



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

## **Grupa limitowa 14.3**

zmiana wskazań refundacyjnych:  
leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci

opracowanie nr OT.422.0.4.2024

Data ukończenia: 19.03.2024 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 1905.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	liczba osób, u których wystąpiło dane zdarzenie
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
2.2. Zakres prac analitycznych zrealizowanych w raporcie .....	6
<b>3. Omówienie wskaźników refundacyjnych dla długodziałających analogów insuliny .....</b>	<b>7</b>
<b>4. Skuteczność kliniczna – dane rejestracyjne.....</b>	<b>9</b>
4.1. Abasaglar i Lantus.....	9
4.2. Levemir.....	10
4.3. Ryzodeg .....	11
4.4. Toujeo.....	13
4.5. Tresiba.....	15
<b>5. Wcześniejsze oceny Agencji .....</b>	<b>18</b>
5.1. Abasaglar .....	18
5.2. Lantus.....	19
5.3. Levemir.....	21
5.4. Ryzodeg .....	22
5.5. Toujeo.....	24
5.6. Tresiba.....	26
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....</b>	<b>29</b>
<b>7. Aktualna praktyka leczenia.....</b>	<b>41</b>
7.1. Metodyka badania rzeczywistej praktyki klinicznej – analiza zawartości baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ .....	41
7.2. Liczebność populacji .....	41
7.3. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych .....	44
<b>8. Wpływ na obciążenie budżetu płatnika publicznego .....</b>	<b>48</b>
8.1. Założenia .....	49
8.1.1. Populacja .....	49
8.1.2. Koszty .....	50
8.2. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	51
<b>9. Źródła.....</b>	<b>52</b>
<b>10. Załączniki.....</b>	<b>54</b>
10.1. Szczegółowe wyniki analizy wpływu na budżet .....	54

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)

20 lutego 2024 r.

i znak pisma zlecającego

PLR2.4504.184.2024.EB

Pełna nazwa ocenianego problemu (z pisma zlecającego):

- (1) ocena zasadności wprowadzenia zmiany wskazań refundacyjnych dla produktów leczniczych z grupy limitowej 14.3 Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny

Zmiana wskazań refundacyjnych miałyby polegać na:

- usunięciu zapisów dotyczących stosowania insuliny NPH od co najmniej 6 miesięcy,
- usunięciu zapisów dotyczących wymaganego poziomu HbA1c,
- usunięciu zapisów dotyczących występowania nocnych hipoglikemii.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r. poz. 146) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna i podmiot odpowiedzialny:

Nazwa	Nazwa postaci farmaceutycznej	Moc	Podmiot odpowiedzialny	Czy refund.?
<b>INSULINUM DEGLUDECUM</b>				
<b>TRESIBA</b>	roztwór do wstrzykiwań	100 J./ML	Novo Nordisk A/S	<b>TAK</b>
<b>TRESIBA</b>	roztwór do wstrzykiwań	200 J./ML	Novo Nordisk A/S	NIE
<b>INSULINUM DEGLUDECUM + INSULINUM ASPARTUM</b>				
<b>RYZODEG</b>	roztwór do wstrzykiwań	100 J./ML	Novo Nordisk A/S	<b>TAK</b>
<b>INSULINUM DETEMIRUM</b>				
<b>LEVEMIR</b>	roztwór do wstrzykiwań	100 J./ML	Novo Nordisk A/S	<b>TAK</b>
<b>INSULINUM GLARGINUM</b>				
<b>ABASAGLAR</b>	roztwór do wstrzykiwań	100 J.M./ML	Eli Lilly Nederland B.V.	<b>TAK</b>
<b>LANTUS</b>	roztwór do wstrzykiwań	100 J.M./ML	Sanofi-Aventis Deutschland Gmbh	<b>TAK</b>
<b>SEMGLEE</b>	roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu	100 J/ML	Viatrix Ltd	NIE
<b>TOUJEO</b>	roztwór do wstrzykiwań	300 J/ML	Sanofi-Aventis Deutschland Gmbh	<b>TAK</b>

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie materiałów analitycznych w sprawie zasadności wprowadzenia zmiany wskazania refundacyjnego dla produktów leczniczych z grupy limitowej 14.3 Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny oraz wydanie stanowiska Rady Przejrzystości. Zmiana wskazań refundacyjnych miałaby polegać na:

- usunięciu zapisów dotyczących stosowania insuliny NPH od co najmniej 6 miesięcy,
- usunięciu zapisów dotyczących wymaganego poziomu HbA1c,
- usunięciu zapisów dotyczących występowania nocnych hipoglikemii.

Dotatkową zmianą porządkującą (w przypadku uznania zasadności wprowadzenia wyżej wymienionych zmian) miałby być wspólny zapis wskazań dotyczący leczenia cukrzycy różnych typów.

Doprecyzowano, żeby w przygotowanych materiałach analitycznych,

- ocenić zasadność wprowadzenia przedmiotowych zmian;
- odnieść się do zmian populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia;
- odnieść się do zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego.

### 2.2. Zakres prac analitycznych zrealizowanych w raporcie

Z uwagi na ograniczony w zleceniu czas na realizację niniejszego zlecenia wypracowano strategię realizacji podniesionych problemów. Opracowanie zawiera:

- Omówienie propozycji z merytoryczną oceną potencjalnego wpływu na liczebność populacji wraz z odniesieniem się do źródeł jeśli to będzie konieczne.
- Wskazanie **pozycji ocenianej technologii** – przedstawienie aktualnych dokumentów z wytycznymi krajowymi, europejskimi i NCCN.
- Wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonego przez analityków Agencji w oparciu o surowe dane sprawozdawcze NFZ zebrane w komunikacie SWIAD<sup>1</sup> i LEK<sup>2</sup>. Badanie zawiera analizę wielkości potencjalnej populacji, dynamiki zmian, kwoty refundacji całkowitej.
- Analizę obciążenia budżetu płatnika publicznego – prognoza zmian w wykorzystaniu insuliny.

---

<sup>1</sup> prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załączniki do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.

<https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komunikat-swiad/>

<sup>2</sup> prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego danych refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wydawanych na recepty, przekazywanych przez apteki ogólnodostępne

<https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/lista-typow-komunikatow-xml/komunikat-lek/>

### 3. Omówienie wskaźników refundacyjnych dla długodziałających analogów insuliny

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. MZ z 2023 r., poz. 112), produkty zawierające długodziałające analogi insuliny finansowane są w aptece na receptę.

Tabela 1. Refundowane produkty lecznicze zawierające długodziałające analogi insuliny

substancja czynna	produkt	zakres wskazań objętych refundacją	zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
<b>GL 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny</b>			
<b>Insulinum degludecum</b>	Tresiba, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	Cukrzyca typu I u dorosłych; Cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 7,5\%$ 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); Cukrzyca typu I u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży; Cukrzyca typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz cukrzyca typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)	-
<b>Insulinum degludecum + Insulinum aspartum</b>	Ryzodeg, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz 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)	-
<b>Insulinum detemirum</b>	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	<1>Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; <2>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)	-
<b>Insulinum glarginum</b>	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz 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)	-
	Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	Cukrzyca typu I 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 u dorosłych o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)	-

Aktualnie w grupie limitowej 14.3 funkcjonują różne wskazania refundacyjne w zależności od produktu leczniczego i substancji czynnej. Najmniej ograniczeń charakteryzuje wskazanie obejmujące leczenie cukrzycy typu I – jest dostępne dla pacjentów od 1., 2., 6. lub 18. roku życia, bez innych warunków precyzujących dostępność. W przypadku cukrzycy typu II analogi są dostępne dla pacjentów zarówno dorosłych jak i dzieci z ograniczeniem do stosowanego uprzednio leczenia z wykorzystaniem insulin izofanowych przez co najmniej pół roku i z utrzymującym się wysokim poziomem hemoglobiny glikowanej. Drugą możliwością dla pacjentów z cukrzycą typu II było stosowanie insuliny izofanowej przez pół roku oraz epizody ciężkiej lub nocnej hipoglikemii. Wszystkie produkty były również dostępne dla pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie z ograniczeniami wiekowymi w przypadku produktów Tresiba (od 2. roku życia) oraz Toujeo (tylko u dorosłych).

**Tabela 2. Refundowane produkty lecznicze zawierające długodziałające analogi insuliny – dane rejestracyjne**

produkt	data rejestracji	data wejścia do refundacji	aktualne wskazanie rejestracyjne	proponowane brzmienie wskazania
<b>Abasaglar</b>	09.09.2014	01.09.2015	update: 24.09.2021 r. Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku <b>od 2 lat</b> i starszych	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku <b>powyżej 2 lat</b>
<b>Lantus</b>	09.06.2000	01.07.2012	update: 10.07.2023 r. Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku <b>od 2 lat</b> i starszych	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku <b>powyżej 2 lat</b>
<b>Levemir</b>	01.06.2004	01.07.2012	update: 13.07.2021 r. Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci <b>powyżej 1. roku życia</b>	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku <b>powyżej 1. roku życia</b>
<b>Ryzodeg</b>	21.01.2013	01.01.2020	update: 23.09.2021 r. Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku <b>powyżej 2 lat</b>	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku <b>powyżej 2 lat</b>
<b>Toujeo</b>	26.06.2000	01.01.2017	update: 24.11.2023 r. Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku <b>powyżej 6 lat</b>	Leczenie cukrzycy <b>u dorosłych</b>
<b>Tresiba</b>	20.01.2013	01.05.2019	update: 21.02.2022 r. Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci <b>powyżej 1. roku życia</b>	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku <b>powyżej 1. roku życia</b>

Na podstawie analizy dokumentacji można stwierdzić, że propozycja zmian na obwieszczeniu prowadzi do zrównania wskazań refundacyjnych do aktualnego brzmienia wskazań rejestracyjnych z jednym wyjątkiem. Przedstawiona propozycja do oceny zawęża dostępność dla produktu Toujeo wyłącznie do pacjentów dorosłych wobec wskazania rejestracyjnego wskazującego na zasadność leczenia pacjentów od szóstego roku życia. Należy wskazać, że wskazanie rejestracyjne produktu Toujeo zostało zmienione na podstawie decyzji<sup>3</sup> EU/1/00/133 z dnia 28 listopada 2019 r. Decyzja o zmianie wskazań rejestracyjnych została poparta analizą EMA/CHMP/596054/2019<sup>4</sup>, w której oceniono wyniki przedłożonego przez podmiot odpowiedzialny badania EFC13957. Badanie to zostało przeprowadzone w populacji dzieci i młodzieży między 6 a 17 rokiem życia. Okres obserwacji trwał w fazie głównej randomizowanej 6 miesięcy, Toujeo porównywano z produktem Lantus. Ogólny stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu w leczeniu cukrzycy u dzieci i młodzieży oceniono pozytywnie.

Pismem z dnia 12 marca 2024 r. Minister Zdrowia zwrócił się do Prezesa Agencji, w przypadku posiadania czasu i możliwości z prośbą o analizę rozszerzenia wskazania leku Toujeo do populacji zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego (tj. leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat) jako dodatkowego. W analizie wpływu na budżet uwzględniono dwa warianty dla leku Toujeo.

<sup>3</sup> DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 28.11.2019 r., w sprawie zmiany wydanego decyzją K(2000)1486 pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Toujeo - Insulina glargine”

[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191128146547/dec\\_146547\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191128146547/dec_146547_pl.pdf)

<sup>4</sup> Assessment report, Toujeo, International non-proprietary name: insulin glargine

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/toujeo-h-c-309-ii-0108-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/toujeo-h-c-309-ii-0108-epar-assessment-report-variation_en.pdf)



## 4. Skuteczność kliniczna – dane rejestracyjne

### 4.1. Abasaglar i Lantus

Występowanie przeciwciał o krzyżowej reakcji w stosunku do insuliny ludzkiej oraz insuliny glargine obserwowano w badaniach klinicznych z tą samą częstością w grupach pacjentów otrzymujących insulinę NPH jak i u pacjentów otrzymujących insulinę glargine. Wpływ insuliny glargine (podawanej raz na dobę) na retinopatię cukrzycową był oceniany, z zastosowaniem insuliny NPH jako leku porównawczego (insulina NPH podawana dwa razy na dobę), w pięcioletnim otwartym badaniu obejmującym 1024 pacjentów z cukrzycą typu 2, u których badano progresję retinopatii o 3 lub więcej stopni w skali ETDRS (ang. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) za pomocą fotografii dna oka. Nie wykazano istotnej różnicy w odniesieniu do progresji retinopatii cukrzycowej po porównaniu insuliny glargine z insuliną NPH.

Badanie **ORIGIN** (ang. Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) było wielośrodkowym badaniem z randomizacją o modelu czynnikowym 2x2, w którym udział wzięło **12 537 uczestników**

- należących do grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego
- z nieprawidłowym poziomem glukozy na czczo,
- zaburzeniami tolerancji glukozy (12% uczestników) lub cukrzycą typu 2,
- przyjmujących nie więcej niż 1 doustny lek przeciwcukrzycowy (88% uczestników).

Uczestników badania randomizowano (1:1) do grupy przyjmującej insulinę glargine (n=6 264) w dawce modyfikowanej tak, by uzyskać stężenie glukozy na czczo  $\leq 95$  mg/dl (5,3 mM), albo do grupy leczonej standardowo (n=6 273).

Pierwszym równorzędnym pierwszorzędowym parametrem oceny skuteczności był czas upływający do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego lub udaru mózgu bez skutku śmiertelnego, a drugim równorzędnym pierwszorzędowym parametrem oceny skuteczności był czas upływający do wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z równorzędnych zdarzeń pierwszorzędowych, przeprowadzenia procedury rewaskularyzacyjnej (na naczyniach wieńcowych, szyjnych lub obwodowych) lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono zgony ze wszystkich przyczyn oraz parametr złożony w postaci powikłań mikroangiopatycznych. **Stosowanie insuliny glargine nie spowodowało zmiany względnego ryzyka rozwoju choroby układu sercowo-naczyniowego i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z leczeniem standardowym.** Nie wykazano żadnych różnic między leczeniem insuliną glargine a leczeniem standardowym w odniesieniu do dwóch wspomnianych równorzędnych parametrów pierwszorzędowych; któregokolwiek z punktów końcowych wchodzących w skład tych parametrów; zgonów ze wszystkich przyczyn; lub złożonego punktu końcowego w postaci powikłań mikroangiopatycznych. Do dnia zakończenia badania średnia dawka insuliny glargine wynosiła 0,42 j./kg. **Mediana wartości HbA1c w punkcie wyjścia wynosiła 6,4%**, a w całym okresie obserwacji kontrolnej mediana wartości HbA1c oznaczanych w trakcie leczenia wahała się w zakresie od 5,9% do 6,4% w grupie leczonej insuliną glargine i od 6,2% do 6,6% w grupie leczonej standardowo.

Wskaźnik występowania ciężkiej hipoglikemii (liczba pacjentów z ciężką hipoglikemią przypadająca na 100 pacjento-lat ekspozycji) wyniósł

- 1,05 w grupie leczonej insuliną glargine
- 0,30 w grupie leczonej standardowo,

a wskaźnik występowania potwierdzonej hipoglikemii nieuznanej za ciężką wyniósł

- 7,71 w grupie leczonej insuliną glargine
- 2,44 w grupie leczonej standardowo.

Podczas tego trwającego 6 lat badania u 42% osób leczonych insuliną glargine nie wystąpił ani jeden incydent hipoglikemii. Podczas ostatniej wizyty przewidzianej w trakcie leczenia masa ciała

- wzrastała średnio o 1,4 kg w stosunku do wartości wyjściowej w grupie leczonej insuliną glargine
- zmniejszała się średnio o 0,8 kg w grupie leczonej standardowo.

W randomizowanym, kontrolowanym **badaniu klinicznym dzieci** (w wieku od 6 do 15 lat) z cukrzycą typu 1 (**n=349**) były leczone przez 28 tygodni według schematu baza-bolus z zastosowaniem ludzkiej insuliny przed każdym posiłkiem. Insulinę glargine podawano jeden raz na dobę przed snem, a insulinę NPH raz lub dwa razy na dobę. W obu leczonych grupach zaobserwowano podobny wpływ na stężenie hemoglobiny glikowanej oraz częstość występowania hipoglikemii, jednak **stężenie glukozy w osoczu na czczo obniżyło się bardziej w porównaniu do wartości wyjściowych w grupie leczonej insuliną glargine niż w grupie leczonej insuliną NPH**. Również częstość występowania ciężkich hipoglikemii była mniejsza w grupie leczonej insuliną glargine. Stu czterdziestu trzech pacjentów z grupy leczonej insuliną glargine kontynuowało leczenie insuliną glargine w niekontrolowanej przedłużonej fazie tego badania z obserwacją trwającą średnio 2 lata. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa podczas wydłużonego okresu leczenia insuliną glargine.

Przeprowadzono także skrzyżowane badanie w którym porównywano insulinę glargine z insuliną lispro do insuliny NPH w skojarzeniu ze zwykłą insuliną ludzką (każda terapia stosowana w losowej kolejności przez 16 tygodni) u 26 pacjentów z cukrzycą typu 1 w wieku od 12 do 18 lat. Tak jak w badaniu u dzieci opisanym powyżej, **zmniejszenie stężenia glukozy na czczo w porównaniu do wartości wyjściowych było większe w grupie leczonej insuliną glargine niż w grupie leczonej insuliną NPH**. Zmiana HbA1c w porównaniu do wartości wyjściowych była podobna w obu grupach, chociaż wartości stężenia glukozy rejestrowane w nocy były istotnie większe w grupie leczonej insuliną glargine/lispro niż w grupie leczonej insuliną NPH/zwykłą insuliną ludzką, odpowiednio ze średnim najmniejszym stężeniem (nadir) 5,4 mM w porównaniu do 4,1 mM. Częstość występowania nocnych hipoglikemii wyniosła

- 32% w grupie leczonej insuliną glargine/lispro
- 52% w grupie leczonej insuliną NPH/zwykłą insuliną ludzką.

U 125 dzieci w wieku od 2 do 6 lat, z cukrzycą typu I, przeprowadzono 24-tygodniowe badanie w grupach równoległych, porównujące insulinę glargine podawaną jeden raz na dobę rano z insuliną NPH podawaną jeden lub dwa razy na dobę, jako insulinę podstawową. Obydwie grupy otrzymywały szybkie wstrzyknięcie insuliny (bolus), przed posiłkami. Główny **cel, którym było wykazanie, że insulina glargine nie jest gorsza niż insulina NPH pod względem liczby hipoglikemii ogółem nie został osiągnięty**. Wykazano tendencję do większej liczby przypadków hipoglikemii u pacjentów przyjmujących insulinę glargine [insulina glargine: wskaźnik częstości vs NPH (95% CI) = 1,18 (0,97-1,44)]. Hemoglobina glikowana oraz zmienność glikemii były porównywalne w obydwu grupach. W badaniu nie zaobserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

## 4.2. Levemir

W długoterminowych badaniach klinicznych wykazano mniejszą zmienność glikemii na czczo w trakcie leczenia produktem Levemir, w porównaniu z leczeniem insuliną NPH. W badaniach u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, **wykazano porównywalną kontrolę glikemii (HbA1c) uzyskaną po zastosowaniu produktu Levemir i insuliny NPH i glarginy** oraz mniejszy przyrost masy ciała po zastosowaniu produktu Levemir. W badaniu, w którym porównywano Levemir do insuliny glarginy, Levemir mógł być podawany raz lub dwa razy na dobę, podczas gdy insulina glargina podawana była raz na dobę. W badaniu tym 55% pacjentów otrzymujących Levemir ukończyło 52 tygodniowe leczenie stosując Levemir dwa razy na dobę.

W badaniach oceniających stosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych w skojarzeniu z produktem Levemir, **wykazano o 61-65% mniejsze ryzyko wystąpienia łagodnej nocnej hipoglikemii w porównaniu z insuliną NPH**. U pacjentów z cukrzycą typu 2 nieosiągających założonych celów leczenia podczas stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych przeprowadzono otwarte randomizowane badanie kliniczne. Badanie rozpoczęło się 12 tygodniowym okresem wprowadzającym z zastosowanym leczeniem liraglutydem wraz z metforminą, w którym 61% pacjentów osiągnęło HbA1c < 7%. 39% pacjentów, którzy nie osiągnęli celu, zostało zrandomizowanych do leczenia dodatkowo produktem Levemir podawanym raz na dobę lub kontynuowania leczenia liraglutydem wraz z metforminą przez 52 tygodnie. Dołączenie produktu Levemir pozwoliło na dalsze zmniejszenie wartości HbA1c z 7,6% do 7,1% po 52 tygodniach. Nie wystąpiły ciężkie hipoglikemie. Ciężka hipoglikemia definiowana jest następująco: pacjent nie jest w stanie samodzielnie sobie poradzić, wymaga pomocy i podania glukagonu lub glukozy doustnie.

Skuteczność i bezpieczeństwo po wprowadzeniu do leczenia liraglutylu (1,8 mg) w porównaniu z placebo oceniono w trwającym 26 tygodni, podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym, prowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną leczeniem insuliną bazową z metforminą lub bez niej. W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii, dawka insuliny została zmniejszona o 20% u pacjentów z wartością wyjściową HbA1c ≤8,0%. Następnie pacjenci mogli stopniowo zwiększać dawkę insuliny,

jednak dawka nie mogła być większa, niż dawka stosowana przed randomizacją. Produkt leczniczy Levemir był stosowany jako insulina bazowa u 33% (n=147) pacjentów (97,3% stosowało metforminę). U tych pacjentów wprowadzenie liraglutylu do leczenia, skutkowało większym obniżeniem wartości HbA1c w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (do 6,93% w porównaniu do 8,24%), większym obniżeniem poziomu glukozy w osoczu na czczo (do 7,20 mmol/l w porównaniu do 8,13 mmol/l) oraz większym obniżeniem masy ciała (-3,47 kg w porównaniu do -0,43 kg). Wartości wyjściowe badanych parametrów były porównywalne w obu grupach. Zaobserwowany wskaźnik występowania łagodnej hipoglikemii w obu grupach był podobny. W żadnej z grup nie zaobserwowano ciężkiej hipoglikemii. W badaniach długoterminowych u pacjentów z cukrzycą typu 1 w trakcie intensywnej insulinoterapii (w schemacie baza-bolus) **produkt Levemir dawał korzystniejsze wyniki glikemii na czczo w porównaniu z insuliną NPH**. Leczenie produktem Levemir umożliwia **kontrolę glikemii (HbA1c) porównywalną z insuliną NPH**, wiąże się również z mniejszym ryzykiem wystąpienia nocnej hipoglikemii i nie powoduje przyrostu masy ciała. W badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia insuliną w schemacie baza-bolus obserwowano podobną całkowitą częstość występowania hipoglikemii w trakcie leczenia produktem Levemir i insuliną NPH. Analizy nocnych hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1 wykazały znacząco mniejsze ryzyko wystąpienia łagodnej nocnej hipoglikemii (rozumianej jako zachowanie zdolności do samodzielnego leczenia i potwierdzonej stężeniem glukozy mniejszym od 2,8 mmol/l we krwi kapilarnej lub od 3,1 mmol/l w osoczu) w porównaniu z insuliną NPH, natomiast **nie wykazały różnic w cukrzycy typu 2**. Zaobserwowano pojawianie się przeciwciał podczas stosowania produktu Levemir. Jednak nie miało to wpływu na kontrolę glikemii.

