkowej, |

| Kryterium | Charakterystyka |
|---------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> o poziom FPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej, o poziom SMPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej, <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, • poważne zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, • hipoglikemia, • hiperglikemia, • ketoza, • zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej. |
| Typ badań (S) | <ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. |

* analiza obejmuje populacje, w których produkt Tresiba® nie jest obecnie refundowany, a więc:

- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1;
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$;
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

7 Aneks

7.1 Refundowane technologie medyczne

Tab. 36 Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy.17

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | I rządowa cena zabytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--|--|----------------------|---|-----------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| 14.1. Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej | | | | | | | | | |
| Insulina iniekcji neutralis + insulinum isophanum | Insulin Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł po 3 ml | 0 5909990915613 | 85,68 | 89,96 | 102,62 | 95,88 | ryczałt | 10,74 |
| | Mixard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 5 wkł po 3 ml | 0 5909990238323 | 79,27 | 83,23 | 95,88 | 95,88 | ryczałt | 4,00 |
| | Mixard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 5 wkł po 3 ml | 0 5909990347124 | 79,27 | 83,23 | 95,88 | 95,88 | ryczałt | 4,00 |
| | Mixard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 5 wkł po 3 ml | 0 5909990348121 | 79,27 | 83,23 | 95,88 | 95,88 | ryczałt | 4,00 |
| | Folhuman Mx - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł po 3 ml | 0 5909991022921 | 79,27 | 83,23 | 95,88 | 95,88 | ryczałt | 4,00 |
| | Folhuman Mx - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł po 3 ml | 0 5909991023027 | 79,27 | 83,23 | 95,88 | 95,88 | ryczałt | 4,00 |
| | Folhuman Mx - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł po 3 ml | 0 5909991023126 | 79,27 | 83,23 | 95,88 | 95,88 | ryczałt | 4,00 |
| | Folhuman Mx - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł po 3 ml | 0 5909991023324 | 79,27 | 83,23 | 95,88 | 95,88 | ryczałt | 4,00 |
| Insulina iniekcji neutralis | Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 5 wkł po 3 ml | 0 5909990237920 | 79,27 | 83,23 | 95,88 | 95,88 | ryczałt | 4,00 |
| | Insulin Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł po 3 ml | 0 5909990914715 | 85,68 | 89,96 | 102,62 | 95,88 | ryczałt | 10,74 |
| Insulinum aspartum | Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml | 1 fioł. a 10 ml | 0 5909991378059 | 66,99 | 70,34 | 80,39 | 68,92 | ryczałt | 19,67 |
| | Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml | 5 wkł po 3 ml | 0 5909991306298 | 111,13 | 116,69 | 129,35 | 95,88 | ryczałt | 37,47 |

Inulina degludeo (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH | I rzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Postać odpowiedzialności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|----------------------|--|----------------------|---|----------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| | NovoMix 30 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j./ml | 5 wkł po 3 ml | 05909990679915 | 115,94 | 121,74 | 134,40 | 95,88 | ryczałt | 42,52 |
| | NovoMix 50 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j./ml | 5 wkł po 3 ml | 05909990614981 | 117,56 | 123,44 | 136,10 | 95,88 | ryczałt | 44,22 |
| | NovoRapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml | 1 fioł po 10 ml | 05909991369668 | 66,42 | 69,74 | 79,79 | 68,92 | ryczałt | 19,07 |
| | NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j./ml | 5 wkł po 3 ml | 05909990451814 | 115,51 | 121,29 | 133,95 | 95,88 | ryczałt | 42,07 |
| Inulina glubiszin | Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml | 1 fioł po 10 ml | 05909990008483 | 72,00 | 75,60 | 85,65 | 68,92 | ryczałt | 24,93 |
| | Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml | 5 wkł po 3 ml | 05909990008575 | 108,00 | 113,40 | 126,06 | 95,88 | ryczałt | 34,18 |
| | Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wstrz. po 3 ml | 05909990617197 | 108,15 | 113,56 | 126,22 | 95,88 | ryczałt | 34,34 |
| Inulina human | Geraulin M80 (30/70), zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 1 fioł po 10 ml | 05909990853014 | 52,65 | 55,23 | 65,34 | 68,92 | ryczałt | 4,62 |
| | Geraulin M80 (30/70), zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł po 3 ml | 05909990853113 | 80,84 | 84,88 | 97,54 | 95,88 | ryczałt | 5,66 |
| | Geraulin M40 (40/60), zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł po 3 ml | 05909990853311 | 80,84 | 84,88 | 97,54 | 95,88 | ryczałt | 5,66 |
| | Geraulin M80 (80/80), zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł po 3 ml | 05909990853519 | 80,84 | 84,88 | 97,54 | 95,88 | ryczałt | 5,66 |
| | Geraulin H, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 1 fioł po 10 ml | 05909990852314 | 52,65 | 55,23 | 65,34 | 68,92 | ryczałt | 4,62 |
| | Geraulin H, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł po 3 ml | 05909990852413 | 80,84 | 84,88 | 97,54 | 95,88 | ryczałt | 5,66 |
| | Geraulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 1 fioł po 10 ml | 05909990852017 | 52,65 | 55,23 | 65,34 | 68,92 | ryczałt | 4,62 |
| | Geraulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł po 3 ml | 05909990852116 | 80,84 | 84,88 | 97,54 | 95,88 | ryczałt | 5,66 |
| | Humulin M8 (30/70), zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł po 3 ml | 05909990246014 | 52,26 | 56,37 | 99,03 | 95,88 | ryczałt | 7,15 |

Inulina degludex (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH | Ilość w opakowaniu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu firmowego | Postać odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|--|----------------------------------|---|--------------------|---------------------|-----------------|---------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | Humulin H, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł po 3 ml | 05909990246717 | 82,26 | 86,37 | 99,08 | 95,88 | ryczałt | 7,15 |
| | Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł po 3 ml | 05909990247011 | 82,26 | 86,37 | 99,08 | 95,88 | ryczałt | 7,15 |
| | Insumen Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml | 05909990672448 | 80,46 | 84,48 | 97,14 | 95,88 | ryczałt | 5,26 |
| | Insumen Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml | 05909990672585 | 80,46 | 84,48 | 97,14 | 95,88 | ryczałt | 5,26 |
| | Insumen Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml | 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml | 05909990672368 | 80,46 | 84,48 | 97,14 | 95,88 | ryczałt | 5,26 |
| | Folhuman H, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł po 3 ml | 05909991022525 | 79,27 | 83,23 | 95,88 | 95,88 | ryczałt | 4,00 |
| | Folhuman R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł po 3 ml | 05909991022822 | 79,27 | 83,23 | 95,88 | 95,88 | ryczałt | 4,00 |
| Insumin isophanum | Inulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 5 wkł po 3 ml | 05909990848928 | 79,27 | 83,23 | 95,88 | 95,88 | ryczałt | 4,00 |
| | Insumen Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł po 3 ml | 05909990915019 | 85,68 | 89,96 | 102,62 | 95,88 | ryczałt | 10,74 |
| Insumin lisprum | Inulin lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j./ml | 10 szt. | 05909991333553 | 173,08 | 181,68 | 198,34 | 191,76 | ryczałt | 14,58 |
| | li prolog, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml | 1 fiole po 10 ml | 05909990005482 | 57,67 | 60,55 | 70,59 | 68,92 | ryczałt | 9,87 |
| | li prolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 10 wkł po 3 ml | 05909990005586 | 173,02 | 181,67 | 198,33 | 191,76 | ryczałt | 14,57 |
| | li prolog kwikfen, roztwór do wstrz., 200 j.m./ml | 5 wstrzyk. po 3 ml | 05999885490165 | 170,00 | 178,50 | 195,16 | 191,76 | ryczałt | 11,40 |