Skuteczność i bezpieczeństwo insuliny Levemir było badane przez 12 miesięcy **w trzech randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych u młodzieży i dzieci (łącznie n=1 045)**. W badaniach brało udział 167 dzieci w wieku od 1 do 5 lat. Badania wykazały, że kontrola glikemii (HbA1c) podczas leczenia insuliną Levemir jest **porównywalna z leczeniem insuliną NPH oraz insuliną degludec**, stosowaną w schemacie baza-bolus, stosując margines równoważności 0,4%. W badaniu porównującym Levemir z insuliną degludec **wskaźnik występowania hiperglikemii z kwasicą ketonową był znacznie wyższy dla insuliny Levemir** i wynosił odpowiednio 1,09 oraz 0,68 zdarzeń na pacjento-rok ekspozycji. Zaobserwowano mniejszy przyrost masy ciała (odchylenie standardowe, waga skorygowana względem płci i wieku) podczas stosowania insuliny Levemir niż insuliny NPH. Badanie z udziałem dzieci w wieku powyżej 2 lat zostało przedłużone o dodatkowe 12 miesięcy (dane łącznie z 24 miesięcy leczenia), aby oszacować powstawanie przeciwciał w trakcie długotrwałego leczenia insuliną Levemir. Po wzroście stężenia przeciwciał insulinowych w ciągu pierwszego roku, w drugim roku ich stężenie spada do wartości nieznacznie wyższej niż przed rozpoczęciem badania. Rezultaty wskazują, że rozwój przeciwciał nie ma negatywnego wpływu na kontrolę glikemii i dawkę insuliny Levemir.

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u młodzieży z cukrzycą typu 2 zostały **uzyskane przez ekstrapolację danych uzyskanych z grupy dzieci, młodzieży i dorosłych z cukrzycą typu 1** oraz dorosłych z cukrzycą typu 2. Uzyskane wyniki potwierdzają zasadność stosowania produktu leczniczego Levemir u młodzieży z cukrzycą typu 2.

### 4.3. Ryzodeg

Przeprowadzono **siedem międzynarodowych, randomizowanych, kontrolowanych, otwartych badań klinicznych** prowadzonych do osiągnięcia zakładanego celu, trwających od 26 do 52 tygodni, z całkowitą liczbą **1761 pacjentów z cukrzycą** (do 1 badania włączono 362 pacjentów z cukrzycą typu 1, a do 6 pozostałych badań włączono 1399 pacjentów z cukrzycą typu 2), którym podawano Ryzodeg. Skutek działania produktu leczniczego Ryzodeg podawanego raz na dobę porównywano ze skutkami działania insuliny glargine (100 jednostek/ml) (IGlar) podawanej raz na dobę w dwóch badaniach dotyczących pacjentów z cukrzycą typu 2. Działanie produktu leczniczego Ryzodeg podawanego dwa razy na dobę porównywano z działaniem dwufazowej insuliny aspart 30 (BIAsp 30) podawanej dwa razy na dobę w dwóch badaniach u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz porównywano z działaniem insuliny degludec (IDeg) podawanej raz na dobę jednocześnie z insuliną aspart (IAsp) podawaną 2-4 razy na dobę w jednym badaniu u pacjentów z cukrzycą typu 2. Także w jednym badaniu u pacjentów z cukrzycą typu 2 Ryzodeg podawany raz na dobę porównywano z działaniem insuliny glargine (IGlar) podawanej raz na dobę jednocześnie z IAsp podawaną raz na dobę. Po 26 tygodniach leczenia dawka Ryzodeg mogła zostać podzielona na dwie dawki, podawane dwa razy na dobę. We wszystkich badaniach dotyczących pacjentów z cukrzycą typu 2 było możliwe leczenie skojarzone z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (ang. Oral Antidiabetic Drugs - OADs). Działanie produktu leczniczego Ryzodeg podawanego raz na dobę jednocześnie z insuliną aspart (IAsp) porównywano z działaniem insuliny detemir (IDet) podawanej raz na dobę lub dwa razy na dobę jednocześnie z IAsp w cukrzycy typu 1. W 6 na 7 badań **potwierdzono równoważność produktu leczniczego Ryzodeg w odniesieniu do zmiany stężenia HbA1c** mierzonego od punktu wyjściowego do końca badania względem wszystkich produktów porównywanych, gdy badanie było prowadzone do osiągnięcia zakładanego celu, natomiast w jednym badaniu u pacjentów z cukrzycą typu 2 równoważność nie została

potwierdzona (porównanie IDegAsp podawanej dwa razy na dobę z IDeg podawaną raz na dobę jednocześnie z IAsp podawaną 2–4 razy na dobę). Nie stwierdzono występowania istotnie klinicznego wytwarzania przeciwciał przeciwko insulinie w wyniku długotrwałego leczenia produktem leczniczym Ryzodeg.

#### Pacjenci z cukrzycą typu 2

W dwóch badaniach, w przypadku schematu leczenia insulina-OAD obejmującego zarówno nieleczonych insuliną (rozpoczęcie leczenia), jak i stosujących insulinę (intensyfikacja leczenia) pacjentów z cukrzycą typu 2, stosowanie produktu leczniczego Ryzodeg raz na dobę powodowało podobną kontrolę glikemii (HbA1c) jak IGLar (podawanej zgodnie z informacją na oznakowaniu). Posiłkowa kontrola glikemii była lepsza dla produktu Ryzodeg niż samej insuliny bazowej, ponieważ Ryzodeg zawiera szybko działającą insulinę posiłkową (insulina aspart). Przy stosowaniu produktu Ryzodeg obserwowano **mniejszy wskaźnik nocnej hipoglikemii** (definiowanej jako epizody między północą a 6 rano, potwierdzone na podstawie stężenia glukozy w osoczu <3,1 mmol/l lub na podstawie konieczności udzielenia pomocy pacjentowi) w porównaniu z insuliną IGLar.

Ryzodeg podawany dwa razy na dobę powodował podobną kontrolę glikemii (HbA1c) jak BIAsp 30 podawany dwa razy na dobę u pacjentów z cukrzycą typu 2. Stosowanie tego produktu leczniczego prowadzi do lepszej poprawy stężenia glukozy w osoczu na czczo w porównaniu z BIAsp 30. Ryzodeg powoduje mniej przypadków hipoglikemii ogółem i nocnej hipoglikemii. Ryzodeg podawany dwa razy na dobę porównano z IDeg podawaną raz na dobę z IAsp (2–4 wstrzyknięcia/dobę) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazową, u których stwierdzono potrzebę intensyfikacji leczenia insuliną doposiłkową. Protokół badania przewidywał prowadzenie standardowego leczenia, ale zezwalał w pewnym zakresie na indywidualne jego dostosowanie. Oba sposoby leczenia poprawiły kontrolę glikemii z szacowanym średnim obniżeniem HbA1c (-1,23%) uzyskanym przy leczeniu produktem leczniczym Ryzodeg w porównaniu do IDeg w skojarzeniu z IAsp (-1,42%), mierzonej od wartości wyjściowej w ciągu 26 tygodni, co stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy. Kryteria zdefiniowanej wcześniej równoważności dotyczącej zmiany HbA1c o 0,4% [0,18 (-0,04; 0,41)] nie zostały spełnione. **Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi.** W jednym badaniu u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazową, u których stwierdzono potrzebę intensyfikacji leczenia insuliną doposiłkową, przez 26 tygodni porównywano Ryzodeg podawany raz na dobę z IGLar podawaną raz na dobę jednocześnie z IAsp podawaną raz na dobę. Po 26 tygodniach leczenia, w ramieniu badania, w którym podawano Ryzodeg, dawka Ryzodeg mogła zostać podzielona na dwie dawki, do podawania dwa razy na dobę, a w ramieniu, w którym podawano IGLar, dodatkowe dawki IAsp mogły być podawane do dodatkowych posiłków (do 3 razy na dobę). Protokół badania przewidywał prowadzenie standardowego leczenia, ale zezwalał w pewnym zakresie na indywidualne jego dostosowanie. Po 26 tygodniach leczenia produktem leczniczym Ryzodeg podawanym raz na dobę uzyskano podobną kontrolę glikemii (HbA1c) w porównaniu do IGLar podawanej raz na dobę jednocześnie z IAsp podawaną raz na dobę (szacowane średnie obniżenie wynosiło -1,01% w porównaniu do -1,09%). Po 38 tygodniach leczenia produktem leczniczym Ryzodeg podawanym raz lub dwa razy na dobę uzyskano podobną kontrolę glikemii (HbA1c) w porównaniu do IGLar podawanej raz na dobę jednocześnie z IAsp podawaną 1–3 razy na dobę (szacowane średnie obniżenie wynosiło -1,17% w porównaniu do -1,26%). Stosowanie produktu leczniczego Ryzodeg cechowało się niższym wskaźnikiem wystąpienia nocnych hipoglikemii w porównaniu do IGLar podawanej raz na dobę jednocześnie z IAsp w ciągu 26 tygodni leczenia (0,42 w porównaniu do 0,76 szacowanego wskaźnika na pacjentorok ekspozycji) oraz 38 tygodni leczenia (0,51 w porównaniu do 0,83 szacowanego wskaźnika na pacjentorok ekspozycji).

#### Pacjenci z cukrzycą typu 1

U pacjentów z cukrzycą typu 1 za pomocą produktu leczniczego Ryzodeg podawanego raz na dobę jednocześnie z IAsp do pozostałych posiłków uzyskano podobną kontrolę glikemii (HbA1c i stężenia glukozy w osoczu na czczo) przy mniejszym odsetku nocnej hipoglikemii w porównaniu ze schematem leczenia baza-bolus za pomocą IDet wraz z IAsp do wszystkich posiłków. Nie stwierdzono występowania istotnie klinicznego wytwarzania przeciwciał przeciwko insulinie w wyniku długotrwałego leczenia produktem leczniczym Ryzodeg

**DEVOTE** to randomizowane, podwójnie zaślepienie oraz zależne od wystąpienia incydentu badanie kliniczne badające insulinę degludec, długodziałającą składową produktu leczniczego Ryzodeg. Mediana czasu trwania badania wynosiła 2 lata, w badaniu porównywano bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe insuliny degludec vs insulina glargine (100 jednostek/ml) u 7 637 pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (3-składowe MACE): zgonu sercowo-naczyniowego, niezakończony zgonem zawału serca, niezakończony zgonem udaru mózgu. Badanie to zostało zaprojektowane w celu wykazania równoważności insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine w zakresie wykluczenia określonego marginesu ryzyka (1,3) dla współczynnika ryzyka (HR, ang. hazard ratio) wystąpienia MACE. Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine zostało potwierdzone (HR 0,91 [0,78; 1,06]). Wyniki analizy przeprowadzonej w podgrupach (uwzględniono np. płeć, czas

trwania cukrzycy, sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka oraz wcześniejszy schemat dawkowania insuliny) były zgodne z pierwotnym założeniem. Wyjściowa wartość HbA1c w obu grupach wynosiła 8,4%, a po 2 latach wartość HbA1c w obu grupach (pacjenci leczeni insuliną degludec oraz insuliną glargine) wynosiła 7,5%.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ryzodeg dla:

- noworodków i niemowląt w wieku od urodzenia do 12 miesięcy z cukrzycą typu 1;
- wszystkich podgrup w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ryzodeg wykazano w randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem **dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1**, trwającym 16 tygodni (n=362). W grupie leczonej produktem Ryzodeg znalazło się **40 dzieci w wieku 2-5 lat, 61 dzieci w wieku 6-11 lat oraz 80 osób w wieku 12–17 lat**. Stosowanie produktu leczniczego Ryzodeg podawanego raz na dobę wraz z głównym posiłkiem oraz insuliny aspart podawanej do pozostałych posiłków wykazało podobne obniżenie HbA1c oceniane w 16 tygodniu leczenia oraz brak różnic w FPG oraz SMPG w porównaniu do leczenia lekiem porównawczym, insuliną detemir podawaną raz lub dwa razy na dobę wraz z doposiłkową insuliną aspart.

W 16 tygodniu leczenia średnia dawka dobową insuliny wynosiła

- 0,88 jednostek/kg w grupie leczonej produktem Ryzodeg
- 1,01 jednostek/kg w grupie leczonej insuliną detemir.

Wskaźniki występowania (zdarzenia na pacjentorok ekspozycji) potwierdzonej hipoglikemii (definicja ISPAD 2009: 46,23 w porównaniu do 49,55) i potwierdzonej nocnej hipoglikemii (5,77 w porównaniu do 5,40) **były porównywalne dla produktu leczniczego Ryzodeg i insuliny detemir**, podczas gdy wskaźnik występowania ciężkiej hipoglikemii (0,26 w porównaniu do 0,07) był wyższy w ramieniu badania, w którym podawano Ryzodeg, chociaż różnica ta nie była statystycznie znacząca. W każdej grupie zgłoszono kilka przypadków ciężkiej hipoglikemii; zaobserwowany wskaźnik występowania ciężkiej hipoglikemii w ramieniu badania, w którym podawano Ryzodeg był wyższy wśród uczestników w wieku 2–5 lat w porównaniu do uczestników w wieku 6-11 lat lub 12–17 lat (0,42 w porównaniu do odpowiednio 0,21 oraz 0,21).

**Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa u młodzieży z cukrzycą typu 2 przeprowadzono wykorzystując dane pochodzące od młodzieży i dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.** Ocena ta uzasadnia stosowanie produktu leczniczego Ryzodeg u młodzieży z cukrzycą typu 2.

#### 4.4. Toujeo

Ogólna skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Toujeo (insuliny glargine 300 jednostek/ml) podawanego raz na dobę w celu kontroli glikemii została porównana z insuliną glargine 100 jednostek/ml podawaną raz na dobę. Przeprowadzono **otwarte, randomizowane badania porównawcze** z kontrolą aktywną trwające maksymalnie do 26 tygodni, w których wzięło udział **546 pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2474 pacjentów z cukrzycą typu 2**. Wyniki wszystkich badań klinicznych produktu leczniczego Toujeo wskazują na **równowagę w obniżeniu wartości HbA1c od wartości wyjściowych aż do momentu zakończenia badania w porównaniu do insuliny glargine 100 jednostek/ml**. Na zakończenie badania zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu przez produkt leczniczy Toujeo było zbliżone do insuliny glargine 100 jednostek/ml, a łagodniejsze obniżenie tych wartości osiągnięto podczas okresu dostosowywania dawki produktu leczniczego Toujeo. Kontrola glikemii była podobna, gdy produkt leczniczy Toujeo był podawany raz na dobę rano lub wieczorem. Na poprawę wartości HbA1c nie miały wpływu takie czynniki jak płeć, pochodzenie etniczne, wiek, okres trwania cukrzycy (mniej niż 10 lat i co najmniej 10 lat), wartości wyjściowe HbA1c (mniej niż 8% i co najmniej 8%) lub wartości wyjściowe wskaźnika masy ciała (ang. body mass index, BMI). Na koniec badań, przeprowadzonych w modelu leczenie-do-celu (ang. treat-to-target trials), w zależności od populacji pacjentów i terapii skojarzonej, obserwowano zwiększenie dawki od 10% do 18% u pacjentów z grupy produktu leczniczego Toujeo w porównaniu do pacjentów z grupy porównawczej. Wyniki badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazały, że częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii (występującej o dowolnej porze dnia oraz hipoglikemii nocnej) była mniejsza u pacjentów stosujących produkt leczniczy Toujeo niż u leczonych insuliną glargine 100 jednostek/ml, oba w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną podawaną bezpośrednio przed posiłkami. Przewaga produktu leczniczego Toujeo nad insuliną glargine 100 jednostek/ml w zmniejszaniu ryzyka potwierdzonej nocnej hipoglikemii została wykazana u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazalną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (zmniejszenie ryzyka o 18%) lub z insuliną podawaną bezpośrednio przed posiłkami

(zmniejszenie ryzyka o 21%) podczas okresu od 9 tygodnia badania do końca jego trwania. Działanie zmniejszające ryzyko hipoglikemii było stale obserwowane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Toujeo w porównaniu do pacjentów leczonych insuliną glargine 100 jednostek/ml niezależnie od wieku, płci, BMI i czasu trwania cukrzycy. U pacjentów z cukrzycą typu 1 częstość występowania hipoglikemii była podobna u pacjentów leczonych produktem leczniczym Toujeo w porównaniu do pacjentów leczonych insuliną glargine 100 jednostek/ml.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Toujeo podawanego o stałej porze lub według elastycznego czasu podawania badano również w dwóch randomizowanych, otwartych badaniach klinicznych trwających 3 miesiące. Pacjenci z cukrzycą typu 2 (n = 194) otrzymywali produkt leczniczy Toujeo raz na dobę wieczorem albo o tej samej porze każdego dnia (ustalony czas podawania) albo w ciągu 3 godzin przed lub po ustalonej porze podawania (elastyczny czas podawania). Podawanie produktu leczniczego według elastycznego czasu podawania nie miało wpływu na stężenie glukozy we krwi i częstość występowania hipoglikemii.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Toujeo zaobserwowano średnią zmianę masy ciała mniejszą niż 1 kg na koniec 6-miesięcznego okresu badania.

Wpływ insuliny glargine 100 jednostek/ml (podawanej raz na dobę) na retinopatię cukrzycową był oceniany z zastosowaniem insuliny NPH jako leku porównawczego (insulina NPH podawana dwa razy na dobę), w pięcioletnim otwartym badaniu z udziałem 1024 pacjentów z cukrzycą typu 2, u których badano rozwój retinopatii o 3 lub więcej stopni w skali ETDRS (ang. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) za pomocą fotografii dna oka. Nie wykazano istotnej różnicy w odniesieniu do rozwoju retinopatii cukrzycowej po porównaniu insuliny glargine 100 jednostek/ml z insuliną NPH.

W wielośrodkowym, randomizowanym badaniu **ORIGIN** (ang. Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention), przeprowadzonym według schematu 2x2 z udziałem 12 537 pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz nieprawidłową glikemią na czczo (ang. impaired fasting glucose, IFG) lub nieprawidłową tolerancją glukozy (ang. impaired glucose tolerance, IGT) (12% uczestników badania) lub z cukrzycą typu 2 (leczonych  $\leq$  1 doustnym lekiem przeciwcukrzycowym) (88% uczestników badania). Pacjentów randomizowano (1:1) do grupy otrzymującej insulinę glargine 100 jednostek/ml (n=6264) podawanej w takiej dawce, aby stężenie glukozy na czczo (ang. fasting plasma glucose, FPG) wynosiło  $\leq$ 95 mg/dl (5,3 mM) lub do grupy otrzymującej standardowe leczenie (n=6273). Jednym z pierwszorzędowych punktów końcowych, będącym podstawowym kryterium skuteczności był czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem. Drugim pierwszorzędowym punktem końcowym, będącym podstawowym kryterium skuteczności był czas do wystąpienia po raz pierwszy któregośkolwiek pierwszorzędowego zdarzenia lub procedury rewaskularyzacji (naczyń wieńcowych, szyjnych lub obwodowych) lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny oraz złożony punkt końcowy dotyczący powikłań mikronaczyniowych. Podawanie insuliny glargine 100 jednostek/ml nie wpływało na zmianę względnego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego lub śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu ze standardowym leczeniem. Nie zaobserwowano różnic, pomiędzy podawaniem insuliny glargine, a standardowym leczeniem dla dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych oraz dla żadnego złożonego punktu końcowego zawierającego te dwa kryteria skuteczności ani dla śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny lub dla złożonego punktu końcowego dotyczącego powikłań mikronaczyniowych. Średnia dawka insuliny glargine 100 jednostek/ml na koniec badania wynosiła 0,42 jednostki/kg mc. **W punkcie wyjściowym badania mediana stężenia HbA1c u pacjentów wynosiła 6,4%**, natomiast mediana HbA1c podczas leczenia wynosiła od 5,9% do 6,4% w grupie otrzymującej insulinę glargine 100 jednostek/ml oraz od 6,2% do 6,6% w grupie otrzymującej standardowe leczenie przez cały okres trwania obserwacji. Współczynnik występowania ciężkiej hipoglikemii (liczba pacjentów na 100 pacjento-lat ekspozycji) wynosił 1,05 w grupie otrzymującej insulinę glargine 100 jednostek/ml i 0,3 w grupie otrzymującej standardowe leczenie, natomiast współczynnik występowania potwierdzonej nieciężkiej hipoglikemii wynosił 7,71 w grupie otrzymującej insulinę glargine 100 jednostek/ml oraz 2,44 w grupie otrzymującej standardowe leczenie. W ciągu 6 lat trwania badania 42% pacjentów otrzymujących insulinę glargine 100 jednostek/ml w ogóle nie doświadczyło hipoglikemii.

Podczas ostatniej wizyty w trakcie leczenia średnie zwiększenie masy ciała w stosunku do stanu wyjściowego wynosiło 1,4 kg w grupie otrzymującej insulinę glargine 100 jednostek/ml, natomiast w grupie otrzymującej standardowe leczenie średnie zmniejszenie masy ciała wynosiło 0,8 kg.

#### Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Toujeo badano w randomizowanym w stosunku 1:1, kontrolowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu klinicznym u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 przez 26 tygodni (n = 463). Pacjenci w ramieniu produktu leczniczego Toujeo to 73 dzieci w wieku

do 12. roku życia i 160 dzieci w wieku  $\geq 12$  lat. Produkt leczniczy Toujeo podawany raz na dobę wykazywał podobne zmniejszenie HbA1c i FPG od wartości wyjściowej do 26 tygodnia, w porównaniu do insuliny glargine 100 jednostek/ml.

Analiza zależności dawka-odpowiedź kliniczna wykazała, że po początkowej fazie dostosowywania dawkowania, dawki dostosowane do masy ciała u dzieci są większe niż u dorosłych w stanie stacjonarnym. Ogólnie częstość występowania hipoglikemii u pacjentów w dowolnej kategorii była podobna w obu grupach leczenia, przy czym 97,9% pacjentów w grupie produktu leczniczego Toujeo i 98,2% w grupie insuliny glargine 100 jednostek/ml zgłosiło co najmniej jedno zdarzenie. Podobnie nocna hipoglikemia była porównywalna w grupach leczonych produktem leczniczym Toujeo i insuliną glargine 100 jednostek/ml. Odsetek pacjentów zgłaszających ciężką hipoglikemię był niższy u pacjentów w grupie produktu leczniczego Toujeo w porównaniu do pacjentów w grupie insuliny glargine 100 jednostek/ml, odpowiednio 6% i 8,8%. Odsetek pacjentów z epizodami hiperglikemii z ketozą był niższy dla produktu leczniczego Toujeo w porównaniu do insuliny glargine 100 jednostek/ml, odpowiednio 6,4% i 11,8%. Podczas stosowania produktu leczniczego Toujeo nie stwierdzono zastrzeżeń związanych z bezpieczeństwem w odniesieniu do działań niepożądanych i standardowych parametrów bezpieczeństwa. Rozwój przeciwciał był sporadyczny i nie miał znaczenia klinicznego.

**Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 zostały ekstrapolowane z danych dotyczących młodzieży i dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 i dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.** Wyniki potwierdzają zastosowanie produktu leczniczego Toujeo u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2.

## 4.5. Tresiba

Przeprowadzono **11 międzynarodowych, kontrolowanych, otwartych, randomizowanych, z grupami równoległymi**, prowadzonych do osiągnięcia zakładanego celu badań klinicznych trwających 26 lub 52 tygodnie, w których **4 275 pacjentom podawano produkt leczniczy Tresiba** (1102 z cukrzycą typu 1 i 3173 z cukrzycą typu 2). Działanie produktu leczniczego Tresiba zostało zbadane w otwartych badaniach klinicznych u pacjentów z cukrzycą typu 1, pacjentów nieprzyjmujących wcześniej insuliny (rozpoczęcie leczenia insuliną w cukrzycy typu 2) oraz u pacjentów wcześniej przyjmujących insulinę (intensyfikacja leczenia insuliną w cukrzycy typu 2), zarówno przy stałym jak i zmiennym czasie podawania leku. Potwierdzono, że **obniżenie HbA1c od punktu wyjściowego do zakończenia badania, było równoważne we wszystkich badaniach w odniesieniu do wszystkich produktów porównywanych (insulina detemir i insulina glargine (100 jednostek/ml))**. O ile poprawa HbA1c była równoważna w porównaniu do innych produktów insulinowych, produkt leczniczy Tresiba był statystycznie istotnie lepszy w obniżaniu poziomu HbA1c w stosunku do sitagliptyny. W prospektywnie planowanej metaanalizie obejmującej siedem otwartych badań prowadzonych do osiągnięcia zakładanego celu u pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2 produkt leczniczy Tresiba okazał się lepszy pod względem mniejszej liczby potwierdzonych epizodów hipoglikemii wynikającej z leczenia (na podstawie poprawy w cukrzycy typu 2) i nocnych potwierdzonych hipoglikemii w porównaniu z insuliną glargine (100 jednostek/ml) (podawanej zgodnie ze wskazaniem). Zmniejszenie liczby hipoglikemii zostało osiągnięte przy mniejszym średnim stężeniu glukozy w osoczu podczas podawania produktu leczniczego Tresiba niż podczas podawania insuliny glargine.

Nie stwierdzono występowania istotnie klinicznego wytwarzania przeciwciał przeciwko insulinie w wyniku długotrwałego leczenia produktem leczniczym Tresiba.

W 104-tygodniowym badaniu klinicznym, 57% pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych produktem Tresiba (insuliną degludec) w skojarzeniu z metforminą osiągnęło docelową wartość HbA1c  $< 7\%$ . Pozostali pacjenci zostali włączeni do 26-tygodniowego, otwartego, randomizowanego badania oceniającego skojarzone leczenie z liraglutylem lub pojedynczą dawką insuliny aspart (przyjmowanej z największym posiłkiem). W grupie otrzymującej insulinę degludec w skojarzeniu z liraglutylem, dawka insuliny została zmniejszona o 20% w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii. Dodanie liraglutylu skutkowało statystycznie istotnym zmniejszeniem stężenia HbA1c ( $-0,73\%$  dla liraglutylu w porównaniu do  $-0,40\%$  dla komparatora, szacunkowe średnie) oraz masy ciała ( $-3,03$  w porównaniu do  $0,72$  kg, szacunkowe średnie). Częstość występowania hipoglikemii (na pacjento-rok ekspozycji) była statystycznie istotnie niższa po dodaniu liraglutylu niż po dodaniu pojedynczej dawki insuliny aspart ( $1,0$  w porównaniu do  $8,15$ ; współczynnik:  $0,13$ ; 95% CI: od  $0,08$  do  $0,21$ ).

Ponadto, przeprowadzono dwa 64-tygodniowe, kontrolowane, podwójnie zaślepienie, randomizowane, w układzie naprzemiennym, prowadzone do osiągnięcia zakładanego celu badania kliniczne z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1 (501 pacjentów) lub typu 2 (721 pacjentów), u których występował przynajmniej jeden czynnik ryzyka hipoglikemii. Pacjenci zostali zrandomizowani do grupy leczonej produktem Tresiba lub insuliną glargine (100 jednostek/ml), a następnie leczenie pacjentów przebiegało w układzie naprzemiennym. Badania oceniały

wskaźnik wystąpienia hipoglikemii podczas leczenia produktem Tresiba w porównaniu do leczenia insuliną glargine (100 jednostek/ml).

**DEVOTE** to randomizowane, podwójnie zaślepienie oraz zależne od wystąpienia incydentu badanie kliniczne z medianą czasu trwania wynoszącą 2 lata, porównujące bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe produktu leczniczego Tresiba versus insulina glargine (100 jednostek/ml) u **7 637 pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych**. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (3-składowe MACE): zgonu sercowo-naczyniowego, niezakończony zgonem zawału serca, niezakończony zgonem udaru mózgu. Badanie to zostało zaprojektowane w celu wykazania równoważności produktu leczniczego Tresiba w porównaniu do insuliny glargine w zakresie wykluczenia określonego marginesu ryzyka (1,3) dla współczynnika ryzyka (HR, ang. hazard ratio) wystąpienia MACE. Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe produktu leczniczego Tresiba w porównaniu do insuliny glargine zostało potwierdzone (HR 0,91 [0,78; 1,06]). Wyniki analizy przeprowadzonej w podgrupach (uwzględniono np. płeć, czas trwania cukrzycy, sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka oraz wcześniejszy schemat dawkowania insuliny) były zgodne z pierwotnym założeniem. Wyjściowa wartość HbA1c w obu grupach wynosiła 8,4%, a po 2 latach wartość HbA1c w obu grupach (pacjenci leczeni produktem leczniczym Tresiba oraz insuliną glargine) wynosiła 7,5%. Produkt leczniczy Tresiba wykazał **przewagę nad insuliną glargine poprzez niższy wskaźnik wystąpienia ciężkich przypadków hipoglikemii oraz niższy odsetek pacjentów doświadczających ciężkiej hipoglikemii**. Wskaźnik wystąpienia ciężkiej hipoglikemii nocnej był znacznie niższy dla produktu leczniczego Tresiba w porównaniu do insuliny glargine.

Produkt Tresiba badano w trakcie **otwartego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną** przyjmującą aktywne leczenie; w trakcie badania **kobiety z cukrzycą typu 1 będące w ciąży** leczono w schemacie baza-bolus z zastosowaniem produktu Tresiba (**92 kobiety**) lub insuliny detemir (96 kobiet) jako insuliny bazowej, oba produkty w skojarzeniu z insuliną aspart jako insuliną posiłkową (EXPECT). Produkt Tresiba był **równoważny w porównaniu z insuliną detemir**, co określono na podstawie pomiaru stężenia HbA1c dokonanego podczas ostatniej przed porodem planowej wizyty związanej z pomiarem HbA1c, która miała miejsce po 16 tygodniu ciąży. Ponadto, nie zaobserwowano różnic między grupami terapeutycznymi w zakresie kontroli glikemii w czasie ciąży (zmiana stężenia HbA1c, stężenia glukozy w osoczu na czczo i stężenia glukozy w osoczu po posiłku). Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic dotyczących produktu Tresiba i insuliny detemir w zakresie punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu u matki: hipoglikemia, poród przedwczesny i zdarzenia niepożądane podczas ciąży. Stan przedrzucawkowy zgłoszono u 12 pacjentek leczonych produktem Tresiba (13,2%) i u 7 pacjentek (7,4%) leczonych insuliną detemir. Nieplanowane cięcia cesarskie przeprowadzono u 23 pacjentek (25,3%) leczonych produktem Tresiba i u 15 pacjentek (16,0%) leczonych insuliną detemir. Większość zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w obu grupach miała charakter nieciężki, umiarkowane nasilenie i mało prawdopodobny związek z badanym produktem, a ich wynik określono jako „wyzdrowienie/ustąpienie”. Nie zgłoszono żadnych zgonów u pacjentek zrandomizowanych do udziału w badaniu. Nie zgłoszono żadnego przypadku śmierci okołoporodowej ani śmierci w okresie noworodkowym. **Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic pomiędzy produktem Tresiba a insuliną detemir w zakresie punktów końcowych związanych z ciążą** (wczesna śmierć płodu, obecność poważnych wad płodu, hipoglikemia u noworodka, śmierć okołoporodowa, śmierć w okresie noworodkowym, makrosomia płodu, większa masa ciała płodu niż wskazywałby na to wiek ciążowy oraz działania niepożądane u niemowląt w okresie 30 dni od urodzenia).

Dzieci i młodzież Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Tresiba dla:

- noworodków i niemowląt w wieku od urodzenia do 12 miesięcy z cukrzycą typu 1
- dzieci w wieku od urodzenia do 10 lat z cukrzycą typu 2,

pod warunkiem, że choroba lub stan, do leczenia którego przeznaczony jest konkretny produkt leczniczy, nie wystąpił w określonej podgrupie dzieci.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Tresiba badano w **26-tygodniowym, kontrolowanym, randomizowanym w stosunku 1:1 badaniu klinicznym**, przeprowadzonym wśród dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 (liczba pacjentów, **n=350**) i przedłużonym o kolejne 26 tygodni (**n=280**). Produkt leczniczy Tresiba stosowano u 43 dzieci w wieku od 1 do 5 lat, 70 dzieci w wieku od 6 do 11 lat oraz 61 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat. Podawanie produktu leczniczego Tresiba raz na dobę spowodowało **podobne obniżenie HbA1c w 52. tygodniu oraz większe obniżenie glikemii na czczo w stosunku do wartości wyjściowej, w porównaniu do leku porównawczego, insuliny detemir** podawanej raz lub dwa razy na dobę. Wyniki te osiągnięto po obniżeniu o 30% dawki dobowej produktu leczniczego Tresiba w stosunku do insuliny detemir. Częstość występowania (na pacjento-rok ekspozycji) ciężkiej hipoglikemii (definicja ISPAD; 0,51 w porównaniu do 0,33), potwierdzonej hipoglikemii (57,71 w porównaniu do 54,05) oraz nocnej potwierdzonej hipoglikemii (6,03



---

w porównaniu do 7,60) była porównywalna dla produktu leczniczego Tresiba i insuliny detemir. W obu grupach terapeutycznych, u dzieci w wieku od 6 do 11 lat stwierdzono większy wskaźnik potwierdzonej hipoglikemii niż w innych grupach wiekowych. Wśród dzieci w wieku od 6 do 11 lat leczonych produktem leczniczym Tresiba stwierdzono większy wskaźnik ciężkiej hipoglikemii. Częstość występowania ciężkiej hipoglikemii z ketozą była znacząco niższa w grupie leczonej produktem leczniczym Tresiba, w porównaniu do grupy leczonej insuliną detemir (0,68 i 1,09, odpowiednio). Nie odnotowano kwestii bezpieczeństwa dotyczących produktu leczniczego Tresiba w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych i standardowych parametrów bezpieczeństwa. Rozwój przeciwciał był niewielki i nie miał znaczenia klinicznego.

**Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u nastoletnich pacjentów z cukrzycą typu 2 zostały ekstrapolowane z danych dotyczących młodzieży i dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.** Uzyskane wyniki uzasadniają stosowanie produktu leczniczego Tresiba u nastoletnich pacjentów z cukrzycą typu 2.

## 5. Wcześniejsze oceny Agencji

### 5.1. Abasaglar

#### AWA OT.4350.13.2016

Produkt ten był przedmiotem oceny Agencji w 2016 r., wówczas wniosek dotyczył rozszerzenia wskazania refundacyjnego na całą cukrzycę typu 2. Na czas analiz insulina Abasaglar była refundowana w ograniczonym wskazaniu dla cukrzyca typu 2, po niepowodzeniu leczenia insuliną ludzką NPH tj. w przypadku stosowania insuliny NPH przez co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$  lub w przypadku stosowania insuliny NPH przez co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

W 2014 roku w AOTMiT przeprowadzona została analiza weryfikacyjna dla insuliny Lantus (insulina glargine) nr: AOTM-OT-4350-22/2014 w tym samym wskazaniu. W AKL wnioskodawcy uwzględniono 3 badania nowe w stosunku do badań poddanych ocenie Agencji podczas opracowania AWA dla leku Lantus.

- Nowe badania dotyczą porównania IG<sup>5</sup>+OAD<sup>6</sup> vs NPH+OAD (2 badania) i porównania IG+bolus±OAD vs MIX<sup>7</sup>+OAD (1 badanie).
- Włączenie nowych badań nie wpływa jednak na kierunek zależności ani na istotność statystyczną ocenianych parametrów, nie zmienia w związku z tym wnioskowania na temat skuteczności insuliny Abasaglar względem wnioskowania o skuteczności insuliny Lantus z 2014 r.
- Należy przy tym zaznaczyć, że dla wielu porównań wyniki metaanaliz **nie osiągnęły istotności statystycznej**, a wyniki cząstkowe poszczególnych badań w wielu sytuacjach wskazywały na odmienny kierunek zależności pomiędzy porównywanymi terapiami. Jednocześnie do AKL wnioskodawcy włączono 40 badań RCT, które obejmowały stosunkowo długie okresy obserwacji (od 12 tygodni do 5 lat). Mając to na uwadze należy uznać, że przedstawione dowody na skuteczność IG są umiarkowanej jakości.

W AWA przedstawiono 12 rekomendacji dla produktów zawierających insulinę glargine, w tym 5 dla insuliny Abasaglar. Wszystkie rekomendacje dla insuliny Abasaglar były pozytywne. Zwracano w nich głównie uwagę na podobne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne insuliny Abasaglar i insuliny referencyjnej Lantus oraz na niższą cenę insuliny biopodobnej Abasaglar. Jednocześnie, w stosunku do insuliny glargine porównywanej do insulin bazowych NPH zaznaczano, że wykazuje zbliżoną skuteczność lub może być skuteczniejsza niż NPH w zakresie redukcji epizodów hipoglikemii lecz nie uzasadnia to znacząco wyższych kosztów wnioskowanej terapii.

W podsumowaniu zwrócono uwagę, że w 2015 roku ok. 168 tys. osób (9%) spośród populacji pacjentów z cukrzycą (typu 1 oraz typu 2) stosujących insulinoterapię stanowiły osoby po 75 roku życia (dane NFZ). Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 19 sierpnia 2016 r. od 1 września 2016 roku osoby te uzyskały uprawnienie do bezpłatnych insulin z grupy LAA.

#### Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2016 z dnia 26 września 2016 roku

Rada Przejrzystości uznaje za **niezasadne** objęcie refundacją produktu Abasaglar we wskazaniu: cukrzyca typu 2, w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań. Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie zgodnie z aktualnymi wskazaniami refundacyjnymi.

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. Wniosek uzyskał negatywną rekomendację Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji ze względu na brak dobrej jakości danych potwierdzających przewagę insuliny Lantus nad innymi schematami leczenia w zakresie poprawy wyników poziomu HbA1c u chorych z wyjściowym niskim ryzykiem hipoglikemii. Aktualna sytuacja kliniczna i refundacyjna pozostaje bez zmian w stosunku do sytuacji podczas oceny insuliny Lantus.

<sup>5</sup> insulina glargine

<sup>6</sup> doustne leki przeciw cukrzycowe

<sup>7</sup> mieszanka insulin

W AWA dla leku Lantus (insulinum glargine) w tym samym wskazaniu dla większości porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencją a komparatorem w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych. Włączenie nowych badań do analizy bezpieczeństwa nie spowodowało zmiany wnioskowania na temat bezpieczeństwa insulinum glargine (IG).

### Rekomendacja nr 60/2016 z 29 września 2016 r.

Prezes Agencji **nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Abasaglar we wskazaniu: cukrzyca typu 2, dostępnego w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań. Prezes Agencji rekomenduje dalszą refundację leku Abasaglar we wskazaniach, w których jest obecnie refundowany.

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że poszerzenie wskazań refundacyjnych dla wnioskowanej interwencji byłoby niewłaściwe. 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.

## 5.2. Lantus

### AOTM-OT-4350-22/2014

W raporcie wskazano, że oceniany lek znajduje się w obwieszczeniu MZ z dnia 24 czerwca 2014 r. jako lek refundowany dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, tj.: cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$  oraz 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). Wówczas ocena dotyczyła wskazania leczenia cukrzycy typu II.

Na czas tamtejszej oceny produkt leczniczy Lantus stanowił już trzykrotnie przedmiot obrad Rady Przejrzystości (RP) lub Rady Konsultacyjnej (RK), m.in. we wnioskowanym wskazaniu (leczenie cukrzycy typu 2), jak i w węższym wskazaniu, obejmującym aktualnie refundowane wskazanie (pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c  $\geq 8\%$  i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat).

Analiza kliniczna została wykonana na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą.

- IGLar + OAD  $\pm$  bolus vs NPH + OAD  $\pm$  bolus

Wyniki badania Rosenstock 2009 wskazują, że IGLar w porównaniu z insuliną NPH w długoletnim horyzoncie czasowym odznacza się istotnie statystycznie: niższym zapotrzebowaniem na dawkę insuliny bazalnej (MD = -10,47 [-15,84; -5,10]), mniejszym przyrostem masy ciała [(MD = -1,20 [-1,26; -1,14]) oraz mniejszą częstością hipoglikemii objawowych (MD = -1,95 [-3,77; -0,13]).

- IGLar + OAD vs NPH + OAD

IGLar + OAD w porównaniu z NPH + OAD prowadzi do istotnie statystycznie większej redukcji poziomu HbA1c (MD = -0,07 [-0,13; -0,01]), zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA1c bez hipoglikemii nocnych (RB = 1,23 [1,08; 1,41]) oraz zmniejsza glikemię na czczo (MD = 0,15 mmol/l [0,25; 0,05]). Ponadto, w grupie IGLar istotnie statystycznie mniejsza była liczba epizodów (na pacjenta na rok) hipoglikemii objawowych (MD = -0,41 [-0,65; -0,16]), nocnych (MD = 1,93 [-3,16; -0,69]), nocnych objawowych (MD = -0,74 [-1,06; -0,42]) oraz ciężkich (MD = -0,09 [-0,17; -0,02]), a także niższy był odsetek pacjentów doświadczających hipoglikemii nocnej (RR = 0,63 [0,51; 0,77]). Końcowa dawka dobową insuliny była nieznacznie wyższa w grupie IGLar (MD = 2,56U [0,97; 4,16]).

- IGLar + OAD vs MIX

IGLar + OAD w porównaniu z MIX istotnie statystycznie zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA1c bez hipoglikemii nocnych (RB = 1,61 [1,22; 2,13]) i docelowy poziom FBG

(RB = 2,18 [1,61; 2,95]) oraz HbA1c (RB = 1,49 [1,03; 2,16]), a także zmniejsza glikemię na czczo (MD = -0,93 mmol/l [1,39; 0,46]) i obniża średni poziom HbA1c (MD = -0,36% [-0,54; -0,18]). Ponadto, w grupie IGlara istotnie statystycznie mniejsza była liczba epizodów (na pacjenta na rok) hipoglikemii ogółem (MD = -5,80 [8,72; 2,88]), objawowej (MD = -3,11 [-4,95; -1,27]) i nocnej (MD = -0,53 [1,05; -0,01]).

- IGlara + OAD vs MIX + OAD

IGlara+OAD istotnie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania docelowego poziomu glikemii na czczo (RB=1,96 [1,28; 3,01]), przy słabiej wyrażonym wpływie na redukcję średniego poziomu HbA1c (MD=0,26% [0,12; 0,40]) w porównaniu do MIX+OAD. W grupie IGlara istotnie statystycznie mniejsza była liczba epizodów (na pacjenta na rok) hipoglikemii ogółem (MD=-4,89 [-7,41; -2,36]) oraz hipoglikemii objawowych (MD= 6,03 [9,62; -2,44]). W grupie IGlara+OAD zanotowano także istotnie mniejszy przyrost masy ciała (MD=-1,27 kg [1,56; -0,97]), jak również niższą końcową dawkę dobową insuliny (MD=-0,08 U/kg [0,14; 0,03]) w porównaniu do MIX+OAD. Pacjenci stosujący IGlara raportowali istotnie statystycznie lepszą jakość życia wg DSC-R (parametry ogółem) niż pacjenci leczeni MIX+OAD (MD=-2,2 pkt; p=0,03).

- IGlara + OAD vs IDet + OAD

IGlara + OAD w porównaniu z IDet + OAD cechuje się lepszym wyrównaniem glikemicznym wyrażonym odsetkiem pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c ≤ 6,5% bez hipoglikemii objawowych (RB = 1,76 [1,02; 3,05]), a także przyczynia się do osiągnięcia docelowej glikemii u większego odsetka pacjentów (RB = 1,26 [1,06; 1,49]). Stosowanie IGlara wiązało się z nieco większym przyrostem masy ciała (MD = 0,93 kg [0,63; 1,23]), natomiast zużycie insuliny było istotnie statystycznie mniejsze (MD = 19,45 [-23,12; -15,79]) niż w przypadku IDet. Odnotowano również zwiększoną częstość hipoglikemii ogółem (MD=1,22; p = 0,034) w porównaniu do grupy IDet. Satysfakcja z leczenia mierzona w skali DTSQ była znamienne statystycznie większa w grupie IGlara niż u pacjentów z ramienia IDet (MD = 1,80 pkt; p < 0,001). Również jakość życia wg DSC-R w domenie odnoszącej się do bólu neuropatycznego wskazywała na istotną statystycznie przewagę IGlara + OAD nad IDet + OAD (MD = 1,20 pkt; p = 0,027).

- IGlara + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD

W grupie IGlara istotnie statystycznie mniejsze było ryzyko wystąpienia hipoglikemii nocnych (RR = 0,77 [0,63; 0,94]) oraz ciężkich (RD = -0,02 [-0,03; -0,001]).

- IGlara + bolus ± OAD vs MIX ± OAD

IGlara + bolus ± OAD w porównaniu z MIX + OAD istotnie statystycznie zwiększa odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c bez hipoglikemii (RB = 1,68 [1,13; 2,48]), poprawia redukcję glikemii na czczo (odpowiednio RB = 1,54 [0,99; 2,40]; p = 0,0224) i zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania docelowego poziomu FPG (MD = -0,80 mmol/l [-1,39; -0,21]).

- IGlara + bolus ± OAD vs IDet + bolus ± OAD

IGlara+bolus±OAD w porównaniu z IDet+bolus±OAD istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania docelowego poziomu HbA1c bez hipoglikemii (RB = 1,24 [1,03; 1,49]), docelowego poziomu glikemii na czczo (RB = 1,38 [1,11; 1,72]) oraz w większym stopniu redukuje poziom HbA1c (MD = -0,25% [0,40; -0,09]). W grupie IGlara obserwowano większy przyrost masy ciała (MD=1,24 kg [0,59; 1,89]) w porównaniu do grupy kontrolnej.

Pozytywne rekomendacje finansowe odnośnie zastosowania Lantusa w leczeniu cukrzycy typu 2 wydali: australijski PBAC (2006), kanadyjski (Ontario dla Lantusa SoloStar) CED (2010). Szkocki SMC w roku 2013 wydał rekomendację pozytywną z zastrzeżeniem, iż stosowanie leku powinno być ograniczone do tych pacjentów, u których dochodzi do nawracających epizodów hipoglikemii, lub którzy wymagają asysty w trakcie iniekcji. Rekomendacje negatywne wydały natomiast: kanadyjski (Ontario) CED w 2009 r. (Lantusa w kartridżu), brytyjski NICE w 2009 r. oraz kanadyjski CEDAC w 2006 r.