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH | Ilość w opakowaniu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowego | Procent odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--|---|-------------------------------------|---|--------------------|---------------------|-----------------|-----------------------------|---------------------|------------------------------------|
| Insulina izprum zini protaminati injectio + Insulina isprum, injectio neutra lis | Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań 100 j.m./ml | 5 wkł po 3 ml | 05909990455010 | 115,35 | 121,12 | 133,78 | 95,88 | ryczałt | 41,90 |
| | Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań 100 j.m./ml | 5 wkł po 3 ml | 05909990455614 | 115,35 | 121,12 | 133,78 | 95,88 | ryczałt | 41,90 |
| Insulina isprum, injectio neutra lis | Humalog, roztwór do wstrzykiwań 100 j.m./ml | 5 wkł po 3 ml | 05909990692422 | 114,70 | 120,44 | 133,10 | 95,88 | ryczałt | 41,22 |
| 14.3. Inormony trzustki - długo działające analogi insulini | | | | | | | | | |
| Insulina degludecum | Tresiba FlexTouch, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 200 j/ml | 3 wstrzykiwacze po 3 ml | 05909991107864 | 224,21 | 235,42 | 252,21 | 183,56 | 30% | 128,72 |
| | Tresiba Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml | 5 wkł po 3 ml (Penfill) | 05909991107833 | 186,84 | 196,18 | 211,84 | 152,97 | 30% | 104,76 |
| Insulina degludecum + Insulina aspartum | Ryzodeg, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł po 3 ml Penfill | 05909991371562 | 151,20 | 158,76 | 174,42 | 152,97 | 30% | 67,34 |
| Insulina detemium | Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml | 5 wkł po 3 ml (Penfill) | 05909990005741 | 191,16 | 200,72 | 216,38 | 152,97 | 30% | 109,30 |
| Insulina glargine | Abscglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 10 wkł po 3 ml | 05909991201982 | 272,65 | 286,28 | 305,94 | 305,94 | 30% | 91,78 |
| | Lantus, roztwór do wstrzykiwań 100 j/ml | 5 wkł po 3 ml | 05909990695717 | 171,72 | 180,31 | 195,97 | 152,97 | 30% | 88,89 |
| | Lantus, roztwór do wstrzykiwań 100 j/ml | 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml | 05909990617555 | 171,72 | 180,31 | 195,97 | 152,97 | 30% | 88,89 |
| | Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml | 10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml | 05909991231538 | 481,14 | 505,20 | 528,44 | 458,91 | 30% | 207,20 |

Inulina degludeo (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH | Ilość dozwolona | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu firmowego | Postać odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--|---|-------------------------------|---|-----------------|---------------------|-----------------|---------------------------|--------------------|------------------------------------|
| 15.0. Doustne leki przedwukrzycowe - biguanidy o działaniu przedwukrzycowym - metformina | | | | | | | | | |
| Metformini hydrochloridum | Avemina, tabl. powł., 1000 mg | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.) | 05909990765430 | 9,40 | 9,87 | 13,70 | 13,70 | ryczałt | 3,20 |
| | Avemina, tabl. powł., 1000 mg | 90 tabl. | 05908792661600 | 13,12 | 13,78 | 18,78 | 18,78 | ryczałt | 4,80 |
| | Avemina, tabl. powł., 500 mg | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.) | 05909990765336 | 4,70 | 4,94 | 7,19 | 7,19 | ryczałt | 3,20 |
| | Avemina, tabl. powł., 500 mg | 90 tabl. | 05908792661563 | 6,57 | 6,90 | 10,08 | 10,08 | ryczałt | 3,20 |
| | Avemina, tabl. powł., 850 mg | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.) | 05909990765409 | 8,10 | 8,51 | 11,99 | 11,99 | ryczałt | 3,20 |
| | Avemina, tabl. powł., 850 mg | 90 tabl. | 05908792661587 | 11,16 | 11,72 | 16,20 | 16,20 | ryczałt | 4,08 |
| | Avemina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg | 30 szt. | 05909991395322 | 11,73 | 12,32 | 14,57 | 7,89 | ryczałt | 9,88 |
| | Avemina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg | 60 szt. | 05909991395339 | 23,49 | 24,66 | 28,49 | 15,78 | ryczałt | 15,91 |
| | Avemina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg | 120 szt. | 05909991395278 | 23,44 | 24,61 | 28,44 | 15,78 | ryczałt | 15,86 |
| | Avemina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg | 30 szt. | 05909991395247 | 5,86 | 6,15 | 7,32 | 3,94 | ryczałt | 6,58 |
| | Avemina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg | 60 szt. | 05909991395254 | 11,73 | 12,32 | 14,57 | 7,89 | ryczałt | 9,88 |
| | Avemina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg | 90 szt. | 05909991395261 | 17,60 | 18,48 | 21,61 | 11,83 | ryczałt | 12,98 |
| | Avemina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg | 30 szt. | 05909991395285 | 8,80 | 9,24 | 10,99 | 5,92 | ryczałt | 8,27 |
| | Avemina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg | 60 szt. | 05909991395292 | 17,60 | 18,48 | 21,61 | 11,83 | ryczałt | 12,98 |
| | Etform, ta. bletki powłokane, 1000 mg | 120 tabl. | 059099913952417 | 22,68 | 23,81 | 29,81 | 29,81 | ryczałt | 6,40 |
| Etform, ta. bletki powłokane, 1000 mg | 60 tabl. | 059099913952400 | 12,31 | 12,98 | 16,76 | 15,78 | ryczałt | 4,18 | |

Inulina degludex (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAH lub inny kod odpowiedzialnej kodowej EAH | Izbyczona cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu firmowego | Postać odpowiedzialności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|--|-------------------------------|--|----------------------|---------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| | Etform 500, tabl. powł., 500 mg | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.) | 05909990698141 | 7,58 | 7,96 | 10,21 | 7,89 | ryczałt | 5,52 |
| | Etform 500, tabl. powł., 500 mg | 90 szt. (9 blist. po 10 szt.) | 05909990698172 | 11,37 | 11,94 | 15,07 | 11,88 | ryczałt | 6,44 |
| | Etform 850, tabl. powł., 850 mg | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.) | 05909990698257 | 10,47 | 10,99 | 14,47 | 13,41 | ryczałt | 4,26 |
| | Etform 850, tabl. powł., 850 mg | 90 szt. (9 blist. po 10 szt.) | 05909990698271 | 15,70 | 16,49 | 20,97 | 20,12 | ryczałt | 4,98 |
| | Formetia, tabl. powł., 1000 mg | 120 szt. | 05908060614444 | 22,33 | 23,45 | 29,45 | 29,45 | ryczałt | 6,40 |
| | Formetia, tabl. powł., 1000 mg | 30 szt. | 05909990078974 | 5,65 | 5,98 | 8,18 | 7,89 | ryczałt | 3,49 |
| | Formetia, tabl. powł., 1000 mg | 60 szt. | 05909990078981 | 11,86 | 12,45 | 16,28 | 15,78 | ryczałt | 3,70 |
| | Formetia, tabl. powł., 1000 mg | 90 szt. | 05909990078998 | 17,14 | 18,00 | 23,00 | 23,00 | ryczałt | 4,80 |
| | Formetia, tabl. powł., 500 mg | 120 szt. | 05908060614406 | 11,17 | 11,73 | 15,56 | 15,56 | ryczałt | 3,20 |
| | Formetia, tabl. powł., 500 mg | 30 szt. | 05909990078948 | 3,21 | 3,37 | 4,54 | 3,94 | ryczałt | 3,80 |
| | Formetia, tabl. powł., 500 mg | 60 szt. | 05909990078950 | 6,40 | 6,72 | 8,97 | 7,89 | ryczałt | 4,28 |
| | Formetia, tabl. powł., 500 mg | 90 szt. | 05909990078967 | 8,56 | 8,99 | 12,12 | 11,88 | ryczałt | 3,49 |
| | Formetia, tabl. powł., 850 mg | 120 szt. | 05908060614420 | 18,98 | 19,98 | 25,40 | 25,40 | ryczałt | 5,44 |
| | Formetia, tabl. powł., 850 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 05909990079001 | 4,74 | 4,98 | 6,96 | 6,71 | ryczałt | 3,45 |
| | Formetia, tabl. powł., 850 mg | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.) | 05909990079025 | 9,49 | 9,96 | 13,44 | 13,41 | ryczałt | 3,28 |
| | Formetia, tabl. powł., 850 mg | 90 szt. (9 blist. po 10 szt.) | 05909990079082 | 14,58 | 15,31 | 19,79 | 19,79 | ryczałt | 4,08 |
| | Glucophage 850 mg, tabl. powł., 850 mg | 30 szt. | 05909990789290 | 5,51 | 5,79 | 7,77 | 6,71 | ryczałt | 4,26 |