**Stanowisko Rady Przejrzystości nr 264/2014 oraz 265/2014 z dnia 8 września 2014 r.**

Rada Przejrzystości uważa za **niezasadne** objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus (insulina glargine), we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. Rada proponuje utrzymanie dotychczasowych wskazań do finansowania leku.

Brak jest dobrej jakości danych dotyczących porównania wpływu insuliny Lantus z innymi schematami leczenia na pierwszorzędowe punkty końcowe, takie jak np. śmiertelność całkowita czy sercowo-naczyniowa. Zgodnie z wynikami analiz farmakoekonomicznych stosowanie insuliny Lantus przy proponowanym instrumencie podziału ryzyka jest efektywne kosztowo, niemniej jej finansowanie może wiązać się z dużym obciążeniem dla budżetu płatnika publicznego. Dodatkowo wyniki analizy wrażliwości wskazują, że dla znaczącej części schematów leczenia, zarówno z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego, prawdopodobieństwo opłacalności nie przekracza 75%. Zgodnie z wcześniejszą opinią (Stanowisko RP nr 51/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Stanowisko RP nr 52/2013 z dnia 18 marca 2013 r) Rada uważa zatem za zasadne finansowanie insuliny Lantus u chorych z cukrzycą typu 2 wyłącznie w podgrupie osób leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c $\geq$ 8% i/lub co najmniej jednym udokumentowanym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii w tym czasie.

**Rekomendacja nr 212/2014 z dnia 8 września 2014 r.**

Prezes Agencji **nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Lantus we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. Prezes Agencji rekomenduje dalszą refundację wnioskowanych interwencji we wskazaniach Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq$ 8% oraz 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).

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.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia wskazanie refundacyjne zabezpiecza populację uzyskującą najlepsze efekty zdrowotne.

### 5.3. Levemir

**AOTM-OT-4350-28/2014**

Ostatni raport dla produktu Levemir również dotyczył poszerzenia dostępności dla pacjentów do cukrzycy typu 2 bez ograniczeń.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 32 badania pierwotne, w tym 27 badań dotyczących pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną (wskazanie nie objęte aktualnie refundacją) i 5 badań dotyczących pacjentów po leczeniu insuliną (aktualne wskazanie refundacyjne). Dwa randomizowane badania z grupą kontrolną (Hermansen 2006 i Philis-Tsimikas 2006) porównywały schematy DET + OAD vs NPH + OAD, a jedno (4-T opisane w publikacjach Holman 2007, Holman 2009 i Farmer 2011) schematy DET  $\pm$  BOLUS + OAD vs MIX  $\pm$  BOLUS + OAD w subpopulacji chorych nieleczonych wcześniej insuliną. Dodatkowo 3 badania RCT (Haak 2005, PREDICTIVE BMI i Rašlová 2004) porównywały schematy DET + BOLUS vs NPH + BOLUS, a dwa (PREFER i Shanmugasundar 2012) schematy DET + BOLUS  $\pm$  OAD vs MIX  $\pm$  OAD w subpopulacji chorych leczonych wcześniej insuliną. Pozostałe publikacje to prospektywne badanie bez randomizacji lub badania oceniające skuteczność praktyczną Levemiru.

Odnalezione przez wnioskodawcę badania RCT to poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją. Zostały ocenione w skali Jadad na 2-3 pkt. (5 maksymalnych). Dość niski wynik spowodowany jest niezaślepieniem badań, pomimo ich randomizacji. Pozostałe odnalezione badania oceniające skuteczność praktyczną cechują się zróżnicowaną, ale z reguły wysoką oceną. Wnioskodawca przeprowadził jakościową syntezę wyników w sposób czytelny i kompletny. Ponadto, w przypadkach, gdzie było to możliwe,

przeprowadzono również ilościową syntezę wyników. Metaanalizy badań Philis-Tsimikas 2006 i Hermansen 2006 dokonano w sposób właściwy.

W pięciu prospektywnych badaniach bez randomizacji i grupy kontrolnej (Echtay 2013, IDEALS, LIGHT, PREDICTIVE, SOLVE) oceniano 26109 chorych leczonych DET ± OAD. Okres obserwacji wynosił 12-24 tygodnie. Opisany schemat charakteryzuje się istotną poprawą kontroli glikemii – redukcja zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej o 0,86-2,0 p.p.,  $p < 0,001$ . Epizody hipoglikemii obserwowano u 7,9-14,7% pacjentów, w tym 0,1% hipoglikemii ciężkiej. Zmiana masy ciała była zróżnicowana pomiędzy badaniami – występował zarówno niewielki wzrost, jak i niewielki spadek.

W trzech retrospektywnych badaniach bez grupy kontrolnej (Davis 2013, Heintjes 2010 oraz Xie 2011) oceniano 2039 chorych leczonych DET ± OAD w 12-miesięcznym okresie obserwacji. Opisany schemat charakteryzuje się istotną poprawą kontroli glikemii – redukcja zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej o 0,96-1,10 p.p. ( $p=0,0467$  w badaniu Xie 2011, w pozostałych przypadkach nie podano danych na temat istotności statystycznej). Epizody hipoglikemii obserwowano u 4,1-5,9% pacjentów (brak danych na temat hipoglikemii ciężkiej). W badaniach obserwowano wzrost masy ciała o 0,2-0,4 kg.

Odnaleziono wówczas 7 rekomendacji refundacyjnych, w tym 3 rekomendacje pozytywne, które dotyczyły wnioskowanego wskazania (HAS 2013, AWMSG 2012, PBAC 2007), 1 rekomendacja pozytywna z ograniczeniem (SMC 2012), 2 rekomendacje negatywne (CED/Ontario 2010, CADTH 2009) oraz 1 rekomendacja cukrzycy typu 1 (PTAC 2005).

#### **Stanowisko Rady Przejrzystości nr 268/2014 z dnia 15 września 2014 r.**

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Levemir (insulina detemir), we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię dotyczącą zasadności refundacji wnioskowanej technologii w ramach leczenia cukrzycy typu 2 opartego o kryteria określone w stanowisku 146/2013 z dnia 29 lipca 2013 i podane także w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64).

Rada Przejrzystości uznaje, że od chwili wydania opinii dotyczącej wnioskowanej technologii w wymienionym wskazaniu, zawartej w stanowisku 146/2013 z dnia 29 lipca 2013 r., nie zaistniały żadne nowe okoliczności uzasadniające zmianę tego stanowiska.

#### **Rekomendacja nr 215/2014 z dnia 15 września 2014 r.**

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Levemir we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2 i podtrzymuje swoją Rekomendację nr 92/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. dotyczącą zasadności refundowania wnioskowanej technologii w ramach leczenia cukrzycy typu 2 w subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c  $\geq 8\%$  i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie. Odnalezione dowody naukowe potwierdzają skuteczność wnioskowanego produktu leczniczego, są jednak oceniane jako średniej jakości, szereg z tych badań nie było zaślepionych, pomimo ich randomizacji. Wskazanie refundacyjne zgodne z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia zabezpiecza populację pacjentów, u których leczenie insulina okazało się nieskuteczne. Od chwili wydania rekomendacji dotyczącej przedmiotowej technologii we wnioskowanym wskazaniu w lipcu 2013 roku, nie zaistniały żadne nowe okoliczności uzasadniające zmianę tego stanowiska.

## **5.4. Ryzodeg**

### **AWA OT.4330.5.2019**

Wnioskowane wówczas wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Ryzodeg, jest węższe od wskazania rejestracyjnego, tj. leczenia cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat oraz takie samo jak wskazania refundacyjne długodziałających analogów insuliny refundowanych w ramach grupy limitowej 14.3 Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny, czyli cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$

oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii; cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w przypadku cukrzycy typu 1 (T1DM) włączono dwa badania RCT: BOOST T1 oraz Battelino 2018 (populacja pediatryczna). W przypadku cukrzycy typu 2 (T2DM) włączono cztery badania RCT: BOOST PREMIX I, BOOST INTENSIFY ALL, BOOST PREMIX/ALL 2, Philis-Tsimikas 2018 oraz jedno badanie dotyczące skuteczności praktycznej: Fujimoto 2018.

Nie odnaleziono badań dotyczących cukrzycy o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO).

Należy zwrócić uwagę, że hipoteza badawcza badań RCT włączonych do AKL wnioskodawcy w stosunku do pierwszorzędnego punktu końcowego tj. redukcji poziomu HbA1c, była hipotezą non-inferiority. Wyniki badań potwierdziły, że Ryzodeg nie jest gorszy niż komparatory w stosunku do tego punktu końcowego (cukrzyca typu 1: porównanie IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp, cukrzyca typu 2: IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD oraz IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp). Po potwierdzeniu hipotezy non-inferiority dla pozostałych punktów końcowych testowano także hipotezę superiority. W przypadku celu terapeutycznego wskazywanego przez wytyczne kliniczne dotyczące leczenia cukrzycy, w tym polskie wytyczne PTD 2019, tj. wyrównania glikemii wyrażonej wartością HbA1c do wartości nie wyższej niż 7,0%, w badaniach dotyczących cukrzycy typu 1 u pacjentów dorosłych nie wykazano istotnych statystycznie różnic (25 vs 20% dla 26 tyg. leczenia, 22 vs 17% dla 52 tyg. leczenia), w badaniu dotyczącym populacji pediatrycznej nie oceniano tego punktu końcowego. Wyniki badań RCT dotyczących cukrzycy typu 2, zarówno dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD, jak i porównania IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp) oraz wynik przeprowadzonej metaanalizy dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD również nie wykazały istotnej statystycznie różnicy w odsetku pacjentów, którzy osiągnęli ten cel terapeutyczny (ok. 50% pacjentów).

Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania zostały przeprowadzone **w populacji szerszej aniżeli populacja docelowa** zarówno z T1DM i T2DM. Najważniejsze rozbieżności w przypadku populacji z T1DM dotyczyły dolnej granicy wieku pacjentów kwalifikowanych do badania obejmującego populację pediatryczną, tj. kwalifikowano pacjentów wieku co najmniej 1 r.ż. Opisanej rozbieżności nie należy jednak postrzegać jako istotnego ograniczenia, gdyż grupa pacjentów w wieku od 1-6 lat stanowiła ok 23% pacjentów całego badania (brak jest danych odnośnie liczby pacjentów w wieku 1 r.ż., należy jednak przypuszczać że był znacznie niższy niż 23%). W przypadku populacji z T2DM, rozbieżności dotyczyły czasu trwania wcześniejszej terapii, jak również jej rodzaju oraz wartości wyjściowego poziomu HbA1c. Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku populacji z T2DM, kwalifikowano pacjentów u których wcześniejsza insulinoterapia okazała się nieskuteczna w schemacie basal ± OAD lub basal-bolus, a średni wyjściowy poziom HbA1c przekraczał 8%, a zatem populacja uczestnicząca w badaniach choć nie jest identyczna to pod względem profilu klinicznego zbliżona jest do populacji docelowej, a uzyskane w praktyce klinicznej w Polsce efekty terapeutyczne potencjalnie mogą być nawet większe niż w badaniach klinicznych, gdyż definicja populacji docelowej pochodzi z aktualnej praktyki refundacyjnej LAA w Polsce i została tak dobrana, aby preparaty LAA w ramach refundacji skierować do pacjentów, którzy odniosą największe korzyści.

### **Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 roku**

Rada Przejrzystości uznaje za **zasadne** objęcie refundacją produktu leczniczego Ryzodeg we wskazaniach: cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej, cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$  oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO), w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością w wysokości 30%, pod warunkiem, że koszty leczenia z perspektywy wspólnej będą mniejsze niż suma kosztów najtańszych dostępnych w Polsce preparatów analogów insuliny: długodziałającego oraz krótko-działającego, stosowanych w ekwiwalentnej dawce jak w produkcie leczniczym Ryzodeg.

Ryzodeg umożliwia jednorazowe wstrzyknięcie w ciągu doby i może wywoływać mniej istotnych objawów niepożądanych, zmuszających do zmiany dawkowania analogu insuliny. Jest to jedyna w Polsce kombinacja analogu insuliny działającej przez ponad 24 godziny z najczęściej w Polsce stosowaną krótkodziałającą insuliną aspart, co zmniejszy liczbę wstrzyknięć przynajmniej dwukrotnie. Nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych

dla trzeciego z wnioskowanych wskazań, tj. cukrzyca o znanej przyczynie, która jest jednak postacią rzadką i w niektórych przypadkach może stanowić wskazanie do zastosowania omawianego produktu leczniczego.

#### **Rekomendacja nr 27/2019 z dnia 30 kwietnia 2019 r.**

Prezes Agencji **rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Ryzodeg (insulinum degludecum+insulinum aspartum) we wskazaniach:

- cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej,
- cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$  oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,
- cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO),

pod warunkiem obniżenia kosztów terapii tak aby z perspektywy wspólnej były mniejsze niż suma kosztów najtańszych dostępnych w Polsce preparatów analogów insuliny: długodziałającego oraz krótko-działającego, stosowanych w ekwiwalentnej dawce jak w produkcie leczniczym Ryzodeg.

## **5.5. Toujeo**

### **AWA OT.423.0.8.2023**

Na czas oceny produkt leczniczy Toujeo jest refundowany we wskazaniach: „Cukrzyca typu I 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 u dorosłych o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)”. Wnioskodawca ubiega się o poszerzenie zakresu refundacji leku Toujeo w populacji chorych z cukrzycą typu 2 do wszystkich dorosłych pacjentów. Wnioskowane wskazanie mieści się w zakresie zarejestrowanego wskazania.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono: 7 badań RCT dla Gla-300 opisanych w 23 publikacjach: populacja TN (pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni insuliną): EDITION 3, EDITION AP, Ling 2021; populacja TE (pacjenci leczeni uprzednio insuliną): EDITION 1, EDITION 2, EDITION JP2; populacja TN/TE: SENIOR. Wnioskowanie o względnej skuteczności i bezpieczeństwie oparto o wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną, które cechuje się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie. Z drugiej strony w badaniach H2H wykazano przewagę Gla-300 nad Gla-100, a jednocześnie we wcześniejszych licznych pracach potwierdzono, że Gla-100 jest opcją co najmniej równie skuteczną jak NPH pod względem kontroli glikemii, przy mniejszym ryzyku hipoglikemii.

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej wnioskodawca odnalazł 5 opracowań wtórnych, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii Gla-300 względem zdefiniowanych komparatorów w populacji pacjentów z T2DM. Dodatkowo w ramach uzupełnienia opisał wyniki przeglądu systematycznego Luo 2023. Wyniki przeglądów systematycznych były zgodne z wynikami analizy klinicznej i wskazywały na skuteczność Gla-300 w zakresie kontroli glikemii oraz zmniejszenia ryzyka hipoglikemii. Jakość włączonych przeglądów oceniono w skali AMSTAR. Cztery z nich otrzymały ocenę „krytycznie niską”, natomiast dwa „wysoką”.

W niektórych obszarach stwierdzono heterogeniczność badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (m. in. uwzględnienie badań obejmujących pacjentów wyłącznie o etniczności azjatyckiej. Pacjenci ci odznaczali się odmienną charakterystyką m. in. z uwagi na mniejszą masę ciała czy BMI w odróżnieniu od pacjentów rasy kaukaskiej, którzy stanowili przeważającą większość w pozostałych badaniach. Istotne są tu kwestie odmiennej skuteczności insulinoterapii u pacjentów o pochodzeniu azjatyckim w porównaniu do populacji pacjentów o pochodzeniu kaukaskim, o czym donoszą m. in. publikacje Vale Moreira 2021, Davidson 2013). Wobec powyższego twierdzenie wnioskodawcy, że „populacja we włączonych badaniach dobrze odzwierciedla populację docelową przedmiotowej analizy” należy traktować z ostrożnością. W przypadku niektórych metaanaliz agregowano wyniki z badań dla populacji ogólnej i azjatyckiej. W poszczególnych badaniach stosowano różne rodzaje leków z grupy OAD jako terapia uzupełniająca w ocenianych schematach terapeutycznych. W populacji



TE w porównaniu pośrednim dla Gla-300 i NPH uwzględniano zarówno badania, w których pacjenci byli leczeni insuliną posiłkową, jak i takie, w których wspomniana insulina była stosowana wyłącznie jako forma terapii ratunkowej. Niemniej takie podejście uznano za jak najlepiej odzwierciedlające praktykę kliniczną, uzyskując tym samym wyniki najlepiej oddające sytuację w tej grupie chorych. Dla niektórych par interwencji wyniki porównania pośredniego oparto o wyniki pojedynczych badań, co zmniejsza jego wiarygodność; Wszystkie zakwalifikowane do analizy klinicznej prace ukierunkowano na ocenę redukcji poziomu HbA1c, który stanowi zastępczy punkt końcowy (surogat), jednak w licznych doniesieniach naukowych wykazywano jego związek z istotnymi klinicznymi punktami końcowymi. Wnioskowanie o względnej skuteczności i bezpieczeństwie oparto o wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną, które cechuje się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie. Należy podkreślić, że populacje te różniły się m. in. w zakresie masy ciała czy BMI. Istnieją doniesienia naukowe raportujące o różnicach w skuteczności insulinoterapii u pacjentów o różnym pochodzeniu etnicznym (Vale Moreira 2021, Davidson 2013) W większości przypadków ocenę jakości życia i ocenę satysfakcji z leczenia ograniczono w zasadzie do zestawienia wyników uzyskanych w poszczególnych badaniach bez przeprowadzania formalnego porównania pośredniego. W uwzględnionych badaniach stwierdzono różnice w zakresie przyjętych definicji hipoglikemii. W szczególności różnice te dotyczyły wartości glikemii, przy której raportowano wystąpienie zdarzenia.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych, cztery pozytywne (HAS 2015/2018, NCPE 2015, PBAC 2015, SMC 2015) oraz jedną bez wskazania jednoznacznej decyzji (NICE 2015). Nie każda z rekomendacji wskazuje jednoznacznie zakres wskaźników zgodny z wnioskowanym. W dokumencie SMC 2015 wskazano zawężenie warunków objęcia refundacją Gla-300 do pacjentów z nawracającym epizodami hipoglikemii oraz pacjentów wymagających profesjonalnej pomocy medycznej przy wykonywaniu iniekcji (NICE 2015, HAS 2015/2018). W dokumencie NICE 2015 nie wskazano jednoznacznie kierunku rekomendacji, umieszczono w nim natomiast odesłanie do wytycznych NICE 2015 (aktualizowanych w 2022), gdzie wskazano, że u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy wymagają rozpoczęcia insulinoterapii, można rozważyć terapię insuliną detemir lub glargine jako alternatywę względem terapii insuliną NPH, w indywidualnie rozpatrywanych przypadkach klinicznych.

#### **Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2023 z dnia 19 czerwca 2023 roku**

Rada Przejrzystości uznaje za **niezasadne** objęcie refundacją produktu leczniczego Toujeo (insulina glargine), we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych. Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych wnioskowanego produktu leczniczego zgodnie z aktualnymi wskazaniami refundacyjnymi.

Rada zwróciła uwagę, że produkt leczniczy Toujeo nie był dotychczas przedmiotem opinii Rady Przejrzystości, natomiast kilkakrotnie oceniano inne produkty (Lantus, Abasaglar) zawierające insulinę glargine (Gla-100) we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego. W przypadku tych leków (zarówno Lantus, jak i Abasaglar).

W badaniu Ling 2021, jedynym bezpośrednio porównującym Gla-300 + OAD względem NPH + OAD, w populacji TN, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema interwencjami w odniesieniu do kontroli glikemii wyrażonej średnią zmianą HbA1c oraz zmianą stężenia glukozy na czczo (FPG). Nie stwierdzono też różnic w zakresie przyrostu masy ciała. W grupie stosującej Gla-300 wykazano istotnie mniejsze ryzyko i/lub częstość występowania hipoglikemii nocnej, jak i hipoglikemii ogółem. Jednocześnie w grupie Gla-300 stwierdzono istotnie zwiększone zapotrzebowanie na insulinę. W badaniu nie została wykonana analiza bezpieczeństwa. Badanie to zostało przeprowadzone na nielicznej (n=49), wyłącznie azjatyckiej populacji, co stanowi istotne ograniczenie. Pacjenci o pochodzeniu azjatyckim, w porównaniu do populacji kaukaskiej, charakteryzują się mniejszą masą ciała, mniejszym BMI, a także odmienną skutecznością insulinoterapii (Vale Moreira 2021, Davidson 2013). Analiza kliniczna, poza jednym ww. badaniem RCT, opiera się na porównaniach pośrednich, tj. w populacji TN: Gla-300 + OAD vs NPH + OAD, Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD, natomiast w populacji TE: Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD, Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD. Podsumowanie najważniejszych wyników skuteczności i bezpieczeństwa Gla-300 względem komparatorów wskazuje ogólnie, że terapia Gla-300 wiąże się z mniejszym ryzykiem występowania hipoglikemii nocnej i hipoglikemii ogółem; jednocześnie powoduje większe zapotrzebowanie na insulinę. Natomiast biorąc pod uwagę kontrolę glikemii, nie stwierdzono znaczących różnic. Analiza profilu bezpieczeństwa nie wykazała istotnych różnic pomiędzy terapią insuliną Gla-300 a technologiami alternatywnymi.

## Rekomendacja nr 67/2023 z dnia 22 czerwca 2023 r.

Prezes Agencji **nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Toujeo (insulina glargine) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych, w ramach istniejącej grupy limitowej „14.3 Hormony trzustki długodziałające analogi insuliny” i wydawanie go za odpłatnością 30% w kategorii dostępności: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym **na zaproponowanych warunkach**.

Przedstawione dowody nie uzasadniają zmiany wskazania refundacyjnego przy zaproponowanych warunkach cenowych.

## 5.6. Tresiba

### AWA OT.423.0.2.2023

Niniejszy wniosek był ponownym wnioskiem o objęcie produktu leczniczego Tresiba we wskazaniu, które zostało ocenione w Agencji w ramach dwóch postępowań prowadzonych w latach 2016-2020. W 2016 roku wnioskodawca złożył analizy na wskazanie zgodne z ówczesną rejestracją, Rada Przejrzystości oraz Prezes Agencji zarekomendowali ograniczenie wskazań refundacyjnych. W roku 2020 przedmiotem prac była ocena populacji pediatrycznej. Pierwszy produkt leczniczy Tresiba został wprowadzony do refundacji obwieszczeniem MZ z 30 kwietnia 2019 roku. Refundacja wszystkich produktów Tresiba zakończyła się 1 stycznia 2023 r. Pismem PLR.4504.1287.2022.1.JKB<sup>8</sup> z 30 listopada 2022 r. Minister Zdrowia przekazał do wiadomości publicznej komunikat w sprawie refundacji produktu Tresiba. Z komunikatu wynika, że firma Novo Nordisk Pharma sp. z o.o. podjęła decyzję o niekontynuowaniu refundacji w/w produktów od 1 stycznia 2023 r. na warunkach wymaganych przepisami ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.). Podmiot deklarował jednak stałą dostępność obu prezentacji leku w aptekach ogólnodostępnych z ustaloną przez producenta ceną. Ponadto Minister Zdrowia poinformował, że decyzja o braku kontynuowania refundacji jest autonomiczną decyzją podmiotu, a produkt Tresiba będzie mógł być ponownie objęty refundacją, o ile firma złoży odpowiedni wniosek, spełniający warunki opisane w ustawie o refundacji.

Analitycy Agencji zwracali wówczas uwagę, że aktualnie funkcjonujące kryteria refundacyjne w grupie limitowej 14.3 nie są jednobrzmiące. W zakresie wskazań dotyczących cukrzycy typu I dla produktów Ryzodeg i Levemir refundacją objęta jest populacja dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej. Produkt Abasaglar oraz Lantus objęty jest refundacją u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia, z kolei zakres dla produktu Toujeo dotyczy wyłącznie pacjentów dorosłych. Produkt leczniczy Tresiba był dostępny w najszerszej populacji tj. u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia. Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji do grupy limitowej kwalifikuje się leki przy zastosowaniu m.in. kryterium odnoszącego się do tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane.

Wnioskodawca odnalazł 1 badanie RCT DEVOTE (publikacja Marso 2017) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine na podstawie twardych punktów końcowych. Celem badania DEVOTE było potwierdzenie profilu bezpieczeństwa insuliny degludec w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu do insuliny glargine w sytuacji, kiedy leki te stosowane są razem z leczeniem standardowym u kobiet i mężczyzn z cukrzycą typu 2 oraz wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Zgodnie z wynikami badania DEVOTE, insulina degludec była co najmniej tak samo skuteczna co insulina glargine dla:

- złożonego punktu końcowego (pierwszorzędowego), tj.:
  - ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych (tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończony zgonem lub udaru niezakończony zgonem), które było zbliżone w obydwu grupach: HR=0,91 [95%CI: 0,78; 1,06], p<0,001. Wynik ten potwierdza hipotezę noninferiority.
  - u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach odnotowano wystąpienie zdarzeń wchodzących w skład złożonego punktu końcowego (9% vs 9%): OR=0,91 [95%CI: 0,77; 1,06]; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,005];

<sup>8</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-refundacji-produktu-tresiba>

- rozszerzonego, złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych (uwzględniającego zdarzenia wchodzące w skład złożonego punktu końcowego oraz dodatkowo niestabilną dławicę piersiową prowadzącą do hospitalizacji chorego), tj.:
  - ryzyko wystąpienia rozszerzonego punktu końcowego było porównywalne w obydwu grupach: HR=0,92 [95%CI: 0,80; 1,05],
  - zdarzenia te występowały ze zbliżoną częstością w grupie insuliny degludec oraz glargine (10% vs 11%): OR=0,91 [95%CI: 0,79; 1,06], RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,01].

Stosowanie insuliny degludec okazało się istotnie statystycznie skuteczniejsze w zakresie następujących zdarzeń dotyczących hipoglikemii:

- liczba zdarzeń/100 pacjento-lat ciężkiej hipoglikemii była IS mniejsza w grupie insuliny degludec w porównaniu z grupą insuliny glargine: 3,70 vs 6,25, IRR=0,60 [95%CI: 0,48; 0,76], p<0,001;
- z IS mniejszą częstością w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine występowały:
  - ciężka hipoglikemia potwierdzona przez komisję orzekającą o zdarzeniach (5% vs 7%): OR=0,73 [95%CI: 0,60; 0,89], p=0,001; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p=0,001;
  - nocna ciężka hipoglikemia (1% vs 2%): OR=0,52 [95%CI: 0,35; 0,77], p=0,001; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,004], p=0,0008;

#### Cukrzyca typu 1 u dorosłych – DEG vs DET

W bezpośrednim porównaniu DEG z DEG w cukrzycy typu 1 wykazano przewagę DEG w zakresie redukcji poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) zarówno w 26 tyg. jak i 52 tyg. Analiza skuteczności dla większości punktów końcowych (w tym HbA1c) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami. Wyniki porównania dla punktów końcowych związanych z hipoglikemią wskazują na:

- mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej i potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie DEG;
- większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii dziennej w grupie DEG.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że DEG i insulina DET mają zbliżony profil bezpieczeństwa.

#### Cukrzyca typu 2 u dorosłych – DEG vs GLA

Wyniki porównania bezpośredniego DEG z GLA w cukrzycy typu 2 wskazują na porównywalną redukcję poziomu HbA1c w obu grupach. Analiza wyników dla większości punktów końcowych dot. skuteczności nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami. Wyniki porównania dla punktów końcowych związanych z hipoglikemią wskazują na:

- porównywalną lub mniejszą częstość występowania i porównywalną lub mniejszą liczbę zdarzeń ciężkiej hipoglikemii, mniejszą częstość występowania i mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine;
- mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie DEG względem GLA,

Można uznać, że insulina degludec ma porównywalny profil bezpieczeństwa co insulina glargine.

#### Cukrzyca typu 1 u dzieci – DEG vs DET

Analiza skuteczności dla porównania insuliny degludec z insuliną detemir wykazała brak różnic pomiędzy DEG i DET w zakresie redukcji HbA1c w stosunku do wartości wyjściowych (po 26 i 52 tyg. leczenia);

Ocena bezpieczeństwa wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy DEG i DET.

#### Podsumowanie

Biorąc pod uwagę AKL oraz dostarczony przez Wnioskodawcę aneks, aktualnie **nie ma wysokiej jakości dowodów na skuteczność kliniczną** dla porównań DEG vs DET w leczeniu cukrzycy typu 2 osób dorosłych, DEG vs GLA w leczeniu dzieci z cukrzycą typu 1, DEG vs GLA oraz DEG vs DET w leczeniu dzieci z cukrzycą typu 2.

Na czas sporządzania analiz odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dla leku Tresiba, wszystkie są pozytywne. Trzy spośród czterech rekomendacji odnoszą się do leczenia cukrzycy u pacjentów dorosłych, młodzieży oraz dzieci powyżej 1 roku życia, a jedna rekomendacja dotyczy leczenia cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku 1-17 lat.

### Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2023 z dnia 8 maja 2023 roku

Rada Przejrzystości uznaje za **zasadne** objęcie refundacją produktu leczniczego Tresiba (insulinum degludecum), r-r do wstrzykiwań, 100 j./ml, 10 wkładów 3 ml, GTIN: 05712249124441, we wskazaniach:

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

jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej 14.3 i wydawanie go za odpłatnością 30%, **pod warunkiem obniżenia ceny leku co najmniej do poziomu poprzednich warunków refundacyjnych dla produktu Tresiba.**

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Tresiba, w wariancie prawdopodobnym w perspektywie NFZ jest neutralne finansowo, wiąże się jednak z dodatkowymi wydatkami po stronie pacjentów. Wskazano 4 rekomendacje refundacyjne dla leku Tresiba, wszystkie są pozytywne. Trzy spośród czterech rekomendacji odnoszą się do leczenia cukrzycy u pacjentów dorosłych, młodzieży oraz dzieci powyżej 1 roku życia, a jedna rekomendacja dotyczy leczenia cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku 1-17 lat.

Dodatkowa informacja Rady w zakresie przesłanek odnośnie do **złagodzenia kryteriów refundacyjnych w stosunku do wartości HbA1c** w perspektywie ostatnich rozszerzeń wskazań dla leków flozynowych, analogów GLP-1 oraz połączeń insulin z analogami GLP-1. Na podstawie wytycznych wydaje się, że **leki przeciwcukrzycowe powinny być dostępne dla pacjentów uzyskujących w momencie inicjacji terapii wartości HbA1c wskazujące na cukrzycę, czyli  $\geq 6,5\%$  ( $\geq 48$  mmol/mol) lub spełniających inne przesłanki.** Niemniej, należy zwrócić uwagę na rolę leczenia zachowawczego i racjonalność prowadzonej terapii hipoglikemizującej (indywidualizacja celów terapeutycznych).

### Rekomendacja nr 51/2023 z dnia 9 maja 2023 r

Prezes Agencji **rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Tresiba (insulina degludec) w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go z odpłatnością 30% w refundacji aptecznej pod warunkiem obniżenia kosztów terapii.

U pacjentów stosujących insulinę degludec istotnie statystycznie rzadziej obserwowano zdarzenia dotyczące hipoglikemii. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie zmian stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Należy zauważyć, iż liczebność pacjentów z cukrzycą zarówno typu 1, jak i 2, zwiększa się, a więc można spodziewać się wzrostu wydatków w kolejnych latach. Ponadto leczenie pacjentów z cukrzycą ulega znacznym zmianom, w wyniku pojawiania się nowych opcji terapeutycznych oraz ich dostępności w refundacji. Oceny przeprowadzone przez inne Agencje HTA wskazują na korzyść kliniczną w leczeniu cukrzycy oraz brak przewagi w stosunku do komparatorów przyjętych w poszczególnych krajach. Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania insuliny degludec w leczeniu pacjentów dorosłych i pediatrycznych z cukrzycą typu 1 i cukrzycą typu 2.

Nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec we wnioskowanej populacji: dzieci z cukrzycą typu 1, dzieci z cukrzycą typu 2, osoby dorosłe z cukrzycą typu 1, osoby dorosłe poniżej 50 roku życia oraz osoby dorosłe powyżej 50 roku życia bez ryzyka wystąpienia incydentów sercowo – naczyniowych. Badanie DEVOTE obejmowało jedynie część wnioskowanej populacji (pacjenci >50 lat z cukrzycą typu 2 i z wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych) oraz w ograniczonym zakresie przedstawiało ocenę kontroli poziomu glikemii, która stanowi podstawę skutecznej terapii cukrzycy.

Rekomendacje HAS 2018 i G-Ba 2019 wskazują, że lek nie wykazuje dodatkowych korzyści w porównaniu z komparatorami przyjętymi w analizach ocenianych przez poszczególne Agencje, a rekomendacja HAS 2019 wspomina o dodatkowej korzyści zdrowotnej w zakresie bezpieczeństwa w porównaniu z insuliną glargine u pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 z wysokim ryzykiem hipoglikemii.

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 08.03.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych klinicznych w celu odnalezienia aktualnych publikacji wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD), (<https://ptdiab.pl/>);
- American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), (<https://www.aace.com/>);
- American Diabetes Association (ADA), (<https://www.diabetes.org/>);
- Canadian Diabetes Association (CDA), (<https://www.diabetes.ca/>);
- European Association for Study of Diabetes (EASD), (<https://www.easd.org/>);
- International Diabetes Federation (IDF), (<https://idf.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), (<https://www.nice.org.uk/guidance/>);
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), (<https://www.sign.ac.uk/>);
- strony towarzystw naukowych związanych z dietetyką:
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, PTD (<https://ptdiab.org.pl/>)
- European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN (<https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>)

Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com

### Insulinoterapia

- cukrzyca typu 1

Insulinoterapia jest jedynym sposobem leczenia cukrzycy typu 1. (PTD 2023, AACE 2022). U większości pacjentów zaleca się schematy zastępujące fizjologiczny sposób wydzielania insuliny, składające się z insuliny bazowej oraz prandialnej (związanej z posiłkiem lub w bolusie) (AACE 2022). Jako insulinę bazową zaleca się analogi insuliny z uwagi na niższe ryzyko hipoglikemii w porównaniu z insuliną NPH (PTD 2023, DCCPGEC 2018 cukrzyca typu 1 u dorosłych). Brytyjskie wytyczne zalecają dorosłym pacjentom jako insulinę bazową insulinę detemir, a jako alternatywę proponują insulinę glarginę, jeżeli insulina detemir jest źle tolerowana lub pacjent ma silną preferencję do stosowania wstrzyknięć insuliny bazowej raz na dobę lub insulinę degludec, jeżeli istnieją obawy wystąpienia nocnej hipoglikemii lub pacjent wymaga wsparcia opiekuna lub profesjonalisty medycznego w wykonywaniu wstrzyknięć (NICE 2015/ 2022 dla cukrzycy typu 1.). Kanadyjskie wytyczne również wskazują insulinę detemir, glarginę i degludec jako insulinę bazową (DCCPGEC 2018 cukrzyca typu 1 u dorosłych).

Dzieciom ze świeżo rozpoznaną cukrzycą należy rozpocząć podawanie bolusów szybko działających analogów insuliny w skojarzeniu z insuliną bazową (np. insulina o pośrednim czasie działania lub długodziałający analog insuliny bazowej) w oparciu o zindywidualizowany schemat dostosowany do potrzeb codziennego życia (DCCPGEC 2018 cukrzyca typu 1 u dzieci).

- cukrzyca typu 2

Insulinoterapia w leczeniu cukrzycy typu 2. zalecana jest wówczas, gdy nieinsulinowa terapia przeciwhiperglykemiczna jest niewystarczająca w kontrolowaniu glikemii lub gdy pacjenci mają objawową hiperglikemię (AACE 2022). Brytyjskie wytyczne zalecają, aby insulinoterapię zaczynać od insuliny NPH, insuliny NPH w skojarzeniu z krótko działającą insuliną (podawanymi osobno lub jako mieszanka insulin). Wskazują również, że u pacjentów z nawracającymi epizodami hipoglikemii lub korzystających z opieki opiekuna przy podawaniu insuliny oraz u chorych stosujących insulinę NPH w skojarzeniu z lekami doustnymi przeciwhiperglykemicznymi podawanymi dwa razy dziennie, alternatywą dla insuliny NPH może być insulina detemir lub glargina (NICE 2015/ 2022 dla cukrzycy typu 2.). Polskie, amerykańskie i kanadyjskie wytyczne zalecają stosowanie analogów insuliny z uwagi na niższe ryzyko hipoglikemii w porównaniu z insuliną NPH (PTD 2023, AACE 2022, DCCPGEC 2018 cukrzyca typu 2 u dorosłych), przy czym wytyczne kanadyjskie i amerykańskie precyzują, że długodziałającymi analogami insuliny, rekomendowanymi jako terapia pierwszego wyboru, są insulina detemir, glargina i degludec.

U dzieci z cukrzycą typu 2 stabilnych metabolicznie (HbA1c <9,0% i brak/minimalne objawy), leczenie należy rozpocząć od metforminy w połączeniu ze zmianą stylu życia. Jeśli w ciągu 3–6 miesięcy od rozpoznania

docelowe wartości glikemii nie zostaną osiągnięte, wówczas należy dołączyć leczenie insuliną bazową. Jeśli mimo stosowania insuliny bazowej i metforminy cele terapeutyczne nie zostaną uzyskane, należy rozpocząć podawanie insuliny prandialnej. Z kolei u dzieci z cukrzycą typu 2 i HbA1c  $\geq 9,0\%$  oraz u dzieci z ciężką dekomensacją metaboliczną, należy rozpocząć insulinoterapię, ale można ją z powodzeniem odstawić po osiągnięciu docelowej glikemii (DCCPGEC 2018 cukrzyca typu 2 u dzieci).

**Tabela 3. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>American Diabetes Association ADA 2023 (USA)</b></p>	<p>Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego cukrzycy typu 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Większość chorych na cukrzycę typu 1 powinna być leczona wielokrotnymi wstrzyknięciami insuliny posiłkowej i „bazowej” w ciągu dnia lub ciągłym wlewem podskórnym [A];</li> <li>• W celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii większość chorych na cukrzycę typu 1 powinna stosować szybko działające analogi insuliny [A];</li> <li>• Chorzy na cukrzycę typu 1 powinni być edukowani w zakresie dopasowania dawek insuliny posiłkowej do spożycia węglowodanów, zawartości tłuszczu i białka oraz przewidywanej aktywności fizycznej [B].</li> </ul> <p>Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9.4a W leczeniu hipoglikemizującym cukrzycy typu 2 należy uwzględnić zdrowy styl życia, edukację i wsparcie w zakresie samodzielnego leczenia cukrzycy, unikanie inercji klinicznej oraz społeczne uwarunkowania zdrowia. W leczeniu farmakologicznym należy uwzględnić czynniki leczenia skoncentrowane na osobie, w tym choroby współistniejące i cele leczenia. [A]</li> <li>• 9.4b U dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 i stwierdzone/wysokie ryzyko miażdżycowej choroby układu krążenia, niewydolności serca i/lub przewlekłej choroby nerek schemat leczenia powinien uwzględniać leki zmniejszające ryzyko sercowo-nerkowe. [A]</li> <li>• 9.4c Należy rozważyć podejście farmakologiczne zapewniające odpowiednią skuteczność do osiągnięcia i utrzymania celów leczenia, takie jak metformina lub inne leki, w tym terapia skojarzona. [A]</li> <li>• 9.4d Kontrola masy ciała jest istotnym elementem leczenia hipoglikemizującego w cukrzycy typu 2. Schemat leczenia hipoglikemizującego powinien uwzględniać podejścia wspierające osiągnięcie celów kontroli masy ciała. [A]</li> <li>• 9.5 Należy kontynuować podawanie metforminy po rozpoczęciu insulinoterapii (chyba że jest przeciwwskazana lub nietolerowana) w celu uzyskania trwałych korzyści glikemicznych i metabolicznych. [A]</li> <li>• 9.6 U niektórych osób na początku leczenia można rozważyć wczesną terapię skojarzoną, aby wydłużyć czas do niepowodzenia leczenia. [A]</li> <li>• 9.7 Należy rozważyć wczesne wprowadzenie insuliny, jeśli występują oznaki trwałego katabolizmu (utrata masy ciała), jeśli występują objawy hiperglikemii lub gdy stężenie HbA1C (<math>&gt;10\%</math> [86 mmol/mol]) lub stężenie glukozy we krwi (<math>\geq 300</math> mg/dl [16,7 mmol/l]) są bardzo wysokie. [E]</li> <li>• 9.8 Przy wyborze środków farmakologicznych należy kierować się podejściem skoncentrowanym na osobie. Należy wziąć pod uwagę wpływ na współistniejące choroby układu krążenia i nerek, skuteczność, ryzyko hipoglikemii, wpływ na masę ciała, koszt i dostęp, ryzyko działań niepożądanych oraz indywidualne preferencje. [E]</li> <li>• 9.9 Wśród osób chorych na cukrzycę typu 2, u których rozpoznano miażdżycową chorobę układu krążenia lub wskaźniki wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, u których stwierdzono chorobę nerek lub niewydolność serca, inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 i/lub agonista receptora peptydu glukagonopodobnego 1 z wykazanymi korzyściami w leczeniu chorób układu krążenia jest zalecany jako część schematu leczenia hipoglikemizującego i kompleksowej redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od HbA1C i z uwzględnieniem czynników specyficznych dla danej osoby [A].</li> <li>• 9.10 U dorosłych chorych na cukrzycę typu 2, jeśli to możliwe, preferuje się agonistę receptora glukagonopodobnego peptydu 1 zamiast insuliny. [A]</li> <li>• 9.11 W przypadku stosowania insuliny zaleca się terapię skojarzoną z agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu 1 w celu uzyskania większej skuteczności, trwałości efektu leczenia oraz korzyści związanych z wagą i hipoglikemią. [A]</li> <li>• 9.12 Nie należy zwlekać z zaleceniem intensyfikacji leczenia u osób, które nie osiągają celów leczenia. [A]</li> <li>• 9.13 Schemat leczenia i zachowania związane z przyjmowaniem leków powinny być poddawane ponownej ocenie w regularnych odstępach czasu (co 3–6 miesięcy) i dostosowywane w razie potrzeby, aby uwzględnić określone czynniki wpływające na wybór leczenia. [E]</li> <li>• 9.14 Lekarze powinni być świadomi możliwości nadmiernej bazalizacji podczas terapii insuliną. Do sygnałów klinicznych, które mogą skłaniać do oceny nadmiernej bazalizacji, zalicza się dawkę podstawową większą niż <math>\sim 0,5</math> jednostki/kg/dobę, wysoką różnicę glikemii przed snem – rano</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>lub po posiłku, hipoglikemię (świadomą lub nieświadomą) oraz dużą zmienność glikemii. Wskazanie nadmiernej bazalizacji powinno skłonić do ponownej oceny w celu dalszej indywidualizacji terapii. [E]</p> <p>Use principles in Figure 9.3, including reinforcement of behavioral interventions (weight management and physical activity) and provision of DSMES, to meet individualized treatment goals</p> <p><b>If injectable therapy is needed to reduce A1C<sup>1</sup></b></p> <p>Consider GLP-1 RA or GIP/GLP-1 RA in most individuals prior to insulin<sup>2</sup>  <b>INITIATION:</b> Initiate appropriate starting dose for agent selected (varies within class)  <b>TITRATION:</b> Titrate to maintenance dose (varies within class)</p> <p><b>If already on GLP-1 RA or dual GIP and GLP-1 RA or if these are not appropriate OR insulin is preferred</b></p> <p><b>If above A1C target</b></p> <p><b>Add basal insulin<sup>3</sup></b>      Choice of basal insulin should be based on person-specific considerations, including cost. Refer to Table 9.4 for insulin cost information. Consider prescription of glucagon for emergent hypoglycemia.</p> <p><b>Add basal analog or bedtime NPH insulin<sup>4</sup></b>  <b>INITIATION:</b> Start 10 units per day OR 0.1–0.2 units/kg per day  <b>TITRATION:</b>      • Set FPG target (see Section 6, “Glycemic Targets”)      • Choose evidence-based titration algorithm, e.g., increase 2 units every 3 days to reach FPG target without hypoglycemia      • For hypoglycemia determine cause, if no clear reason lower dose by 10–20%</p> <p><b>Assess adequacy of basal insulin dose</b>      Consider clinical signals to evaluate for overbasalization and need to consider adjunctive therapies (e.g., basal dose more than ~0.5 units/kg/day, elevated bedtime–morning and/or post–prandial differential, hypoglycemia [aware or unaware], high variability)</p> <p>• If above A1C target and not already on a GLP-1 RA or dual GIP and GLP-1 RA, consider these classes, either in free combination or fixed-ratio combination, with insulin.      • If A1C remains above target:</p> <p><b>Add prandial insulin<sup>5</sup></b>      Usually one dose with the largest meal or meal with greatest PPG excursion; prandial insulin can be dosed individually or mixed with NPH as appropriate  <b>INITIATION:</b>      • 4 units per day or 10% of basal insulin dose      • If A1C &lt;8% (64 mmol/mol) consider lowering the basal dose by 4 units per day or 10% of basal dose  <b>TITRATION:</b>      • Increase dose by 1–2 units or 10–15% twice weekly      • For hypoglycemia determine cause, if no clear reason lower corresponding dose by 10–20%</p> <p><b>If on bedtime NPH, consider converting to twice-daily NPH regimen</b>      Conversion based on individual needs and current glycemic control. The following is one possible approach:  <b>INITIATION:</b>      • Total dose = 80% of current bedtime NPH dose      • 2/3 given in the morning      • 1/3 given at bedtime  <b>TITRATION:</b>      • Titrate based on individualized needs</p> <p><b>If above A1C target</b></p> <p><b>If above A1C target</b></p> <p><b>Stepwise additional injections of prandial insulin</b> (i.e., two, then three additional injections)      Proceed to full basal-bolus regimen (i.e., basal insulin and prandial insulin with each meal)</p> <p><b>Consider self-mixed/split insulin regimen</b>      Can adjust NPH and short/rapid-acting insulins separately  <b>INITIATION:</b>      • Total NPH dose = 80% of current NPH dose      • 2/3 given before breakfast      • 1/3 given before dinner      • Add 4 units of short/rapid-acting insulin to each injection or 10% of reduced NPH dose  <b>TITRATION:</b>      • Titrate each component of the regimen based on individualized needs</p> <p><b>Consider twice-daily premixed insulin regimen</b>  <b>INITIATION:</b>      • Usually unit per unit at the same total insulin dose, but may require adjustment to individual needs  <b>TITRATION:</b>      • Titrate based on individualized needs</p> <p>1. Consider insulin as the first injectable if evidence of ongoing catabolism, symptoms of hyperglycemia are present, when A1C levels (&gt;10% [86 mmol/mol]) or blood glucose levels (300 mg/dL [16.7 mmol/L]) are very high, or a diagnosis of type 1 diabetes is a possibility.      2. When selecting GLP-1 RA, consider individual preference, A1C lowering, weight-lowering effect, or frequency of injection. If CVD is present, consider GLP-1 RA with proven CVD benefit. Oral or injectable GLP-1 RA are appropriate.      3. For people on GLP-1 RA and basal insulin combination, consider use of a fixed-ratio combination product (IDegLira or iGlarLixi).      4. Consider switching from evening NPH to a basal analog if the individual develops hypoglycemia and/or frequently forgets to administer NPH in the evening and would be better managed with an A.M. dose of a long-acting basal insulin.      5. If adding prandial insulin to NPH, consider initiation of a self-mixed or premixed insulin regimen to decrease the number of injections required.</p> <p>Zalecenia dotyczące docelowych wartości glikemii u pacjenta z cukrzycą są zindywidualizowane. W zakresie ogólnego standardu rekomenduje się przyjęcie następujących wskazówek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6.5a Właściwy jest docelowy poziom HbA1C dla wielu dorosłych niebędących w ciąży wynoszący &lt;7% (53 mmol/mol) bez istotnej hipoglikemii. [A]</li> <li>• 6.5b Jeśli do oceny glikemii stosuje się ambulatoryjny profil glukozy/wskaźnik kontroli poziomu glukozy, równoległym celem dla wielu dorosłych niebędących w ciąży jest czas w zakresie &gt;70%, czas poniżej zakresu &lt;4% i czas &lt;54 mg/dl &lt;1%. W przypadku osób osłabionych lub obciążonych wysokim ryzykiem</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>hipoglikemii zaleca się osiągnięcie wartości docelowej wynoszącej &gt;50% czasu w zakresie i &lt;1% czasu poniżej zakresu. [B]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>6.6 Na podstawie oceny pracownika służby zdrowia i preferencji pacjenta osiągnięcie wartości HbA1C niższych niż docelowe 7% może być akceptowalne, a nawet korzystne, jeśli można je osiągnąć bezpiecznie bez znaczącej hipoglikemii lub innych działań niepożądanych leczenia. [B]</li> <li>6.7 <b>Mniej rygorystyczne cele HbA1C (takie jak &lt;8% [64 mmol/mol]) mogą być odpowiednie dla pacjentów z ograniczoną oczekiwaną długością życia lub u których szkody wynikające z leczenia przewyższają korzyści.</b> W razie potrzeby pracownicy służby zdrowia powinni rozważyć deintensywność leczenia, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii u pacjentów z niewłaściwie rygorystycznymi docelowymi wartościami docelowymi HbA1c. [B]</li> <li>6.9 Ustalenie docelowej wartości glikemii podczas konsultacji prawdopodobnie poprawi wyniki leczenia pacjenta. E</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</u>                  [A] - Mocne dowody z dobrze przeprowadzonych, możliwych do uogólnienia, randomizowanych, kontrolowanych badań o odpowiedniej mocy.                  [B] - Potwierdzające dowody z dobrze przeprowadzonych badań kohortowych.                  Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała konflikt interesów.</p>
<p><b>Polskie Towarzystwo Diabetologiczne</b>  <b>PTD 2023 (Polska)</b></p>	<p>Najważniejsze rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U osób z cukrzycą typu 1 insulinoiterapia jest jedynym sposobem leczenia. Rekomendowany model stanowi intensywna insulinoiterapia realizowana za pomocą wstrzykiwaczy typu pen lub osobistej pompy insulinowej [A].</li> <li>U osób z cukrzycą typu 1 oraz typu 2 preferowane są analogi insuliny ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii. [A] Cukrzyca typu 2 ma charakter progresywny. Narastanie zaburzeń patofizjologicznych leżących u jej podłoża, szczególnie defektu komórki b, powoduje konieczność stopniowej intensyfikacji leczenia, w tym rozpoczęcia insulinoiterapii. [B]</li> <li>Zastosowanie rtCGM lub isCGM/FGM<sup>9</sup> poprawia skuteczność i bezpieczeństwo insulinoiterapii. [B]</li> </ul> <p>Wskazania do rozpoczęcia leczenia insuliną w cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nowo rozpoznana cukrzyca (z możliwością powrotu do typowego algorytmu i wycofania insuliny): glikemia <math>\geq 300</math> mg/dl (16,7 mmol/l) ze współistniejącymi objawami klinicznymi hiperglikemii;</li> <li>nieskuteczność leczenia bez zastosowania insuliny (wartości HbA1c przekraczające docelowe wartości mimo intensyfikacji terapii behawioralnej)</li> </ul> <p>Algorytm insulinoiterapii w cukrzycy typu 2</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Insulina o przedłużonym działaniu (izofanowa – NPH, <b>lub analog długodziałający, lub analog ultra długodziałający</b>) w jednym wstrzyknięciu: przy hiperglikemii porannej – wieczorem; zastosowanie <b>analogów długo działających</b> zmniejsza ryzyko hipoglikemii nocnych i ciężkich; przy normoglikemii</li> </ol>