Inulina degludca (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH | Izotopowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|---|-------------------------------|---|----------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg | 60 szt. | 05909990664461 | 31,50 | 33,06 | 36,91 | 15,78 | ryczałt | 24,33 |
| | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 60 szt. (4 blist. po 15 szt.) | 05909990624768 | 15,60 | 16,38 | 18,63 | 7,89 | ryczałt | 13,94 |
| | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg | 60 szt. (4 blist. po 15 szt.) | 05909990213436 | 23,40 | 24,57 | 27,70 | 11,83 | ryczałt | 19,07 |
| | Metfogamma 1000, tabl. powł., 1000 mg | 30 szt. (2 blist. po 15 szt.) | 05909990654598 | 5,40 | 5,67 | 7,92 | 7,89 | ryczałt | 3,23 |
| | Metfogamma 850, tabl. powł., 850 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 05909991082913 | 4,00 | 4,20 | 6,18 | 6,18 | ryczałt | 3,20 |
| | Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg | 120 szt. | 05909991252069 | 22,14 | 23,25 | 29,25 | 29,25 | ryczałt | 6,40 |
| | Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg | 30 szt. | 05909990053056 | 5,71 | 6,00 | 8,25 | 7,89 | ryczałt | 3,56 |
| | Metformax 500, tabl., 500 mg | 30 szt. | 05909990126316 | 3,38 | 3,55 | 4,72 | 3,94 | ryczałt | 3,58 |
| | Metformax 850, tabl., 850 mg | 30 szt. | 05909990450718 | 5,23 | 5,54 | 7,52 | 6,71 | ryczałt | 4,01 |
| | Metformax 5R 1000, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg | 30 szt. | 05909991404918 | 11,71 | 12,30 | 14,55 | 7,89 | ryczałt | 9,86 |
| | Metformax 5R 1000, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg | 60 szt. | 05909991404925 | 23,43 | 24,60 | 28,43 | 15,78 | ryczałt | 15,85 |
| | Metformax 5R 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 30 szt. | 05909990652112 | 7,87 | 8,26 | 9,43 | 3,94 | ryczałt | 8,69 |
| | Metformax 5R 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 60 szt. | 05909990563167 | 15,55 | 16,33 | 18,83 | 7,89 | ryczałt | 13,89 |
| | Metformax 5R 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 90 szt. | 05909990563174 | 23,33 | 24,50 | 27,64 | 11,83 | ryczałt | 19,01 |
| | Metformax 5R 750, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg | 30 szt. | 05909991404895 | 9,02 | 9,47 | 11,22 | 5,92 | ryczałt | 8,50 |
| | Metformax 5R 750, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg | 60 szt. | 05909991404901 | 18,04 | 18,94 | 22,07 | 11,83 | ryczałt | 13,44 |

Inulina, degludex (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH | Ilość dozwolona obrotu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Postać odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--------------------------------------|---|-------------------------------|---|------------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg | 30 tabl. | 05909991271756 | 12,61 | 13,24 | 15,49 | 7,89 | ryczałt | 10,80 |
| | Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg | 60 tabl. | 05909991271763 | 25,23 | 26,49 | 30,32 | 15,78 | ryczałt | 17,74 |
| | Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 30 tabl. | 05909991271695 | 6,31 | 6,63 | 7,80 | 3,94 | ryczałt | 7,06 |
| | Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 60 tabl. | 05909991271701 | 12,61 | 13,24 | 15,49 | 7,89 | ryczałt | 10,80 |
| | Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg | 30 tabl. | 05909991271732 | 9,46 | 9,93 | 11,68 | 5,92 | ryczałt | 8,96 |
| | Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg | 60 tabl. | 05909991271749 | 18,92 | 19,87 | 23,00 | 11,83 | ryczałt | 14,37 |
| Metforminum | Avemina, tabl. powł., 1000 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 05909990765423 | 5,40 | 5,67 | 7,92 | 7,89 | ryczałt | 3,23 |
| | Avemina, tabl. powł., 500 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 05909990765379 | 2,59 | 2,72 | 3,89 | 3,89 | ryczałt | 3,20 |
| | Avemina, tabl. powł., 850 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 05909990765393 | 4,32 | 4,54 | 6,52 | 6,52 | ryczałt | 3,20 |
| | Glucophage, tabl. powł., 850 mg | 60 szt. | 05909990789306 | 9,50 | 9,93 | 13,46 | 13,41 | ryczałt | 3,25 |
| | Glucophage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg | 30 szt. (2 blist. po 15 szt.) | 05909990717248 | 5,67 | 5,93 | 8,20 | 7,89 | ryczałt | 3,51 |
| | Glucophage 500 mg, tabl. powł., 500 mg | 30 szt. | 05909990789276 | 3,99 | 4,19 | 5,36 | 3,94 | ryczałt | 4,62 |
| | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 30 szt. (2 blist. po 15 szt.) | 05909990624751 | 7,80 | 8,19 | 9,36 | 3,94 | ryczałt | 8,62 |
| | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg | 30 szt. (2 blist. po 15 szt.) | 05909990213429 | 11,70 | 12,29 | 14,04 | 5,92 | ryczałt | 11,32 |
| Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg | 60 szt. | 05909990933181 | 11,33 | 11,95 | 15,77 | 15,77 | ryczałt | 3,20 | |