<sup>9</sup> monitorowanie glikemii powinno być prowadzone poprzez samodzielne pomiary stężenia glukozy za pomocą systemów ciągłego monitorowania stężenia glukozy (CGM): metodą skanowania (isCGM, dawniej zwany FGM) lub w czasie rzeczywistym (generującym powiadomienia i alarmy dźwiękowe bez udziału użytkownika (real time continuous glucose monitoring – rtCGM), system CGM jest wskazany u wszystkich dzieci i młodzieży od początku choroby



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>na czczo i hiperglikemii w ciągu dnia – rano (do rozważenia wielokrotne wstrzyknięcia preparatu krótkodziałającego/ szybko działającego insuliny w przypadku hiperglikemii poposiłkowej).</p> <p>W wybranych przypadkach, kiedy wprowadzenie insuliny było zbyt długo odwlekane, w wyniku czego u pacjenta występuje nasilona hiperglikemia, a wartość HbA1c znacznie przekracza cel terapeutyczny, można rozważyć od razu wprowadzenie bardziej intensywnej terapii insulinoaterapii (patrz punkt 5.), która powinna być brana pod uwagę szczególnie u pacjentów w relatywnie młodym wieku o długim oczekiwanym okresie przeżycia. <b>Nie ma obecnie przekonujących dowodów na większą efektywność terapeutyczną lub bezpieczeństwo mieszanek ludzkich bądź analogowych.</b> Ostateczny wybór preparatu powinien mieć charakter indywidualny i uwzględniać preferencje pacjenta dotyczące liczby posiłków oraz kosztów terapii.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Dawka początkowa wynosi 0,1–0,2 j./kg m.c. lub 10 j.</li> <li>3. Przeciwhiperglikemiczne leki doustne i iniekcyjne leki inkretynowe można stosować zgodnie z rejestracją u osób leczonych insuliną: u wszystkich pacjentów należy dążyć do utrzymania terapii metforminą, o ile jest ona tolerowana i nie ma przeciwwskazań do jej kontynuacji; w przypadku współistnienia nadwagi i otyłości należy preferować terapię skojarzoną metforminy z inhibitorem SGLT-2 lub lekiem inkretynowym (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora dla GLP-1); zaleca się kontynuację terapii lekami o udowodnionym działaniu zmniejszającym ryzyko sercowo-naczyniowe.</li> <li>4. Weryfikacja wyrównania glikemii w ciągu 4–5 dni ze stopniowym zwiększeniem dawki o 2–4 j. na podstawie wyników samokontroli, aż do uzyskania pełnego wyrównania.</li> <li>5. W przypadku zapotrzebowania na insulinę bazową &gt;0,3–0,5 j./kg na dzień i braku wyrównania glikemii można rozważyć intensyfikację leczenia poprzez: stopniowe dołączenie do insuliny bazowej (podawanej 1 lub 2 razy dziennie) wstrzyknięć insuliny krótko działającej/analogu szybko działającego, początkowo do głównego posiłku lub posiłku, po którym następuje największy wzrost stężenia glukozy, a następnie do kolejnych posiłków („baza-plus”, intensywna insulinoterapia). Zalecane początkowe dawki insuliny doposiłkowej to 4 j. lub 10% dobowej dawki insuliny bazowej; wykorzystanie złożonych preparatów insuliny: mieszanek insuliny w tym analogowych; preparaty złożone o stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1; dołączenie iniekcji agonisty receptora GLP-1, jeśli nie był dotychczas zastosowany. Wskazane jest rozważenie odstawienia leków stymulujących wydzielanie insuliny.</li> <li>6. Podczas stosowania dużych dawek insuliny, powyżej 100 j. na dzień (świadczących o insulinooporności), należy uwzględnić przyczyny takiego zjawiska i wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych. Zaleca się podjęcie próby zmniejszenia stopnia insulinooporności poprzez zastosowanie 72–96-godzinnej podskórnej lub dożylnego ciągłego wlewu insuliny</li> </ol> <p><i>Poziom dowód:</i></p> <p>[A] - Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dowody z właściwie przeprowadzonej wielośrodkowej próby klinicznej</li> <li>• dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych</li> </ul> <p><i>Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie.</i></p> <p><i>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wielośrodkowej próby klinicznej</li> <li>• dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych</li> </ul> <p>[B] - Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru</li> <li>• dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych</li> </ul> <p><i>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (casecontrol)</i></p> <p><i>Konflikt interesów: deklaracja członków Zespołu ds. Zaleceń o potencjalnym konflikcie interesów dostępna jest na stronie internetowej: cukrzyca.info.pl</i></p>
<p><b>NICE 2015/ 2022 cukrzyca typu 2. (Wielka Brytania)</b></p>	<p><b>Diagnostyka i leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych</b></p> <p><u>Cele terapeutyczne</u></p> <p>1.6.5 Omów i uzgodnij indywidualny docelowy poziom HbA1c z dorosłym pacjentem z cukrzycą typu 2 (patrz zalecenia 1.6.6 do 1.6.10). Zachęć pacjenta do uzyskania celu terapeutycznego i utrzymania go, jeśli nie występują działania nieżądane (hipoglikemia) lub wysiłek związany z uzyskaniem celu nie wpływa negatywnie na jakość życia. (...)</p> <p>1.6.6 Zaoferuj dorosłemu pacjentowi z cukrzycą typu 2 porady z zakresu modyfikacji stylu życia i leczenia, aby wesprzeć uzyskanie i utrzymanie celów terapeutycznych związanych z HbA1c (szczegóły w sekcjach dotyczących porady dietetycznej, operacji bariatrycznej i wyboru schematu leczenia). (...)</p> <p>1.6.7 U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy prowadzą odpowiedni styl życia i przestrzegają diety lub połączenie stylu życia, diety i terapii jednolekowej nie wiąże się z występowaniem hipoglikemii, należy dążyć</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>do uzyskania wartości <b>HbA1c wynoszącej 48 mmol/mol (6,5%)</b>. U pacjentów, u których występuje <b>hipoglikemia, właściwą wartością docelową dla HbA1c będzie 53 mmol/mol (7,0%)</b>.</p> <p>1.6.8 U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których stężenia HbA1c nie są właściwie kontrolowane terapią jednolekową i wynoszą 58 mmol/mol (7.5%) lub więcej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przypomnij zalecenia dotyczące diety, stylu życia, przestrzegania prawidłowego zażywania leków,</li> <li>• ustal z pacjentem cel terapeutyczny związany z uzyskaniem stężenia HbA1c 53 mmol/mol (7.0%) oraz</li> <li>• zintensyfikuj leczenie.</li> </ul> <p>1.6.9 <b>Rozważ złagodzenie celu terapeutycznego związanego z HbA1c w szczególnych przypadkach dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 u pacjentów w wieku podeszłym lub osłabionych</b>, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• istnieje niskie prawdopodobieństwo uzyskania długoterminowych korzyści, np. u pacjentów z krótką oczekiwaną długością życia,</li> <li>• ścisła kontrola stężenia glukozy we krwi narażałaby ich na wystąpienie hipoglikemii, np. jeśli występują u nich omdlenia, mają obniżoną świadomość hipoglikemii lub prowadzą pojazdy/ maszyny w ramach aktywności zawodowej,</li> <li>• intensywne leczenie nie byłoby właściwe, np. z uwagi na choroby współistniejące.</li> </ul> <p>1.6.10 Jeżeli dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 uzyskają wartości HbA1c niższe niż ustalone jako docelowe i nie doświadczają hipoglikemii zachęcaj ich do utrzymania tych wartości. Pamiętaj, że przyczyną niskich wartości HbA1c może być pogorszenie czynności nerek lub nagła utrata masy ciała.</p> <p><u>Terapia oparta na insulinie</u></p> <p>1.7.25. U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 rozpoczynających terapię insuliną, dalej stosuj metforminę u pacjentów, którzy nie mają przeciwwskazań lub nietolerancji. Zrewiduj dalszą konieczność stosowania innych terapii obniżających stężenie glukozy.</p> <p>1.7.26. Terapię insuliną u pacjentów z cukrzycą typu 2 u dorosłych pacjentów należy rozpocząć od jednego z poniższych schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulina NPH (neutral protamine Hagedorn) podawana raz lub dwa razy na dobę w zależności od potrzeb</li> <li>• Insulina NPH i krótko działająca insulina (zwłaszcza, gdy HbA1c pacjenta wynosi 75 mmol/mol [9%] lub więcej) podawane osobno lub jako przygotowana wcześniej mieszanka insulin</li> <li>• <b>Jako alternatywę dla insuliny NPH rozważ insulinę detemir lub insulinę glarginę, jeśli:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>pacjent potrzebuje pomocy opiekuna lub profesjonalisty medycznego w podawaniu insuliny, a stosowanie insuliny detemir lub glargine spowoduje zmniejszenie częstotliwości wstrzyknięć z dwóch razy na dobę do jednego razu na dobę, lub</b></li> <li>- <b>nawracające epizody objawowej hipoglikemii ograniczają styl życia pacjenta lub</b></li> <li>- <b>pacjent będzie potrzebował insuliny NPH podawanej dwa razy dziennie w skojarzeniu z doustnymi lekami obniżającymi poziom glukozy.</b></li> </ul> </li> <li>• Rozważ przygotowane wcześniej mieszanki zawierające krótko działające analogi insuliny raczej niż mieszanki zawierające krótko działające ludzkie insuliny, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjent preferuje wstrzyknięcia insuliny bezpośrednio przed posiłkami lub</li> <li>- hipoglikemia jest problemem lub</li> <li>- stężenia glukozy we krwi wzrastają znacząco po posiłkach.</li> </ul> </li> </ul> <p>1.7.27 <b>Rozważ zmianę insuliny NPH na insulinę detemir lub insulinę glarginę u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>którzy nie uzyskują zaplanowanego stężenia HbA1c z powodu znaczącej hipoglikemii, lub</b></li> <li>• <b>którzy doświadczają znaczącej hipoglikemii podczas stosowania insuliny NPH niezależnie od uzyskiwanego stężenia HbA1c, lub</b></li> <li>• <b>nie są w stanie korzystać z urządzenia do podawania insuliny NPH, ale mogliby bezpiecznie i dokładnie dawkować insulinę, gdyby zapisano im insulinę długodziałającą, lub</b></li> <li>• <b>którzy potrzebują pomocy opiekuna lub profesjonalisty medycznego do podawania insuliny i u których zmiana na długodziałający analog insuliny zmniejszyłaby liczbę dziennych iniekcji. (...)</b></li> </ul> <p>1.7.28 Monitoruj dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących bazowe schematy insuliny (insulina NPH, detemir lub glargina) pod kątem potrzeby stosowania krótko działającej insuliny przed posiłkami.</p> <p>1.7.29 Monitoruj dorosłych pacjentów stosujących mieszanki insulin pod kątem potrzeby stosowania krótko działających insulin przed posiłkami lub zmiany na schematy insulina bazowa- bolus w oparciu o insulinę NPH, detemir lub glarginę, jeśli stężenie glukozy we krwi pozostaje nieodpowiednie.</p> <p><u>Poziom dowodów, siła rekomendacji:</u> Nie podano</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NICE 2015/ 2022</b>  <b>cukrzyca typu 1.</b>  <b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p><b>Diagnostyka i leczenie cukrzycy typu 1 u osób dorosłych</b></p> <p><u>Cele leczenia cukrzycy</u></p> <p>1.6.6 Należy wspierać dorosłych pacjentów z cukrzycą, aby uzyskali docelową wartość HbA1c wynoszącą 48 mmol/mol (6.5%) lub niższą celu uniknięcia długotrwałych powikłań naczyniowych.</p> <p>1.6.7 Należy ustalić wartości docelowe HbA1c indywidualnie z każdym pacjentem dorosłym z cukrzycą typu 1, biorąc pod uwagę czynniki takie jak codzienna aktywność, prawdopodobieństwo powikłań, choroby współistniejące, wykonywany zawód, hipoglikemia w wywiadzie.</p> <p>1.6.8 Należy się upewnić, że docelowe wartości HbA1c nie będą związane z hipoglikemią u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1.</p> <p><u>Długodziałające analogi insuliny</u></p> <p>1.7.3 U pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 1 należy zaproponować insulinę detemir podawaną dwa razy na dobę jako insulinę bazową.</p> <p>1.7.4 Jako alternatywę dla bazowej terapii insuliną detemir podawanej dwa razy na dobę należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schemat insuliny stosowany przez pacjenta dotychczas, jeśli spełnia cele terapeutyczne (stężenie HbA1c, minimalizowanie hipoglikemii),</li> <li>• insulinę glarginę (100 units/ml) podawaną raz na dobę, jeżeli insulina detemir jest źle tolerowana lub pacjent ma silną preferencję do stosowania wstrzyknięć insuliny bazowej raz na dobę,</li> <li>• <b>insulinę degludec (100 units/ml) podawaną raz na dobę, jeżeli istnieją obawy wystąpienia nocnej hipoglikemii</b></li> <li>• <b>ultradługodziałającą insulinę, np. degludec (100 units/ml) podawaną raz na dobę u pacjentów wymagających pomocy opiekuna lub profesjonalisty medycznego w wykonywaniu wstrzyknięć.</b></li> </ul> <p>Istnieje ryzyko poważnego uszczerbku na zdrowiu lub śmierci z powodu niewłaściwego odstawienia insuliny podawanej za pomocą penów.</p> <p>1.7.5 W przypadku rozpoczęcia terapii insuliną, dla której istnieją leki biopodobne, należy użyć produkt o najniższym koszcie.</p> <p>1.7.8 Zmianę bazowego schematu u osób dorosłych z cukrzycą typu 1 można rozważyć wyłącznie wówczas, gdy schematy zalecane w punktach 1.7.3. i 1.7.4. nie spełniają wyznaczonych celów terapeutycznych.</p> <p>Przy wyborze schematu alternatywnego insulinoterapii należy wziąć pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preferencje pacjenta</li> <li>• choroby współistniejące</li> <li>• ryzyko hipoglikemii i kwasicy ketonowej</li> <li>• kwestie związane z przestrzeganiem zaleceniem odnośnie do właściwego stosowania</li> <li>• koszty nabycia leku.</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów, siła rekomendacji:</u></p> <p>Nie podano</p>
<p><b>AACE 2022 (Stany Zjednoczone)</b></p>	<p><b>Wytyczne Amerykańskiego Stowarzyszenia ds. Praktyki Klinicznej w Endokrynologii Klinicznej (American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice): Kompleksowa opieka w cukrzycy</b></p> <p><u>Cele terapeutyczne u pacjentów niebędących w ciąży</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• R 2.1.1 Zalecane dla większości pacjentów niebędących w ciąży stężenie HbA1c wynosi <math>\leq 6.5\%</math>, jeżeli może być ono uzyskane w bezpieczny dla pacjenta sposób. Aby uzyskać docelową wartość A1c, FPG powinno wynosić <math>&lt;110</math> mg/dL, a PPG (ang. the 2-h postprandial glucose) <math>&lt;140</math> mg/dL. Cele terapeutyczne związane z glukozą powinny być zindywidualizowane biorąc pod uwagę oczekiwaną długość życia, długość choroby, powikłania mikro- i makronaczyniowe, ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, choroby współistniejące, ryzyko wystąpienia hipoglikemii oraz status psychologiczno-kognitywny pacjenta. [A; BEL 1]</li> <li>• R 2.1.2 Mniej restrykcyjne cele glikemiczne (HbA1C 7% - 8%) powinny być ustalone dla pacjentów z ostrą hipoglikemią w wywiadzie, brakiem świadomości hipoglikemii, ograniczonym oczekiwanym czasem życia, zaawansowaną chorobą nerek, zaawansowanymi chorobami współistniejącymi lub długotrwałą cukrzycą, w trakcie której trudno było uzyskać cele glikemiczne pomimo podejmowanych wysiłków, tak długo, dopóki u pacjenta nie występują objawy hiperglikemii. [A; BEL 1].</li> </ul> <p><u>Osiąganie celów terapeutycznych w cukrzycy typu 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• R 12.2.11 Większość pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy wymagają intensyfikacji leczenia antyhiperglikemicznego z wykorzystaniem analogu receptora GLP-1 lub insuliny, powinna najpierw otrzymać analog receptora GLP-1. Jeżeli dalsza intensyfikacja leczenia jest wymagana, można pacjentowi przepisać bazową insulinę lub zmienić terapię na mieszankę o stałym składzie insuliny bazowej i analogu receptora GLP-1 (np. insulina glargina i liksysenatyd lub insulina degludec i liraglutyd). [A; BEL 1]</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• R 12.2.12 Insulina powinna być przepisywana pacjentom z cukrzycą typu 2, gdy nieinsulinowa terapia antyhiperglikemiczna jest niewystarczająca w kontrolowaniu glikemii lub gdy pacjenci mają objawową hiperglikemię. [A; BEL 1]</li> <li>• R 12.2.13 Długodziałającymi analogami insuliny, które są rekomendowane jako terapia pierwszego wyboru u pacjentów z cukrzycą typu 2 są insulina glargina (U100 lub U300), degludec (U100 lub U200) lub detemir. W niektórych badaniach wyżej wskazane analogi insuliny powodowały mniej hipoglikemii niż insulina NPH. Z kolei insuliny glargine U300 i degludec powodowały mniej hipoglikemii niż detemir. [A; BEL 1]</li> </ul> <p><u>Osiąganie celów terapeutycznych w cukrzycy typu 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• R 13.1 Insulina musi być stosowana w terapii wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 1. [A; BEL 1]</li> <li>• R 13.2 U większości pacjentów z cukrzycą typu 1 zaleca się schematy zastępujące fizjologiczny sposób wydzielania insuliny, składające się z insuliny bazowej oraz prandialnej (związanej z posiłkiem lub w bolusie). [A; BEL 1]</li> <li>• R 13.5 Idealny schemat insulinoterapii powinien być spersonalizowany do indywidualnych potrzeb pacjenta i jego celów glikemicznych, dzięki czemu lepiej oddaje fizjologiczny sposób wydzielania insuliny, co w konsekwencji pozwala utrzymać normoglikemię, chroni przed progresją i powikłaniami cukrzycy, a jednocześnie minimalizuje ryzyko hipoglikemii i zapewnia elastyczność w różnych sytuacjach życiowych takich jak: wysiłek fizyczny, sen, poważne choroby, stres. [A; BEL 1]</li> <li>• R 13.6 U większości pacjentów z cukrzycą typu 1 schemat insulinoterapii powinien zawierać analog insuliny oraz jeden z poniższych sposobów podawania: <ul style="list-style-type: none"> <li>• a. wielokrotne codzienne wstrzyknięcia, na które zwykle składają się 1-2 codzienne podania podskórne insuliny bazowej (powstrzymanie ketogenezy, glukoneogenezy, kontrola glikemii pomiędzy posiłkami i w nocy) oraz podskórne wstrzyknięcia insuliny prandialnej przed każdym posiłkiem (kontrola wzrostu glikemii związanej z posiłkiem) (...) [A; BEL 1]</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A: bardzo silna</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> BEL-1 – najwyższy poziom dowodów (ang. best evidence level) - 1: dowody pochodzące z randomizowanych badań klinicznych lub z metaanalizy badań klinicznych.</p>
RACG 2022 (Australia)	<p><b>Leczenie cukrzycy typu 2</b></p> <p><u>Cele terapeutyczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Właściwym celem terapeutycznym dla dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 niebędących w ciąży jest HbA1c &lt;7% (53 mmol/mol). [A]</li> <li>• Mniej restrykcyjne cele glikemiczne (HbA1c &lt;8% [64 mmol/mol]) mogą być odpowiednie dla pacjentów z ostrą hipoglikemią w wywiadzie, ograniczoną oczekiwaną długością życia, zaawansowanymi powikłaniami mikro- i makronaczyniowymi, ciężkimi chorobami współistniejącymi lub długo trwającą cukrzycą, jeśli cele terapeutyczne były trudne do uzyskania pomimo samoświadomości pacjenta, monitorowania stężenia glukozy we krwi i skutecznego dawkowania wielolekowych schematów obniżających poziom glikemii, włączając insulinę.</li> </ul> <p><u>Leki hipoglikemizujące u nowo zdiagnozowanych pacjentów z cukrzycą typu 2.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z zaburzeniami metabolicznymi (np. hipoglikemia, ketoza lub niezamierzona utrata masy ciała) powinni otrzymywać insulinę w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, aby skorygować względny niedobór insuliny. [D, konsensus]</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A: Można zaufać dowodom naukowym, najmocniejszy dowód był z poziomu 1. D: Dowody są słabe i należy je traktować z ostrożnością, najmocniejszy dowód był z poziomu 4 lub stanowi konsensus ekspertów</p>