Inulina degludex (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH | I rzędowa cena za bytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu firmowego | Postać odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|--|----------------------------------|---|------------------------|---------------------|-----------------|---------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg | 90 tabl. | 05909990963196 | 16,84 | 17,68 | 22,68 | 22,68 | ryczałt | 4,80 |
| | Metformax 500, tabl., 500 mg | 60 szt. | 05909990963253 | 5,69 | 5,97 | 8,22 | 7,89 | ryczałt | 3,53 |
| | Metformax 850, tabl., 850 mg | 60 szt. | 05909990963260 | 9,69 | 10,17 | 13,65 | 13,41 | ryczałt | 3,44 |
| | Metformax 850, tabl., 850 mg | 90 szt. | 05909990963277 | 14,31 | 15,08 | 19,51 | 19,51 | ryczałt | 4,08 |
| | Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg | 30 szt. | 05909990705894 | 3,94 | 4,14 | 6,39 | 6,39 | ryczałt | 3,20 |
| | Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg | 30 szt. | 05909990705474 | 2,00 | 2,10 | 3,27 | 3,27 | ryczałt | 3,20 |
| | Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg | 30 szt. | 05909990705726 | 3,02 | 3,17 | 5,16 | 5,16 | ryczałt | 3,20 |
| | Metformin Gale na, tabl., 500 mg | 30 szt. (3 blister po 10 szt.) | 05909990462018 | 2,81 | 2,95 | 4,12 | 3,94 | ryczałt | 3,38 |
| | Metformin Gale na, tabl., 850 mg | 30 szt. (2 blister po 15 szt.) | 05909990923019 | 4,75 | 4,99 | 6,97 | 6,71 | ryczałt | 3,46 |
| | Metifor, tabl., 500 mg | 30 szt. (3 blister po 10 szt.) | 05909990495115 | 2,81 | 2,95 | 4,12 | 3,94 | ryczałt | 3,38 |
| | Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg | 120 szt. (8 blister po 15 szt.) | 05909990221023 | 22,36 | 23,48 | 29,48 | 29,48 | ryczałt | 6,40 |
| | Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg | 30 szt. (2 blister po 15 szt.) | 05909990220964 | 5,59 | 5,87 | 8,13 | 7,89 | ryczałt | 3,44 |
| | Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg | 60 szt. (4 blister po 15 szt.) | 05909990220991 | 11,18 | 11,74 | 15,57 | 15,57 | ryczałt | 3,20 |
| | Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg | 90 szt. (6 blister po 15 szt.) | 05909990221004 | 16,77 | 17,61 | 22,61 | 22,61 | ryczałt | 4,80 |
| | Siofor 500, tabl. powł., 500 mg | 120 szt. (12 blister po 10 szt.) | 05909990457236 | 11,19 | 11,75 | 15,58 | 15,58 | ryczałt | 3,20 |

Inulina degludex (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH | I rzędowa cena za sztukę | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Postać odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|---|-------------------------------|---|--------------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | Siofor 500, tabl. powł., 500 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 05909990457212 | 3,19 | 3,35 | 4,52 | 3,94 | ryczałt | 3,78 |
| | Siofor 500, tabl. powł., 500 mg | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.) | 05909990457229 | 5,59 | 5,87 | 8,13 | 7,89 | ryczałt | 3,44 |
| | Siofor 500, tabl. powł., 500 mg | 90 tabl. | 04013054024331 | 8,39 | 8,81 | 11,94 | 11,83 | ryczałt | 3,31 |
| | Siofor 850, tabl. powł., 850 mg | 120 szt. (8 blist.po 15 szt.) | 05909990457335 | 19,07 | 20,02 | 25,49 | 25,49 | ryczałt | 5,44 |
| | Siofor 850, tabl. powł., 850 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 05909990457311 | 4,75 | 4,99 | 6,97 | 6,71 | ryczałt | 3,46 |
| | Siofor 850, tabl. powł., 850 mg | 60 tabl. | 05909990457328 | 9,45 | 9,92 | 13,41 | 13,41 | ryczałt | 3,20 |
| | Siofor 850, tabl. powł., 850 mg | 90 szt. | 04013054024348 | 14,31 | 15,08 | 19,51 | 19,51 | ryczałt | 4,08 |
| 1.6.0. Doustne leki przedwukrzycowe - pochodne sulfonyloocznika | | | | | | | | | |
| Glibazidum | Clazicon, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 szt. | 05909991267155 | 9,72 | 10,21 | 12,88 | 7,98 | ryczałt | 7,80 |
| | Clazicon, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 30 szt. | 05909991267162 | 9,72 | 10,21 | 12,88 | 7,98 | ryczałt | 7,80 |
| | Diazide, tabl., 80 mg | 40 szt. (2 blist.po 20 szt.) | 05909990859912 | 8,86 | 9,30 | 10,96 | 5,32 | ryczałt | 8,84 |
| | Diagen, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 30 szt. | 05909991216028 | 8,64 | 9,07 | 11,44 | 7,98 | ryczałt | 6,66 |
| | Dia prel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 szt. (2 blist.po 30 szt.) | 05909990448017 | 20,90 | 21,95 | 24,32 | 7,98 | ryczałt | 19,54 |
| | Diaziden, tabl., 80 mg | 60 szt. (3 blist.po 20 szt.) | 05909990911127 | 13,50 | 14,18 | 16,55 | 7,98 | ryczałt | 11,77 |
| | Gliblada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 120 tabl. | 05909991200287 | 25,81 | 27,10 | 31,09 | 15,95 | ryczałt | 21,54 |

Inulina degludex (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH | Iz niedowocena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Postać odpowiedzialności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|--|----------------------|---|----------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| | Gialada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 szt. | 05909990647224 | 12,96 | 13,61 | 15,98 | 7,98 | ryczałt | 11,20 |
| | Gialada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 90 szt. | 05909990647231 | 19,44 | 20,41 | 23,72 | 11,97 | ryczałt | 16,55 |
| | Gialada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 30 szt. | 05909991056100 | 14,04 | 14,74 | 17,11 | 7,98 | ryczałt | 12,33 |
| | Gialada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 60 szt. | 05909991056131 | 28,08 | 29,48 | 33,47 | 15,95 | ryczałt | 23,92 |
| | Gialada, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 90 mg | 30 tabl. | 05909991267230 | 19,39 | 20,36 | 23,67 | 11,97 | ryczałt | 16,50 |
| | Gialastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg | 60 tabl. | 05909991004002 | 9,57 | 10,05 | 12,42 | 7,98 | ryczałt | 7,64 |
| | Gialastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg | 90 tabl. | 05909991004026 | 17,82 | 18,71 | 22,02 | 11,97 | ryczałt | 14,85 |
| | Gialazide Zentiva, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 30 szt. | 05909991205867 | 9,67 | 10,15 | 12,82 | 7,98 | ryczałt | 7,74 |
| | Glikuron, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg | 30 szt. | 05909991256548 | 9,18 | 9,64 | 12,01 | 7,98 | ryczałt | 7,23 |
| | Glikuron, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg | 60 szt. | 05909991263171 | 18,36 | 19,28 | 23,27 | 15,95 | ryczałt | 13,72 |
| | Izialide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 30 tabl. | 05909991226299 | 12,92 | 13,57 | 15,98 | 7,98 | ryczałt | 11,15 |
| | Izialide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 60 tabl. | 05909991226305 | 25,84 | 27,13 | 31,12 | 15,95 | ryczałt | 21,57 |
| | Selson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 30 szt. | 05909991267186 | 8,91 | 9,36 | 11,73 | 7,98 | ryczałt | 6,95 |
| | Selson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 60 szt. | 05909991267193 | 17,82 | 18,71 | 22,70 | 15,95 | ryczałt | 13,15 |
| | Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 tabl. | 05909990623340 | 14,04 | 14,74 | 17,11 | 7,98 | ryczałt | 12,33 |
| | Symazide MR 30, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 szt. | 05909991291648 | 8,75 | 9,19 | 11,56 | 7,98 | ryczałt | 6,78 |

Inulina degludex (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH | I rzędowe cenę zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu firmowego | Postać odpowiedzialności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|---|--------------------------------|---|----------------------|---------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| | Symazide MR 60, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 30 tabl. | 05909991257392 | 9,57 | 10,05 | 12,42 | 7,98 | ryczałt | 7,64 |
| | Symazide MR 60, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 60 szt. | 05909991257408 | 17,50 | 18,38 | 22,37 | 15,95 | ryczałt | 12,82 |
| Glimepiridum | Amaryl 1, tabl., 1 mg | 30 szt. | 05909990744817 | 4,61 | 4,84 | 6,09 | 3,99 | ryczałt | 5,30 |
| | Amaryl 2, tabl., 2 mg | 30 szt. | 05909990744916 | 7,78 | 8,17 | 10,88 | 7,98 | ryczałt | 5,75 |
| | Amaryl 3, tabl., 3 mg | 30 szt. | 05909990745012 | 12,96 | 13,61 | 16,92 | 11,97 | ryczałt | 9,75 |
| | Amaryl 4, tabl., 4 mg | 30 szt. | 05909990745111 | 11,88 | 12,47 | 16,46 | 15,95 | ryczałt | 6,91 |
| | Dianil, tabl., 1 mg | 30 szt. (3 blister po 10 szt.) | 05909990566082 | 4,10 | 4,31 | 5,56 | 3,99 | ryczałt | 4,77 |
| | Dianil, tabl., 2 mg | 30 szt. (3 blister po 10 szt.) | 05909990566105 | 6,70 | 7,04 | 9,41 | 7,98 | ryczałt | 4,68 |
| | Dianil, tabl., 3 mg | 30 szt. (3 blister po 10 szt.) | 05909990566129 | 9,61 | 10,09 | 13,40 | 11,97 | ryczałt | 6,28 |
| | Dianil, tabl., 4 mg | 30 szt. (3 blister po 10 szt.) | 05909990566148 | 11,88 | 12,42 | 16,41 | 15,95 | ryczałt | 6,86 |
| | Glibetio 1 mg, tabl., 1 mg | 30 szt. (3 blister po 10 szt.) | 05909991097615 | 3,88 | 4,07 | 5,32 | 3,99 | ryczałt | 4,58 |
| | Glibetio 2 mg, tabl., 2 mg | 30 szt. (3 blister po 10 szt.) | 05909991097516 | 7,85 | 8,24 | 10,61 | 7,98 | ryczałt | 5,88 |
| | Glibetio 3 mg, tabl., 3 mg | 30 szt. (3 blister po 10 szt.) | 05909991097417 | 11,55 | 12,13 | 15,44 | 11,97 | ryczałt | 8,27 |
| | Glibetio 4 mg, tabl., 4 mg | 30 szt. (3 blister po 10 szt.) | 05909991097318 | 13,81 | 14,50 | 18,49 | 15,95 | ryczałt | 8,94 |

Inulina degludex (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH | I rzędowa cena za bytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Postać odpowiedzialności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|----------------------------------|-------------------------------|---|------------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| | Glidamid, tabl., 2 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 05909990430543 | 6,32 | 6,64 | 9,01 | 7,98 | ryczałt | 4,23 |
| | Glidamid, tabl., 4 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 05909990430567 | 12,58 | 13,21 | 17,20 | 15,95 | ryczałt | 7,65 |
| | Gimelhexal 1, tabl., 1 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 05909990337453 | 2,97 | 3,12 | 4,37 | 3,99 | ryczałt | 3,58 |
| | Gimelhexal 2, tabl., 2 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 05909990337521 | 5,94 | 6,24 | 8,61 | 7,98 | ryczałt | 3,58 |
| | Gimelhexal 3, tabl., 3 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 05909990338078 | 8,91 | 9,36 | 12,67 | 11,97 | ryczałt | 5,50 |
| | Gimelhexal 4, tabl., 4 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 05909990338146 | 11,83 | 12,42 | 16,41 | 15,95 | ryczałt | 6,86 |
| | Gimelhexal 6, tabl., 6 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 05909990338207 | 18,36 | 19,28 | 24,82 | 23,98 | ryczałt | 10,19 |
| | Gimepiide Aurovitas, tabl., 2 mg | 30 szt. | 05909991365790 | 5,64 | 5,92 | 8,29 | 7,98 | ryczałt | 3,51 |
| | Gimepiide Aurovitas, tabl., 3 mg | 30 szt. | 05909991365868 | 8,46 | 8,88 | 12,19 | 11,97 | ryczałt | 5,02 |
| | Gimepiide Aurovitas, tabl., 4 mg | 30 szt. | 05909991365936 | 11,28 | 11,84 | 15,83 | 15,83 | ryczałt | 6,40 |
| | Gimepiide Genoptim, tabl., 1 mg | 30 szt. | 05909991075378 | 2,16 | 2,27 | 3,52 | 3,52 | ryczałt | 3,20 |
| | Gimepiide Genoptim, tabl., 2 mg | 30 szt. | 05909991075590 | 5,08 | 5,33 | 7,71 | 7,71 | ryczałt | 3,20 |
| | Gimepiide Genoptim, tabl., 3 mg | 30 szt. | 05909991075798 | 6,48 | 6,80 | 10,11 | 10,11 | ryczałt | 4,80 |
| | Gimepiide Genoptim, tabl., 4 mg | 30 szt. | 05909991075996 | 10,15 | 10,66 | 14,65 | 14,65 | ryczałt | 6,40 |
| | Gimorion, tabl., 1 mg | 30 szt. | 05909991325282 | 2,43 | 2,55 | 3,80 | 3,80 | ryczałt | 3,20 |
| | Gimorion, tabl., 2 mg | 30 szt. | 05909991325305 | 4,59 | 4,82 | 7,19 | 7,19 | ryczałt | 3,20 |
| | Gimorion, tabl., 3 mg | 30 szt. | 05909991325312 | 6,91 | 7,26 | 10,57 | 10,57 | ryczałt | 4,80 |

Inulina, dekstroza (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH | I rzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu firmowego | Procent odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--|----------------------------|-------------------------------|---|----------------------|---------------------|-----------------|---------------------------|---------------------|------------------------------------|
| | Glimorion, tabl., 4 mg | 30 szt. | 05909991325329 | 8,64 | 9,07 | 13,06 | 13,06 | ryczałt | 6,40 |
| | Glitoprel, tabl., 1 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 05909990085908 | 3,11 | 3,27 | 4,52 | 3,99 | ryczałt | 3,73 |
| | Glitoprel, tabl., 2 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 05909990085927 | 5,68 | 5,96 | 8,33 | 7,98 | ryczałt | 3,55 |
| | Glitoprel, tabl., 3 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 05909990085934 | 8,55 | 8,96 | 12,28 | 11,97 | ryczałt | 5,11 |
| | Glitoprel, tabl., 4 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 05909990085941 | 11,53 | 12,11 | 16,10 | 15,95 | ryczałt | 6,55 |
| | Symgla, tabl., 1 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 05909990570348 | 2,72 | 2,86 | 4,11 | 3,99 | ryczałt | 3,32 |
| | Symgla, tabl., 2 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 05909990570355 | 5,57 | 5,85 | 8,22 | 7,98 | ryczałt | 3,44 |
| | Symgla, tabl., 3 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 05909990570362 | 7,68 | 8,06 | 11,37 | 11,37 | ryczałt | 4,80 |
| | Symgla, tabl., 4 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 05909990573196 | 10,80 | 11,34 | 15,33 | 15,33 | ryczałt | 6,40 |
| | Symgla, tabl., 6 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 05909990570379 | 17,81 | 18,70 | 23,98 | 23,98 | ryczałt | 9,60 |
| Glipizidum | Glipizide B1, tabl., 5 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 05909990791712 | 5,35 | 5,62 | 6,87 | 3,99 | ryczałt | 6,08 |
| 1.7.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa glikozydazy - akarboza | | | | | | | | | |
| Akarbozum | Adeka, tabl., 100 mg | 30 szt. | 05909990693423 | 10,15 | 10,66 | 14,29 | 14,29 | 30% | 4,29 |