DCCPGEC 2018 cele glikemiczne (Kanada)	<p><b>Cele kontroli glikemicznej</b></p> <p><u>Docelowe wartości glikemiczne</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Docelowe wartości glikemii powinny być ustalone indywidualnie [stopień D, konsensus].</li> <li>2. U większości osób z cukrzycą typu 1 lub typu 2 wartość docelowa wartość HbA1c powinna wynosić ≤7,0%, aby obniżyć ryzyko mikroangiopatii [A, 1A] oraz przy uzyskaniu tego celu na początkowym etapie choroby, aby obniżyć ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych [B, 3].</li> <li>3. U pacjentów z cukrzycą typu 2 celem terapeutycznym może być uzyskanie wartości HbA1c ≤6,5% aby obniżyć ryzyko przewlekłej choroby nerek [A, 1] i retinopatii [A, 1A], pod warunkiem, że ryzyko wystąpienia hipoglikemii jest niskie oraz w zależności od klasy stosowanych leków przeciwhiperglikemicznych i charakterystyki pacjenta [D, konsensus].</li> </ol>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>4. Wyższą wartość docelową HbA1C można rozważyć u osób z cukrzycą, w celu uniknięcia hipoglikemii i zbyt intensywnego leczenia w poniższych przypadkach [D, konsensus dla wszystkich poniższych przypadków]:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>funkcjonalna zależność: 7,1–8,0%</li> <li>Nawracająca ciężka hipoglikemia w wywiadzie, zwłaszcza jeśli towarzyszy jej nieświadomość hipoglikemii: 7,1–8,5%</li> <li>Ograniczona oczekiwana długość życia: 7,1–8,5%</li> <li>Słabe osoby starsze i/lub z demencją: 7,1–8,5%</li> <li>Koniec życia: pomiar HbA1c nie jest zalecany. Należy unikać objawowej hiperglikemii i każdej hipoglikemii.</li> </ol> <p>5. Aby osiągnąć HbA1C <math>\leq</math>7,0%, osoby z cukrzycą powinny dążyć do:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>stężenia glukozy na czczo (FPG) lub stężenia glukozy przed posiłkiem między 4,0 a 7,0 mmol/l, a stężenia glukozy poposiłkowego (2 godziny po posiłku) 5,0–10,0 mmol/l [B, poziom 2 dla cukrzycy typu 1 i 2].</li> <li>Jeśli nie można osiągnąć docelowej wartości HbA1C <math>\leq</math>7,0% przy docelowej wartości stężenia glukozy na czczo wynoszącej 4,0–7,0 mmol/l i docelowej wartości stężenia glukozy po posiłku wynoszącej 5,0–10,0 mmol/l, można rozważyć obniżenie docelowej wartości stężenia glukozy na czczo 4,0-5,5 mmol/l i/lub obniżenie docelowej wartości stężenia glukozy po posiłku do 5,0-8,0 mmol/l, ale należy rozważyć ryzyko hipoglikemii [D, 4 dla docelowych wartości FPG w cukrzycy typu 2; D, konsensus dotyczący docelowych wartości FPG dla cukrzycy typu 1; D, 4 dla celu PPG dla cukrzycy typu 2; Stopień D, Konsensus dotyczący celu PPG dla cukrzycy typu 1].</li> </ol> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Można traktować dowody jako praktyczne wskazówki, najmocniejszy dowód był z poziomu 1</li> <li>Można traktować dowody jako praktyczne wskazówki w większości sytuacji, najmocniejszy dowód był z poziomu 2</li> <li>Dowody są słabe i należy je traktować z ostrożnością, najmocniejszy dowód był z poziomu 4 lub stanowi konsensus ekspertów</li> </ol> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>1A</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>Przegląd systematyczny lub metaanaliza wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych</li> <li>Kompleksowe poszukiwanie dowodów</li> <li>Autorzy unikali błędów selekcji przy wyborze włączonych publikacji</li> <li>Autorzy ocenili każdy artykuł pod kątem ważności</li> <li>Badanie raportuje jasne wnioski, które są poparte danymi i odpowiednimi analizami</li> </ol> </li> </ul> <p>LUB</p> <p>Odpowiednio zaprojektowane RCT z odpowiednią mocą, aby odpowiedzieć na hipotezę badawczą</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup terapeutycznych</li> <li>Co najmniej 80% pacjentów było obserwowanych do założonego punktu czasowego</li> <li>Pacjenci i badacze byli zaślepieni co do leczenia*</li> <li>Pacjentów analizowano w grupach terapeutycznych, do których zostali przydzieleni</li> <li>Wielkość próby była wystarczająco duża, aby wykryć wynik będący przedmiotem zainteresowania</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>2</b></li> </ul> <p>Przegląd systematyczny lub randomizowane badanie kliniczne, które nie spełnia kryteriów opisanych dla poziomu 1A</p>
DCCPGEC 2020 (Kanada)	<p><b>Farmakologiczna kontrola glikemii u dorosłych z cukrzycą typu 2: aktualizacja z 2020 r. Wytyczne opracowane przez Komisję Ekspertów ds. Wytycznych Praktyk Klinicznych Kanady ds. Cukrzycy</b></p> <p><u>Rozpoczęcie insulinoaterapii u pacjentów z cukrzycą typu 2:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów, którzy nie uzyskują docelowych wartości glikemii podczas terapii nieinsulinowymi lekami przeciwhiperglikemicznymi, należy rozważyć włączenie insuliny bazowej bardziej niż włączenie mieszanek insuliny lub schematów opartych na bolusach u pacjentów, dla których priorytetem zdrowotnym jest obniżenie ryzyka hipoglikemii lub i/lub zapobieganie przybieraniu na wadze [B, 2].</li> <li>U osób dorosłych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazową, dla których priorytetem jest obniżenie ryzyka hipoglikemii: <ol style="list-style-type: none"> <li>należy rozważyć długodziałające analogi insuliny (insulina glargine U-100, glargine U-300, detemir, degludec) zamiast insuliny NPH, aby zmniejszyć ryzyko nocnej i objawowej hipoglikemii [A, 1A].</li> <li>należy rozważyć insulinę degludec lub insulinę glargine U-300 zamiast insuliny glargine U-100, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii całkowitej i nocnej [B, 2 u pacjentów z jednym czynnikiem ryzyka hipoglikemii; C, 3 dla pacjentów]</li> </ol> </li> <li>U osób dorosłych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną, u których nie uzyskano docelowych wartości glikemii, należy dostosować dawkowanie lub dodać inny lek przeciwhiperglikemiczny [D, konsensus]:</li> </ol>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>a) należy rozważyć dodanie analogu receptora GLP-1 przed rozpoczęciem podawania insuliny w bolusach lub intensyfikacji dawkowania insuliny w celu poprawy kontroli glikemii i potencjalnej korzyści wynikającej z utraty masy ciała i niższego ryzyka hipoglikemii [A, poziom 1A].</p> <p>b) należy rozważyć dodanie inhibitor SGLT-2 należy rozważyć jako terapię dodatkową w celu poprawy kontroli glikemii i potencjalnej korzyści wynikającej z utraty masy ciała i niższego ryzyka hipoglikemii [A, poziom 1A].</p> <p>c) należy rozważyć dodanie inhibitora DPP-4 w celu poprawy kontroli glikemii i potencjalnej korzyści wynikającej z utraty masy ciała i niższego ryzyka hipoglikemii [B, 2].</p> <p>14) Gdy insulina w bolusie jest dodawana do leków hipoglikemizujących, można rozważyć zastosowanie szybko działających analogów zamiast krótko działającej (zwykłej) insuliny w celu uzyskania większej poprawy kontroli glikemii [B, 2 dla aspart].</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><b>A.</b> Można traktować dowody jako praktyczne wskazówki, najmocniejszy dowód był z poziomu 1</p> <p><b>B.</b> Można traktować dowody jako praktyczne wskazówki w większości sytuacji, najmocniejszy dowód był z poziomu 2</p> <p><b>D.</b> Dowody są słabe i należy je traktować z ostrożnością, najmocniejszy dowód był z poziomu 4 lub stanowi konsensus ekspertów</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>1A</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Przegląd systematyczny lub metaanaliza wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych</li> <li>b) Kompleksowe poszukiwanie dowodów</li> <li>c) Autorzy unikali błędów selekcji przy wyborze włączonych publikacji</li> <li>d) Autorzy ocenili każdy artykuł pod kątem ważności</li> <li>e) Badanie raportuje jasne wnioski, które są poparte danymi i odpowiednimi analizami</li> </ul> </li> </ul> <p>LUB</p> <p>Odpowiednio zaprojektowane RCT z odpowiednią mocą, aby odpowiedzieć na hipotezę badawczą</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup terapeutycznych</li> <li>b) Co najmniej 80% pacjentów było obserwowanych do założonego punktu czasowego</li> <li>c) Pacjenci i badacze byli zaślepieni co do leczenia*</li> <li>d) Pacjentów analizowano w grupach terapeutycznych, do których zostali przydzieleni</li> <li>e) Wielkość próby była wystarczająco duża, aby wykryć wynik będący przedmiotem zainteresowania</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>2</b></li> </ul> <p>Przegląd systematyczny lub randomizowane badanie kliniczne, które nie spełnia kryteriów opisanych dla poziomu 1A</p>
DCCPGEC 2018 (Kanada)	<p><b>Cukrzyca typu 2 u dzieci i młodzieży</b></p> <p>1. <b>8.</b> U dzieci z cukrzycą typu 2 i HbA1c <math>\geq 9,0\%</math> oraz u dzieci z ciężką dekomensacją metaboliczną (np. CKK), należy rozpocząć insulinoterapię, ale można ją z powodzeniem odstawić po osiągnięciu docelowej glikemii [D, 4]. Metforminę należy na ogół rozpocząć w tym samym czasie jak insulina, pod warunkiem, że nie występuje kwasica [B, 2].</p> <p>2. <b>9.</b> U dzieci z cukrzycą typu 2 stabilnych metabolicznie (HbA1c <math>&lt; 9,0\%</math> i brak/minimalne objawy), metforminę należy rozpocząć w połączeniu z terapią behawioralną [D, konsensus]. Jeśli docelowe wartości glikemii nie zostaną osiągnięte w ciągu 3–6 miesięcy od rozpoznania, wówczas należy rozpocząć leczenie insuliną bazową [D, konsensus]. Jeśli mimo stosowania insuliny bazowej i metforminy cele terapeutyczne nie zostaną uzyskane, należy rozpocząć podawanie insuliny prandialnej [D, konsensus].</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><b>A.</b> Można traktować dowody jako praktyczne wskazówki, najmocniejszy dowód był z poziomu 1</p> <p><b>B.</b> Można traktować dowody jako praktyczne wskazówki w większości sytuacji, najmocniejszy dowód był z poziomu 2</p> <p><b>D.</b> Dowody są słabe i należy je traktować z ostrożnością, najmocniejszy dowód był z poziomu 4 lub stanowi konsensus ekspertów</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>1A</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Przegląd systematyczny lub metaanaliza wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych</li> <li>b) Kompleksowe poszukiwanie dowodów</li> <li>c) Autorzy unikali błędów selekcji przy wyborze włączonych publikacji</li> <li>d) Autorzy ocenili każdy artykuł pod kątem ważności</li> <li>e) Badanie raportuje jasne wnioski, które są poparte danymi i odpowiednimi analizami</li> </ul> </li> </ul> <p>LUB</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Odpowiednio zaprojektowane RCT z odpowiednią mocą, aby odpowiedzieć na hipotezę badawczą</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup terapeutycznych</li> <li>Co najmniej 80% pacjentów było obserwowanych do założonego punktu czasowego</li> <li>Pacjenci i badacze byli zaślepieni co do leczenia*</li> <li>Pacjentów analizowano w grupach terapeutycznych, do których zostali przydzieleni</li> <li>Wielkość próby była wystarczająco duża, aby wykryć wynik będący przedmiotem zainteresowania</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>2</b></li> </ul> <p>Przegląd systematyczny lub randomizowane badanie kliniczne, które nie spełnia kryteriów opisanych dla poziomu 1A</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>3</b></li> </ul> <p>Nierandomizowane badania kliniczne lub badania kohortowe; przeglądy systematyczne lub metaanalizy z dowodów poziomu 3</p>
DCCPGEC 2018 (Kanada) cukrzyca typu 1 u dorosłych	<p><b>Kontrola glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych insulinoterapią w schemacie insulina basal-bolus:       <ol style="list-style-type: none"> <li>Długodziałające analogi insuliny mogą być stosowane zamiast insuliny NPH w celu redukcji ryzyka hipoglikemii</li> <li>[B, 2 dla insuliny detemir; B,2 dla insuliny glargine U-100; D, konsensus dla insuliny degludec oraz glargine U-300].</li> <li>Insulina degludec może być stosowana zamiast insuliny detemir lub glargine U-100 w celu redukcji nocnej hipoglikemii [B,2 w porównaniu z detemir; C,3 w porównaniu z glargine U-100].</li> </ol> </li> <li>U dorosłych pacjentów stosujących insulinoterapię w schemacie insulina basal -bolus, którzy nie osiągają celów glikemicznych, CSII z lub bez CGM [B,2 bez CGM].</li> <li>U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1:       <ol style="list-style-type: none"> <li>terapia z wykorzystaniem pompy insulinowej może być stosowana zamiast terapii w schemacie insulina basal -bolus w celu poprawy satysfakcji z leczenia [C, 3]</li> <li>terapia z wykorzystaniem pompy insulinowej z ciągłym monitorowaniem glikemii (CGM) lub z samodzielnymi pomiarami krwi z palca (SMBG) może być stosowana zamiast terapii insuliną basal -bolus w celu poprawy jakości życia, satysfakcji z leczenia i innych czynników związanych z jakością życia [B, 2].</li> </ol> </li> </ol> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Można traktować dowody jako praktyczne wskazówki, najmocniejszy dowód był z poziomu 1</li> <li>Można traktować dowody jako praktyczne wskazówki w większości sytuacji, najmocniejszy dowód był z poziomu 2</li> <li>Można ostrożnie traktować dowody jako praktyczne wskazówki w większości sytuacji najmocniejszy dowód był z poziomu 3</li> <li>Dowody są słabe i należy je traktować z ostrożnością, najmocniejszy dowód był z poziomu 4 lub stanowi konsensus ekspertów</li> </ol> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>1A</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>Przegląd systematyczny lub metaanaliza wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych</li> <li>Kompleksowe poszukiwanie dowodów</li> <li>Autorzy unikali błędów selekcji przy wyborze włączonych publikacji</li> <li>Autorzy ocenili każdy artykuł pod kątem ważności</li> <li>Badanie raportuje jasne wnioski, które są poparte danymi i odpowiednimi analizami</li> </ol> </li> </ul> <p>LUB</p> <p>Odpowiednio zaprojektowane RCT z odpowiednią mocą, aby odpowiedzieć na hipotezę badawczą</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup terapeutycznych</li> <li>Co najmniej 80% pacjentów było obserwowanych do założonego punktu czasowego</li> <li>Pacjenci i badacze byli zaślepieni co do leczenia*</li> <li>Pacjentów analizowano w grupach terapeutycznych, do których zostali przydzieleni</li> <li>Wielkość próby była wystarczająco duża, aby wykryć wynik będący przedmiotem zainteresowania</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>2</b></li> </ul> <p>Przegląd systematyczny lub randomizowane badanie kliniczne, które nie spełnia kryteriów opisanych dla poziomu 1A</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>3</b></li> </ul> <p>Nierandomizowane badania kliniczne lub badania kohortowe; przeglądy systematyczne lub metaanalizy z dowodów poziomu 3</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>DCCPGEC 2018 (Kanada) cukrzyca typu 1 u dzieci</b></p>	<p><b>Cukrzyca typu 1 u dzieci i młodzieży</b></p> <p><u>Cele glikemiczne</u></p> <p>4. Dzieci i młodzież w wieku &lt;18 lat powinny dążyć do osiągnięcia docelowej wartości HbA1C <math>\leq 7,5\%</math> [D, konsensus]</p> <p>A. Należy dążyć do bezpiecznego osiągnięcia zalecanego docelowego poziomu glikemii przy jednoczesnym minimalizowaniu ryzyka wystąpienia ciężkiej lub nawracającej hipoglikemii. Cele leczenia powinny być dostosowane do każdego dziecka, biorąc pod uwagę indywidualne czynniki ryzyka hipoglikemii [D, konsensus]</p> <p>B. U dzieci w wieku &lt;6 lat zaleca się szczególną ostrożność w celu zminimalizowania hipoglikemii ze względu na potencjalny związek w tym wieku między ciężką hipoglikemią a późniejszymi zaburzeniami funkcji poznawczych [D, 4].</p> <p>5. Dzieci z uporczywie słabą kontrolą glikemii (np. HbA1C &gt;10%) powinny zostać ocenione za pomocą zwalidowanego narzędzia przez wyspecjalizowany pediatryczny zespół ds. interdyscyplinarnej opieki nad cukrzycą i w razie potrzeby skierowane do ośrodka oferującego wsparcie psychospołeczne [D, konsensus]. W celu poprawy długotrwałej złej kontroli metabolicznej należy rozważyć intensywne wsparcie psychologiczne rodzinie oraz indywidualnie pacjentom w celu poprawy kontroli glikemii [A, 1A].</p> <p><u>Insulinoterapia</u></p> <p>6. Dzieciom ze świeżo rozpoznaną cukrzycą należy rozpocząć podawanie bolusów szybko działających analogów insuliny w skojarzeniu z insuliną bazową (np. insulina o pośrednim czasie działania lub długodziałający analog insuliny bazowej) w oparciu o zindywidualizowany schemat dostosowany do potrzeb codziennego życia [D, konsensus].</p> <p>7. Terapia insuliną powinna być oceniana podczas każdej wizyty lekarskiej, aby upewnić się, że nadal umożliwia dziecku osiągnięcie docelowych wartości HbA1C, minimalizuje ryzyko hipoglikemii i pozwala na elastyczność w podaży węglowodanów, harmonogramie dnia i aktywnościach [D, konsensus]. Jeśli cele te nie są osiągnięte, należy zintensyfikować leczenie cukrzycy (w tym intensywną edukację, monitorowanie i kontakt z zespołem diabetologicznym) [A, 1 dla młodzieży; D, konsensus dla młodszych dzieci], a opcje leczenia mogą obejmować:</p> <p>A. zwiększoną częstotliwość wstrzyknięć [D, konsensus]</p> <p>B. zmianę rodzaju insuliny bazowej (i lub) w bolusie [B, 2 dla młodzieży; D, konsensus dla młodszych dzieci]</p> <p>C. zmianę na terapię z wykorzystaniem popy insulinowej [C, 3].</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><b>A.</b> Można traktować dowody jako praktyczne wskazówki, najmocniejszy dowód był z poziomu 1</p> <p><b>B.</b> Można traktować dowody jako praktyczne wskazówki w większości sytuacji, najmocniejszy dowód był z poziomu 2</p> <p><b>C.</b> Można ostrożnie traktować dowody jako praktyczne wskazówki w większości sytuacji najmocniejszy dowód był z poziomu 3</p> <p><b>D.</b> Dowody są słabe i należy je traktować z ostrożnością, najmocniejszy dowód był z poziomu 4 lub stanowi konsensus ekspertów</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>1A</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Przegląd systematyczny lub metaanaliza wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych</li> <li>b) Kompleksowe poszukiwanie dowodów</li> <li>c) Autorzy unikali błędów selekcji przy wyborze włączonych publikacji</li> <li>d) Autorzy ocenili każdy artykuł pod kątem ważności</li> <li>e) Badanie raportuje jasne wnioski, które są poparte danymi i odpowiednimi analizami</li> </ul> </li> </ul> <p><b>LUB</b></p> <p>Odpowiednio zaprojektowane RCT z odpowiednią mocą, aby odpowiedzieć na hipotezę badawczą</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup terapeutycznych</li> <li>b) Co najmniej 80% pacjentów było obserwowanych do założonego punktu czasowego</li> <li>c) Pacjenci i badacze byli zaślepieni co do leczenia*</li> <li>d) Pacjentów analizowano w grupach terapeutycznych, do których zostali przydzieleni</li> <li>e) Wielkość próby była wystarczająco duża, aby wykryć wynik będący przedmiotem zainteresowania</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>2</b></li> </ul> <p>Przegląd systematyczny lub randomizowane badanie kliniczne, które nie spełnia kryteriów opisanych dla poziomu 1A</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>3</b></li> </ul> <p>Nierandomizowane badania kliniczne lub badania kohortowe; przeglądy systematyczne lub metaanalizy z dowodów poziomu 3</p>



## 7. Aktualna praktyka leczenia

### 7.1. Metodyka badania rzeczywistej praktyki klinicznej – analiza zawartości baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ

Z uwagi na skierowaną w zleceniu prośbę dotyczącą oceny zmian wielkości populacji docelowej podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Prace prowadzono w bazie SWIAD<sup>10</sup>, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń oraz LEK<sup>11</sup>, w której gromadzone są informacje o wykorzystaniu refundacji aptecznej.