Inulina, dekglukoza (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH | Ilość dozwolona | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu firmowego | Procent odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--|---|-------------------------------|---|-----------------|---------------------|-----------------|---------------------------|---------------------|------------------------------------|
| | Adekas, tabl., 50 mg | 30 szt. | 05909990693386 | 5,18 | 5,44 | 7,54 | 7,15 | 30% | 2,54 |
| | Glucobay 100, tabl., 100 mg | 30 szt. (2 blist. po 15 szt.) | 05909990285518 | 13,28 | 13,94 | 17,57 | 14,29 | 30% | 7,57 |
| | Glucobay 50, tabl., 50 mg | 30 szt. (2 blist. po 15 szt.) | 05909990285419 | 7,45 | 7,82 | 9,92 | 7,15 | 30% | 4,92 |
| | Glucobay 50, tabl., 50 mg | 90 szt. (6 blist. po 15 szt.) | 05909990335541 | 22,36 | 23,48 | 28,18 | 21,44 | 30% | 13,17 |
| 85.0, Hormony trzustki - glukagon | | | | | | | | | |
| Glucagonum | Glucagen 1 mg Hypolit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg | 1 fiol. | 05909990693313 | 51,81 | 54,40 | 64,34 | 64,34 | ryczałt | 3,20 |
| 251.0, Doustne leki przedwaukrzycowe - flozyny | | | | | | | | | |
| Glimegliflozyna | Invokana, tabl. powł., 100 mg | 30 szt. | 05909991096106 | 160,38 | 168,40 | 184,94 | 178,14 | 30% | 60,24 |
| Dapagliflozyna | Foixiga, tabl. powł., 10 mg | 30 szt. | 05909990975884 | 133,90 | 161,60 | 178,14 | 178,14 | 30% | 53,44 |
| Empagliflozyna | Jardiance, tabl. powł., 10 mg | 28 szt. | 05909991138509 | 146,99 | 154,34 | 170,38 | 166,26 | 30% | 54,00 |
| 252.0, Lek przedwaukrzycowy - agonista GLP-1 | | | | | | | | | |
| Dulaglutidum | Tralicity, roztw. do wstrz., 1,5 mg | 2 wstrz. po 0,5 ml | 05909991219161 | 169,02 | 177,47 | 194,21 | 180,08 | 30% | 68,19 |
| Semaglutidum | Ozempic, roztw. do wstrz., 0,25 mg | 1 wstrz. po 1,5 ml + 4 igły | 05909991389901 | 322,92 | 339,07 | 360,05 | 360,05 | 30% | 108,02 |
| Semaglutidum | Ozempic, roztw. do wstrz., 0,5 mg | 1 wstrz. po 1,5 ml + 4 igły | 05909991389918 | 322,92 | 339,07 | 360,05 | 360,05 | 30% | 108,02 |
| Semaglutidum | Ozempic, roztw. do wstrz., 1 mg | 1 wstrz. po 3 ml + 4 igły | 05909991389956 | 322,92 | 339,07 | 360,05 | 360,05 | 30% | 108,02 |

Spis rysunków

| | |
|---|----|
| Rys. 1. Algorytm rozpoznawania cukrzycy. | 17 |
| Rys. 2. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2. | 41 |
| Rys. 3. Insulinoterapia u chorych na cukrzycę typu 2. Modele rozpoczęcia i intensyfikacji insulinoterapii. | 42 |

Spis tabel

| | |
|---|----|
| Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. | 9 |
| Tab. 2. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2. | 18 |
| Tab. 3. Charakterystyka kliniczna cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży. . | 19 |
| Tab. 4. Powikłania cukrzycowe. | 22 |
| Tab. 5. Występowanie cukrzycy wśród osób niepełnoletnich w Polsce w latach 2013-2018 (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach; dane GUS i NFZ). ³⁴ | 26 |
| Tab. 6. Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę w populacji dzieci i młodzieży w latach 2013-2018 (dane GUS i NFZ). ³⁴ | 26 |
| Tab. 7. Liczba pacjentów (w tys.) i koszt refundacji świadczeń (w mln zł) udzielonych z powodu cukrzycy w populacji dzieci i młodzieży w Polsce w latach 2013-2018 (na podstawie danych NFZ). ³⁴ | 29 |
| Tab. 8. Obciążenie cukrzycą w Polsce w 2017 r. - DALY, YLD, YLL (liczba/współczynnik na 100 000 osób). ⁴² | 30 |
| Tab. 9. Insuliny ludzkie i ich analogi. ⁴⁵ | 34 |
| Tab. 10. Mieszanki insulinowe. | 35 |
| Tab. 11. Oszacowanie liczby chorych (dzieci i młodzież) z cukrzycą leczonych insuliną, niestosujących pomp insulinowych w latach 2013-2018. | 49 |
| Tab. 12. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie danych NFZ. ³⁴ | 50 |
| Tab. 13. Oszacowanie liczby chorych kupujących refundowane leki na cukrzycę oraz paski do oznaczania glukozy na podstawie danych z publikacji Topór-Mądry 2019 ³² i danych GUS ³³ | 50 |
| Tab. 14. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie danych z publikacji Topór-Mądry 2019 ³² i danych GUS ³³ | 51 |
| Tab. 15. Przewidywana liczebność populacji docelowej w zależności od wariantu analizy - podsumowanie. | 51 |
| Tab. 16. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. | 53 |
| Tab. 17. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego..... | 56 |
| Tab. 18. Działania niepożądane w badaniach klinicznych dla insuliny degludec. | 57 |
| Tab. 19. Wnioskowany sposób finansowania. | 58 |
| Tab. 20. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. | 58 |
| Tab. 21. Porównanie wskazań refundacyjnych insuliny detemir i insuliny glargine z wnioskowanym wskazaniem insuliny degludec. | 60 |
| | 61 |
| | 61 |
| Tab. 24. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy (typu 1 i typu 2). | 63 |
| Tab. 25. Rekomendacje refundacyjne dla insuliny degludec w leczeniu cukrzycy typu 1 i typu 2. | 83 |

| | |
|--|-----|
| Tab. 26. Substancje czynne refundowane w Polsce (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia ⁷⁷)..... | 88 |
| Tab. 27. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - insulina glargine. | 91 |
| Tab. 28. Status rejestracyjny insuliny glargine..... | 93 |
| Tab. 29. Działania niepożądane opisane w badaniach klinicznych dla insuliny glargine. ... | 94 |
| Tab. 30. Charakterystyka technologii alternatywnej - insulina detemir. | 95 |
| Tab. 31. Zalecenia dotyczące dostosowywania dawki dla dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2..... | 97 |
| Tab. 32. Zalecenia dotyczące uproszczonego, samodzielnego dostosowywania dawki dla dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. | 98 |
| Tab. 33. Status rejestracyjny insuliny detemir. | 98 |
| Tab. 34. Działania niepożądane z badań klinicznych dla insuliny detemir..... | 99 |
| Tab. 35. Kontekst kliniczny wg schematu PICO..... | 103 |
| Tab. 36 Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy. ⁷⁷ | 105 |

Bibliografia

- ¹ World Health Organization. About Diabetes. <http://www.who.int/diabetes/en/> [dostęp 26.08.2020 r.]
- ² Mayer-Davies E. J., Khkoska A. R., Jefferies C., ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents, *Pediatric Diabetes* October, 2018; 19 (Suppl. 27): 7-19.
- ³ Myśliwiec A., Janusz-Chobot P., Myśliwiec M, et al., Accessibility to personal insulin pumps among children with diabetes mellitus in Poland in 2014, *Clin Diabetol* 2018; 7, 4: 175-181.
- ⁴ Definicja, rozpoznawanie i klasyfikacja cukrzycy Raport Grupy Konsultacyjnej WHO (1999). http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=1161&_tc=711FCE3BD2D9F683E223CC980CE764EE#defin [dostęp 27.08.2020 r.]
- ⁵ Zheng Y, Ley S. H., Hu F. B., Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications, *Nature Reviews Endocrinology*, 2018, 14, 88-98.
- ⁶ Otto-Buczowska E., Janusz-Chobot P., Cukrzyca u dzieci. Dla Pacjentów. *Medycyna Praktyczna*. <https://www.mp.pl/pacjent/pediatric/choroby/cukrzyca/72410,cukrzyca-u-dzieci> [dostęp: 28.08.2020 r.]
- ⁷ Kalyani R. R., Golden S. H., Cefalu W. T., Diabetes and Aging: Unique Considerations and Goals of Care, *Diabetes Care* Volume, 2017, 40, 440-443.
- ⁸ Witk P.W, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wójtyczek K, Sieradzki J, Matecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults – a pilot study. *Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce – program pilotażowy*. *Diabetologia Kliniczna* 2012;1(1):3-11.
- ⁹ Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, ICD-10 www.icd10.pl/ [dostęp 27.08.2020 r.]
- ¹⁰ Intema Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2019.
- ¹¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulinum glargine) w terapii cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku 2-6 lat oraz w terapii cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4350-1/2013. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/AWA/014_AWA_OT_4350_1_LANTUS_2013.03.07.pdf [dostęp 27.08.2020 r.]
- ¹² Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2019). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2019. *Diabetologia Praktyczna*, 2019, 5(1), 1-110.
- ¹³ World Health Organization. (2019). Classification of diabetes mellitus. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182> [dostęp: 27.08.2020 r.]
- ¹⁴ Flispek B. Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy. *Farm Pol* 2009;65(6):425-38. http://www.ptfarm.pl/pub/File/FP/6_2009/10__postepy%20w%20farmakoterapii%20cukrzycy%20typu%202.pdf [dostęp 27.08.2020 r.]
- ¹⁵ Cukrzyca typu 2 u dzieci. Jak się objawia? *Zdrowie i Medycyna*. Wprost. <https://zdrowie.wprost.pl/cukrzyca/10308299/cukrzyca-typu-2-u-dzieci-jak-sie-objawia.html> [dostęp: 28.08.2020 r.]
- ¹⁶ Cukrzyca. Rozpoznanie. Algorytm rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej. <https://www.mp.pl/intema/chapter/B16.II.13.1>. [dostęp: 27.08.2020 r.]
-

- ¹⁷ Nazim J., Cukrzyca typu 2 u dzieci i młodzieży. *Diabetologia. Medycyna Praktyczna*. https://diabetologia.mp.pl/cukrzyca-u-dzieci/91993_cukrzyca-typu-2-u-dzieci-i-mlodziezy [dostęp: 28.08.2020 r.]
- ¹⁸ Korzeniowska K., Jabłeczka A. Cukrzyca (Część II). *Farmacja Współczesna* 2009; 2:36-41. http://www.akademiamedycyny.pl/wp-content/uploads/2016/05/200901_Farmacja_002.pdf [dostęp 27.08.2020 r.]
- ¹⁹ Couper J. J., Haller M. J., Greenbaum C. J., SPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents, *Pediatric Diabetes* October 2018; 19 (Suppl. 27): 20-27.
- ²⁰ Kątra B. Niedocukrzenie (hipoglikemia). *Medycyna Praktyczna*. <http://cukrzyca.mp.pl/sytuacjeshczegolne/show.html?id=65984> [dostęp 27.08.2020 r.]
- ²¹ Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:837-53.
- ²² Bodalski J., Przewlekłe powikłania cukrzycy u dzieci i młodzieży - sposoby zapobiegania. *Przebieg Lekarza*, 200, 8, 42-46.
- ²³ Grzeszczak W. Patogeneza i leczenie chorych na cukrzycę typu 2. Co nowego opublikowano na ten temat w pierwszej połowie 2010 roku? *Choroby Serca i Naczyń* 2010;7 (3): 118-25.
- ²⁴ Sieradzki J. Postępy w diabetologii w 2003 roku. *Medycyna Praktyczna* 2004;1:129-37. <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=16305> [dostęp 27.08.2020 r.]
- ²⁵ Czech A., Tatoń J. Epidemia cukrzycy oraz kosztów ekonomiczno-społecznych - dlaczego w Polsce nie wykorzystuje się skutecznych programów prewencji cukrzycy typu 2 - „Inertia Preventiva”. *Medycyna Metaboliczna*. 2010;14(1):43-8.
- ²⁶ Nowakowski A. Epidemiologia cukrzycy. *Diabetologia Praktyczna* 2002;3(4):181-5.
- ²⁷ Hamman R. F., Bell R. A., Dabelea D., et al., The SEARCH for Diabetes in Youth Study: Rationale, Findings, and Future Directions, *Diabetes Care*, 2014, 37, 3336-3344.
- ²⁸ Chen L., Magliano D. J., Zimmet P. Z., The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives, *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2012, 8, 228-236.
- ²⁹ Reinehr T., Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents, *World Journal of Diabetes*, 2013, 4(6), 270-281.
- ³⁰ Farsani F., van der Aa M. P., van der Vorst M. M. J., et al., Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches, *Diabetologia*, 2013, 56, 1471-1488.
- ³¹ Haines L., Wan K. C., Lynn R., et al., Rising Incidence of Type 2 Diabetes in Children in the U.K., *Diabetes Care*, 2007, 30(5), 1097-101.
- ³² Goran M. I., Davis J., Shabi G., Low Prevalence of Pediatric Type 2 Diabetes: Where's the Epidemic?, *J Pediatr.*, 2008, 152(6), 753-755.
- ³³ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, Ninth edition 2019. <https://diabetesatlas.org/en/resources/> [dostęp: 27.08.2020 r.]
- ³⁴ NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii. Warszawa, listopad 2019. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=45> [dostęp: 27.08.2020 r.]
- ³⁵ Raport Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski. <http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2018/01/polska-1.pdf> [dostęp 18.05.2020 r.]
-

- ²⁶ Dragowski P, Czyżewska U, Cekała E, Lange P, Zadykowič R, Sójka A, Brzezińska J. Cukrzyca jako problem społeczny i ekonomiczny. *Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu* 2 (39) 2014. http://www.przeglad.amp.edu.pl/uploads/2014/2/167_2_39_2014.pdf [dostęp 27.08.2020 r.]
- ²⁷ Drapała A, Karczewicz E, Zalewska H, Gierczyński J, Grylewicz 18. J, Sielicki P. Cukrzyca - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. Raport Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Warszawa 2014.
- ²⁸ Najwyższa Izba Kontroli. NIK o profilaktyce i leczeniu cukrzycy typu 2. <https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/nik-o-profilaktyce-i-leczeniu-cukrzycy-typu-2.html> [dostęp 27.08.2020 r.]
- ²⁹ Kawalec P, Pilc A. Analiza kosztów leczenia powikłań cukrzycy poniesionych przez płatnika w Polsce w 2002 roku. *Diabetologia Praktyczna* 2004 ;5 (1):9-14.
- ³⁰ Najwyższa Izba Kontroli. Informacja o wynikach kontroli - profilaktyka i leczenie cukrzycy typu 2. KZD.430.007.2017. <https://www.nik.gov.pl/plik/id,16361,wp,18887.pdf> [dostęp 27.08.2020 r.]
- ³¹ World Health Organization. Health statistics and information systems. Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY). http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/ [dostęp: 27.08.2020 r.]
- ³² Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease (GBD). <http://www.healthdata.org/gbd> [dostęp: 27.08.2020 r.]
- ³³ Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2020). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2020. *Diabetologia Praktyczna*, 2020, 9 (1).
- Diabetes Poland (Polish Diabetes Association). 2020 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clinical Diabetology*, 2020, 9(1), 1-99.
- ³⁴ American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020 Jan; 43(Supplement 1): S163-S182. https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1 [dostęp 27.08.2020 r.]
- ³⁵ Danne T., Phillip M., Buckingham B. A., et al., ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes, *Pediatric Diabetes* October 2018; 19 (Suppl. 27): 115-135.
- ³⁶ Zietler P., Arslanian S., Fu J., et al., ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth, *Pediatric Diabetes* October 2018; 19 (Suppl. 27): 28-46.
- ³⁷ Canadian Diabetes Association. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2018 ;42 (Suppl 1):S1-S325. <http://guidelines.diabetes.ca/docs/CPG-2018-full-EN.pdf> [dostęp 27.08.2020 r.]
- ³⁸ National Institute for Health and Care Excellence, Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management. NICE guideline [NG18] Published date: 01 August 2015 Last updated: 08 November 2016 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng18/chapter/1-Recommendations> [dostęp: 27.08.2020 r.]
- ³⁹ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2017), Management of diabetes. A national clinical guideline, <https://www.sign.ac.uk/media/1054/sign116.pdf> [dostęp 27.08.2020 r.]
- ⁴⁰ Kutra B., Osobista pompa insulinowa, *Medycyna Praktyczna*, 2017. <https://www.mp.pl/cukrzyca/leczenie/66612,osobista-pompa-insulinowa> [dostęp: 21.08.2020 r.]
- ⁴¹ Jak działa pompa insulinowa? Korzyści leczenia pompą, *Diabetyk* 24. <https://diabetyk24.pl/blog-section/jak-dziala-pompa-insulinowa> [dostęp: 21.08.2020 r.]
-

³² Topór-Mądry R, Wójcyniak B, Strojek K, Rutkowski D, Bogusławski S, Ignaszewska-Wyrzykowska A, Jarosz-Chobot P, Czech M, Kozierekiewicz A, Chlebus K, et al. Prevalence of diabetes in Poland: a combined analysis of national databases. *Diabetic Medicine* 2019.

³³ Główny Urząd Statystyczny (GUS). Prognoza ludności na lata 2014-2050 (opracowana 2014 r.). <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-,1,5.html> [dostęp: 21.08.2020 r.]

³⁴ Tresiba®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tresiba-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 24.08.2020 r.]

³⁵ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.

³⁶ Tresiba EPAR. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tresiba> [dostęp 09.09.2020 r.]

³⁷ Thalange N, Deeb L, Lotova V, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2015;16 (3): 164-176.

³⁸ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. <http://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp 27.08.2020 r.]

³⁹ Scottish Medicines Consortium (SMC). Insulin degludec (Tresiba®). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/insulin-degludec-tresiba-nonsubmission-106015/> [dostęp: 26.08.2020 r.]

⁴⁰ Scottish Medicines Consortium (SMC). Insulin degludec (Tresiba®). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/insulin-degludec-tresiba-resubmission-85613/> [dostęp: 26.08.2020 r.]

⁴¹ All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Insulin degludec (Tresiba®). <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/insulin-degludec-tresiba/> [dostęp: 26.08.2020 r.]

⁴² National Centre for Pharmacoeconomics (NCEP). Insulin degludec (Tresiba®). <http://www.ncep.ie/drugs/insulin-degludec-tresiba/> [dostęp: 26.08.2020 r.]

⁴³ Haute Autorité de Santé (HAS). Insulin degludec (Tresiba®). https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12822_TRESIBA_PIC_INS_Avis3_CT12822.pdf [dostęp: 26.08.2020 r.]

⁴⁴ Haute Autorité de Santé (HAS). Insulin degludec (Tresiba®). https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16576_TRESIBA_QD_INS_Avis1_CT16576.pdf [dostęp: 25.09.2020 r.]

⁴⁵ Haute Autorité de Santé (HAS). Insulin degludec (Tresiba®). https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16983_TRESIBA_PIC_EI_Avis2_CT16983.pdf [dostęp: 26.08.2020 r.]

⁴⁶ Haute Autorité de Santé (HAS). Insulin degludec (Tresiba®). https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17265_TRESIBA_PIC_REEV_Avis2_CT17265.pdf [dostęp: 25.09.2020 r.]

⁴⁷ Zorginstituut Nederland. Insulin degludec (Tresiba®). <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2013/11/29/insuline-degludec-diabetes-mellitus-tresiba-bij-diabetes-mellitus-bij-volwassenen> [dostęp: 25.09.2020 r.]

⁴⁸ Gemeinsamer Bundesausschuss. Insulin degludec (Tresiba®). <https://www.g-ba.de/beschluesse/2074/> [dostęp: 26.08.2020 r.]

⁴⁹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Insulin degludec (Tresiba®). <https://www.g-ba.de/beschluesse/2309/> [dostęp: 26.08.2020 r.]

¹⁰ Gemeinsamer Bundesausschuss. Insulin degludec (Tresiba®). <https://www.g-ba.de/beschluesse/3866/> [dostęp: 26.08.2020 r.]

¹¹ PBS (PBAC) Insulin degludec (Tresiba®). <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/insulin-psd-march-2013.pdf> [dostęp: 26.08.2020 r.]

¹² Canadian Drug Expert Committee. Insulin degludec (Tresiba®). https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SRO521_Tresiba_complete_Nov-22-17_e.pdf [dostęp: 27.08.2020 r.]

¹³ Tandvårds Läkemedelsförmånsverket. <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2013-06-24-tresiba-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html> [dostęp: 25.09.2020 r.]

¹⁴ Insulin degludec (Tresiba®). https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/T/Tresiba_Diabetes1_2015.pdf [dostęp: 25.09.2020 r.]

¹⁵ Insulin degludec (Tresiba®). https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/T/Tresiba_T1D_2016.pdf [dostęp: 25.09.2020 r.]

¹⁶ Insulin degludec (Tresiba®). https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Wetodevurderinger/T/Tresiba_T2DM_2019.pdf [dostęp: 25.09.2020 r.]

¹⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-24-sierpnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywienia-og-oz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2020-r> [dostęp: 31.08.2020 r.]

¹⁸ 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. Dz. U. nr 12, poz. 388.

¹⁹ GlucaGen Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/43_GlucaGen_1_mg_HypoKit_proszek_i_rozp_do_sporz_roztw_do_ws_trzyk_1_mg.pdf [dostęp: 27.08.2020 r.]

²⁰ Lantus®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lantus-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 24.08.2020 r.]

²¹ Levemir. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/levemir-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 24.08.2020 r.]

²² Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):854-65.

²³ Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405-12.

²⁴ Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Khan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the

American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033. Epub 2018 Oct 4.

²⁵ Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2019 Dec 19. doi: 10.1007/s00125-019-05039-w. [Epub ahead of print]

²⁶ Yudkin JS, Eggleston EM. 'Hard', 'soft' and 'surrogate' endpoints in diabetes. *J Epidemiol Community Health* 2013;67(4):295-7.

²⁷ National Institute for Health and Care Excellence, Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidelines [NG28]. December 2015. Last updated: August 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> [dostęp: 27.08.2020 r.]

²⁸ Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wójtyczek K, Śieradzki J, Małecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults – a pilot study. *Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce – program pilotażowy*. *Diabetologia Kliniczna* 2012;1(1):3-11.