### 7.2. Liczebność populacji

W związku z planowanym rozszerzeniem wskaźników refundacyjnych dla długodziałających analogów insuliny finansowanych w katalogu refundacji aptecznej przeprowadzono ocenę potencjału populacji.

- Punktem wyjścia była baza LEK.
- Analizy obejmowały wszystkich pacjentów, u których zrealizowano receptę na
  - insuliny izofanowe NPH (o pośrednim czasie działania, sklasyfikowanych w **ATC A10AC\***)  
celem oceny potencjału zniesienia ograniczenia związanego ze wskazaniem związanym z cukrzycą typu 2, gdzie mowa o pacjentach  
leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$  oraz  
leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii)
  - insuliny długodziałające (sklasyfikowane w **ATC A10AE\***)  
celem oceny scenariusza istniejącego populacji
- Następnie w bazie SWIAD zweryfikowano z jakim typem cukrzycy są analizowani pacjenci, przyjęto
  - rozpoznania **E10** wraz z podkodami jako identyfikacja pacjentów z cukrzycą typu I;
  - rozpoznania **E11** wraz z podkodami jako identyfikacja pacjentów z cukrzycą typu II;
  - rozpoznania **E12-E14** wraz z podkodami jako identyfikacja pacjentów z cukrzycą innego typu: cukrzyca związana z niedożywieniem, inne określone typy cukrzycy oraz cukrzyca nieokreślona;
- Analiza obejmowała wszystkich pacjentów, u których kiedykolwiek zrefundowano produkty lecznicze stosowane w leczeniu cukrzycy. Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL).
- Zakres danych w bazie LEK obejmuje okres między styczniem 2013 r. a grudniem 2022 r., z kolei baza SWIAD w dyspozycji Agencji zawiera dane z okresu 2014-I połowa 2023 r.

<sup>10</sup> prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego danych refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wydawanych na recepty, przekazywanych przez apteki ogólnodostępne

<https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komunikat-swiad/>

<sup>11</sup> prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego danych refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wydawanych na recepty, przekazywanych przez apteki ogólnodostępne

<https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/lista-typow-komunikatow-xml/komunikat-lek/>

W ostatnim w pełni sprawozdanym roku zidentyfikowano 2,4 mln pacjentów ze sprawozdanym podczas udzielania świadczeń gwarantowanych rozpoznaniem wskazującym na cukrzycę. Praktycznie wszyscy pacjenci byli pacjentami powyżej 18-go roku życia (99% pacjentów). Wśród pacjentów dorosłych zidentyfikowano 2,24 mln pacjentów z cukrzycą typu II, 0,31 mln pacjentów z cukrzycą typu I oraz 65 tys. pacjentów z innymi typami i rodzajami cukrzycy (związanej z niedożywieniem, cukrzycą o określonej i nieokreślonej postaci). W populacji dzieci 19 tys. pacjentów rozpoznano z cukrzycą typu I, zidentyfikowano również 3 tys. przypadków cukrzycy typu II oraz 2 tys. cukrzycy innego typu.

Analiza danych wykazała, że za wyjątkiem 2020 roku populacja chorych na cukrzycę wykazuje trend wzrostowy przysrastając rokrocznie i około 3%. Ze względu na trwający od marca 2020 roku stan epidemii związanej z pandemią wirusa SARS-CoV-2 obserwowano czasowe ograniczenie do podstawowej i specjalistycznej opieki zdrowotnej, co potencjalnie mogło przełożyć się na zmniejszenie sprawozdawanej liczebności populacji. Dla pełnych lat sprawozdawczych oszacowano również jaki był współczynnik chorobowości, czyli liczba przypadków z daną jednostką chorobową na 100 000 mieszkańców. współczynnik ten wykazywał analogiczny trend zmian jak populacja wyrażona liczbą bezwzględną. W analizowanym czasie współczynnik chorobowości zwiększył się o ponad tysiąc przypadków,

- 5200 na 100 tys. mieszkańców w 2014 roku;
- 6400 na 100 tys. mieszkańców w 2022 roku.

W zakresie typów cukrzycy rozpoznawanej u pacjentów populację dzieci i dorosłych różniła odwrotna relacja udziału Typu I oraz Typu II. W populacji pacjentów dorosłych w analizowanym okresie utrzymywał się wyrównany udział cukrzycy Typu II w zakresie 93,06%-93,79% pacjentów. Pozostałą część stanowili pacjenci z cukrzycą typu I oraz innych możliwych typów. W przypadku populacji dzieci relacja była odwrotna, niemal 90% stanowiła cukrzyca typu I.

Uwagę zwraca też niejednoznaczność sprawozdawcza – znacząca część pacjentów z cukrzycą typu I miała również sprawozdawany typ II i odwrotnie. Największe rozpowszechnienie tego typu praktyk miało miejsce w roku 2014, w którym sumowanie populacji w podziale na typ daje łącznie 115% populacji faktycznej. Wiarygodność sprawozdawcza ulegała poprawie z każdym rokiem osiągając szczyt w ubiegłym roku, kiedy to w pierwszej połowie sumowanie pacjentów rozpoznawanych ze względu na typ cukrzycy prowadziło do oszacowania łącznie 106% populacji faktycznej.

**Tabela 4. Populacja pacjentów z rozpoznawaną cukrzycą (dane z bazy SWIAD) w podziale na kategorię wiekową, typ cukrzycy oraz lata sprawozdawcze**

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023*
<b>DOROŚLI</b>	<b>1 994 845</b>	<b>2 039 799</b>	<b>2 097 592</b>	<b>2 141 198</b>	<b>2 173 360</b>	<b>2 283 753</b>	<b>2 220 977</b>	<b>2 308 419</b>	<b>2 388 453</b>	<b>2 084 256</b>
Typu I	380 358	368 376	357 924	350 474	340 678	338 515	315 331	311 019	308 593	237 837
Typu II	1 858 721	1 899 121	1 953 697	1 994 771	2 024 097	2 133 140	2 071 901	2 158 382	2 240 128	1 939 640
Inna	51 226	54 714	58 030	60 198	62 105	64 347	55 866	63 398	65 317	44 694
<b>DZIECI</b>	<b>16 117</b>	<b>15 871</b>	<b>16 621</b>	<b>17 210</b>	<b>17 415</b>	<b>18 070</b>	<b>18 102</b>	<b>19 694</b>	<b>21 727</b>	<b>18 869</b>
Typu I	13 372	13 629	14 263	14 711	15 126	15 647	15 940	17 217	19 147	17 135
Typu II	3 531	2 908	3 081	3 111	2 847	2 945	2 606	2 897	3 153	1 840
Inna	1 237	1 297	1 450	1 435	1 506	1 532	1 520	1 849	1 851	1 168
<b>SUMA</b>	<b>2 009 961</b>	<b>2 054 755</b>	<b>2 113 250</b>	<b>2 157 453</b>	<b>2 189 742</b>	<b>2 300 703</b>	<b>2 238 074</b>	<b>2 327 077</b>	<b>2 409 023</b>	<b>2 102 632</b>
dynamika	-	+2,23%	+2,85%	+2,09%	+1,50%	+5,07%	-2,72%	+3,98%	+3,52%	-
wsp.epi.	5 223,58	5 345,74	5 498,53	5 613,46	5 700,80	5 994,13	5 875,97	6 138,80	6 378,76	-

\* - na czas sporządzenia niniejszego raportu rok 2023 został w pełni sprawozdany i rozliczony do końca pierwszej połowy;

**dynamika** – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

**wsp.epi.** – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS

Celem zbadania aktualnego rozpowszechnienia stosowanych przez pacjentów z cukrzycą rodzajów produktów przeprowadzono analizę wykorzystania zasobów z uwzględnieniem kategorii wiekowej oraz rodzaju cukrzycy. W oparciu o zapisy art. 96a. ust. 8 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r. poz. 2301, z 2023 r. poz. 605, 650, 1859, 1938) zwraca się szczególną uwagę na fakt, że **recepta nie zawiera informacji o wskazaniu, w którym pacjentowi udziela się refundacji**. Zgodnie z punktem 8 tego przepisu, jeżeli produkt leczniczy, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny jest

przepisywany poza zakresem refundacji, osoba wystawiająca receptę wpisuje symbol „X” albo 100%. Podobnie Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2020 r. w sprawie recept nie określa w żadnym przypadku zawarcia na recepcie danych o stanie klinicznym pacjenta będącego podstawą do uprawnień kryterium odpłatności innego niż "X".

Mając na uwadze powyższe analitycy Agencji zwracają uwagę na ograniczenia przeprowadzonej analizy opierającej się o model danych łączący informacje z komunikatów LEK i SWIAD. Co więcej, obliczenia wykazały jak duże jest rozpowszechnienie wymiennego sprawozdawania rozpoznań z grupy E10 oraz E11, co podważa wiarygodność wnioskowania o rzeczywistej liczbie pacjentów ze wskazaniami cukrzycowymi. Dla przykładu:

- w roku 2022 udzielono świadczenia **309 tys. pacjentów dorosłych** z rozpoznaniem wskazującym na cukrzycę typu I, jednak postawienie rozpoznania w danym roku nie jest jednoznaczne z realizacją recept na stan kliniczny uprzednio rozpoznany,
- w roku 2022 udzielono refundacji na insuliny krótkodziałające doposiłkowe, wkłady do pomp oraz mieszanki **403 tys. pacjentów dorosłych** z kiedykolwiek postawionym rozpoznaniem cukrzycy typu I, w tym samym roku łącznie na te produkty udzielono refundacji 513 tys. pacjentów, co sugerowałoby udział pacjentów z cukrzycą typu II oraz innymi postaciami w ilości 110 tys. Zbudowany model danych, gdzie kluczem relacji był identyfikator pacjenta, wskazał na odmienną strukturę: **na 513 tys. pacjentów, rozpoznanie cukrzycy typu I postawiono 403 tys., typu II – 478 tys. i 63 tys. innego typu.**

**Tabela 5. Populacja pacjentów z rozpoznawaną cukrzycą (dane z bazy SWIAD) realizująca recepty na produkty zawierające insuliny w podziale na kategorię wiekową, typ insuliny, typ cukrzycy oraz lata sprawozdawcze**

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
<b>insuliny izofanowe NPH – o pośrednim czasie działania</b>										
<b>DOROŚLI</b>	<b>207 128</b>	<b>214 827</b>	<b>220 876</b>	<b>223 534</b>	<b>226 302</b>	<b>230 447</b>	<b>231 794</b>	<b>219 475</b>	<b>216 478</b>	<b>204 288</b>
Typu I	151 179	164 233	169 428	170 538	169 198	166 684	162 179	150 593	142 226	130 933
Typu II	182 325	200 134	208 193	211 519	213 129	214 600	213 637	200 824	195 550	184 671
Inna	19 676	23 700	25 715	26 896	27 885	28 791	29 185	27 610	27 051	25 271
<b>DZIECI</b>	<b>2 483</b>	<b>2 130</b>	<b>1 687</b>	<b>1 252</b>	<b>919</b>	<b>601</b>	<b>588</b>	<b>337</b>	<b>180</b>	<b>161</b>
Typu I	2 224	1 876	1 446	1 001	711	456	379	238	170	150
Typu II	695	666	569	382	260	159	120	80	59	43
Inna	162	229	203	140	108	69	65	42	34	30
<b>analogi insuliny o długim czasie działania</b>										
<b>DOROŚLI</b>	<b>44 592</b>	<b>59 442</b>	<b>70 544</b>	<b>85 999</b>	<b>106 366</b>	<b>123 548</b>	<b>139 090</b>	<b>146 388</b>	<b>157 942</b>	<b>172 549</b>
Typu I	39 911	53 831	63 782	77 329	94 309	108 505	121 609	127 382	135 419	145 760
Typu II	36 868	51 373	61 951	76 566	95 367	111 161	125 592	131 986	141 829	153 844
Inna	4 258	6 726	8 793	11 591	14 858	17 964	20 622	22 092	24 046	26 423
<b>DZIECI</b>	<b>3 708</b>	<b>4 448</b>	<b>5 555</b>	<b>6 571</b>	<b>7 297</b>	<b>7 739</b>	<b>8 064</b>	<b>7 727</b>	<b>8 482</b>	<b>9 939</b>
Typu I	3 554	4 298	5 355	6 326	7 031	7 546	7 826	7 591	8 457	9 839
Typu II	947	1 403	1 906	2 346	2 663	2 777	2 744	2 594	2 660	2 783
Inna	245	479	710	984	1 170	1 364	1 481	1 550	1 778	1 879
<b>inne rodzaje insuliny – krótkodziałające doposiłkowe, wkłady do pomp, mieszanki</b>										
<b>DOROŚLI</b>	<b>562 920</b>	<b>571 356</b>	<b>577 139</b>	<b>576 661</b>	<b>574 175</b>	<b>574 833</b>	<b>570 524</b>	<b>552 293</b>	<b>535 010</b>	<b>512 618</b>
Typu I	408 823	443 487	457 177	461 910	462 862	462 498	457 459	443 977	424 990	403 076
Typu II	485 483	525 842	539 552	542 932	542 483	543 007	538 682	521 511	502 811	477 679
Inna	45 963	53 531	58 106	61 283	63 194	65 648	66 715	65 794	65 089	63 254
<b>DZIECI</b>	<b>12 402</b>	<b>12 724</b>	<b>13 016</b>	<b>13 668</b>	<b>14 130</b>	<b>14 501</b>	<b>15 082</b>	<b>15 298</b>	<b>15 907</b>	<b>17 474</b>
Typu I	11 468	11 933	12 228	12 787	13 333	13 932	14 388	14 940	15 857	17 342
Typu II	3 162	3 775	4 260	4 649	4 949	5 135	5 217	5 246	5 244	5 194
Inna	644	931	1 194	1 518	1 779	2 078	2 312	2 585	2 893	3 104

### 7.3. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych

W celu przedstawienia aktualnych wydatków płatnika publicznego ponoszonych z tytułu finansowania produktów leczniczych zawierających w składzie długodziałające analogi insuliny dokonano analizy sprawozdawczej bazy danych NFZ na podstawie komunikatu LEK. Baza danych obejmuje informacje dotyczące wszystkich pacjentów, u których zrealizowano receptę na refundowane produkty lecznicze lub inne zrefundowane przez płatnika publicznego na podstawie posiadanych przez pacjenta uprawnień dodatkowych.

Należy wskazać, że **wszystkie produkty** z grupy limitowej 14.3 zostały ujęte na wykazach, o których mowa w art. 37 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, 1733, 1938 i 2105), jako leki bezpłatne przysługujące:

- pacjentom do ukończenia 18. roku życia (za wyjątkiem leku Toujeo) oraz
- po ukończeniu 65. roku życia.

W związku z czym analiza finansowania zostanie przeprowadzona ze względu na rodzaj produktu i wiek pacjenta. Na podstawie nowelizacji ustawy o świadczeniach przyjęto inne zasady raportowania dla grup specjalnych sumy pola „wartość” oraz sumy pola „kwota” w populacji między 18-65 rokiem życia jako kwota refundacji.

W każdej z analizowanych grup wiekowych pacjentów odnotowano trend wzrostowy dla liczby populacji korzystającej z refundacji produktów zawierających długodziałające analogi insuliny. Najbardziej liczną populacją są pacjenci od ukończenia 18. roku życia do ukończenia 65. roku życia, których na przestrzeni ostatnich 10 lat obserwacji udział zmniejszył się z 75% w 2013 roku do 52% w 2022 roku. Odnotowano znaczące zwiększenie udziału pacjentów po ukończeniu 65. roku życia, w przypadku których udział wzrósł z 19% do 44%. Nie zaobserwowano jednak, żeby program „darmowe leki 75+” funkcjonujący od 2016 roku, w ramach którego znalazły się również długodziałające analogi insuliny przyczynił się w znaczący sposób do wzrostowego trendu tej grupy chorych. Podobna obserwacja dotyczy rozpowszechnienia realizacji recept na leki z grupy limitowej 14.3 z uprawnieniem „C” - świadczeniobiorcy w okresie ciąży albo porodu, którym przysługuje bezpłatne zaopatrzenie w leki lub wyroby medyczne określone w wykazie, funkcjonującego od 2020 roku.

W grupie poniżej 18. roku życia w 2022 roku zrefundowano insuliny długodziałające w łącznej kwocie 2,97 mln zł, wartość uwzględniająca dopłaty pacjentów pokrywane przez płatnika od 2023 roku wyniosła **5,12 mln zł**, a łączna liczebność populacji wyniosła niemal **10 tys. pacjentów**. Najczęściej stosowanym produktem był Lantus (48%), dalej uplasował się produkt Abasaglar (29%) oraz znacząco rosnąca w udziałach Tresiba (16%). Nieznaczące, aczkolwiek odnotowywalne udziały miały również Ryzodeg (0,08%) – dostępny w populacji od 2. roku życia oraz Toujeo (0,40%) – zgodnie z obwieszczeniem dostępny wyłącznie u pacjentów dorosłych.

W grupie 18-65 lat w 2022 roku insuliny długodziałające refundowano u **95 tys. pacjentów** w kwocie **51,23 mln zł**, 88,20 mln zł z uwzględnieniem dopłat pacjentów. Rynek produktów kształtował się w odmienny sposób, produkt Lantus był liderem grupy jednak z udziałem 30%, zbliżonym do ustabilizowanej pozycji produktu Toujeo (24%) oraz wzrastającego udziału produktu Tresiba (24%). Mniejsze rozpowszechnienie charakteryzowało Abasaglar (17%), którego udziały rokrocznie od 2018 roku maleją podobnie jak w przypadku produktu Levemir (6%). Ryzodeg finansowany od 2020 roku zajmuje najmniejszy udział w rynku długodziałających analogów insuliny w populacji 18-65 lat, osiągając 5% po dwóch pełnych latach refundacji.

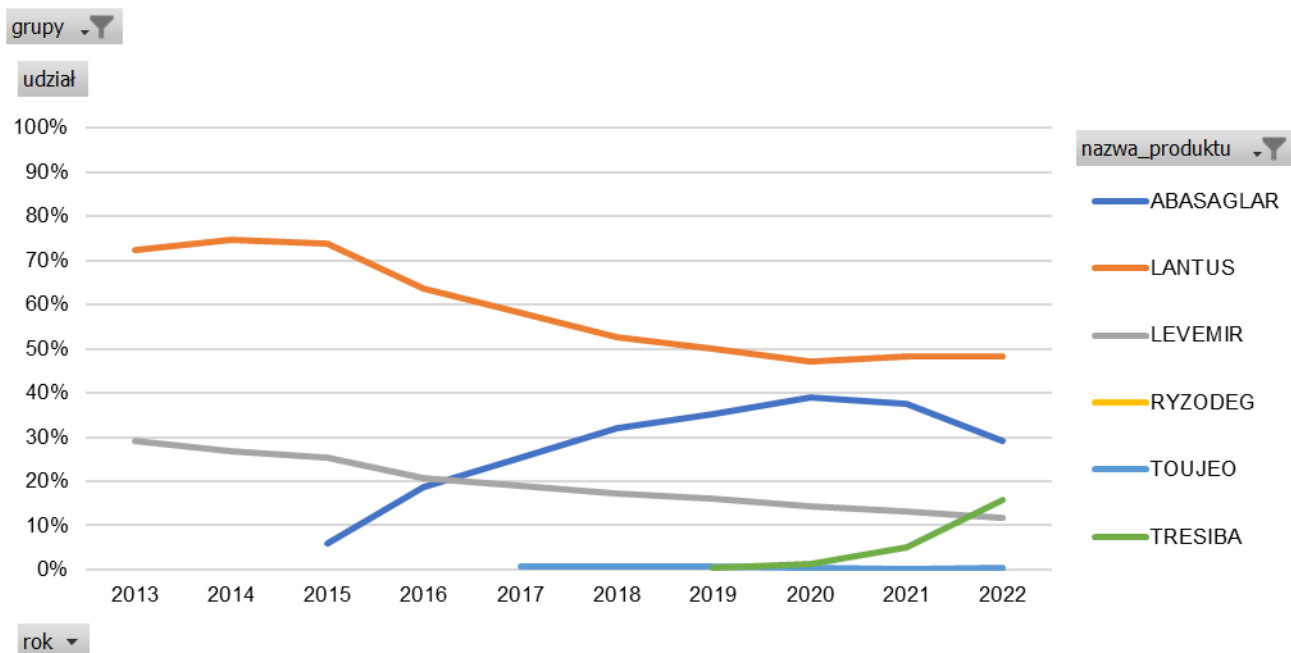
Populacja po ukończeniu 65. roku życia charakteryzowała się znaczącą liczebnością zbliżającą się do kategorii 18-65 lat, w 2022 roku łączna populacja wyniosła **80 tys. pacjentów**, udzielona kwota refundacji 59,03 mln zł, a wartość produktów uwzględniająca dopłaty przeniesione na płatnika od 2023 roku **78,53 mln zł**. Rok 2022 prawdopodobnie był ostatnim rokiem dominacji produktu Lantus (26%) w tej grupie pacjentów, malejące udziały na rzecz obserwowanego wzrostu udziału produktu Toujeo (25%) potwierdzają ten trend zmian. Produkt Abasaglar uplasował się na trzeciej pozycji z udziałem 19%, również zmniejszającym się jak w populacji 18-65 lat. Wyjątkową obserwacją w tej grupie wiekowej pacjentów jest wyrównanie udziałów produktów Ryzodeg (15%) i Tresiba (16%), jednak w przypadku produktu Ryzodeg obserwowalne jest bardziej agresywne przejmowanie rynku niż było to widoczne po wejściu produktu Tresiba. Zdecydowanie najmniejszy udział był osiągnięty przez produkt Levemir (4%).

Wspólną obserwacją dla wszystkich analizowanych grup wiekowych pacjentów jest fakt realizacji recept na więcej niż jeden produkt zawierający długodziałające analogi insuliny. W roku 2013 pacjenci realizowali średnio recepty na 1,01 produktu z grupy limitowej 14.3, wskaźnik ten wzrósł do 1,05 produktu w 2022 roku. Podobne wartości są uzyskiwane w poszczególnych grupach wiekowych.

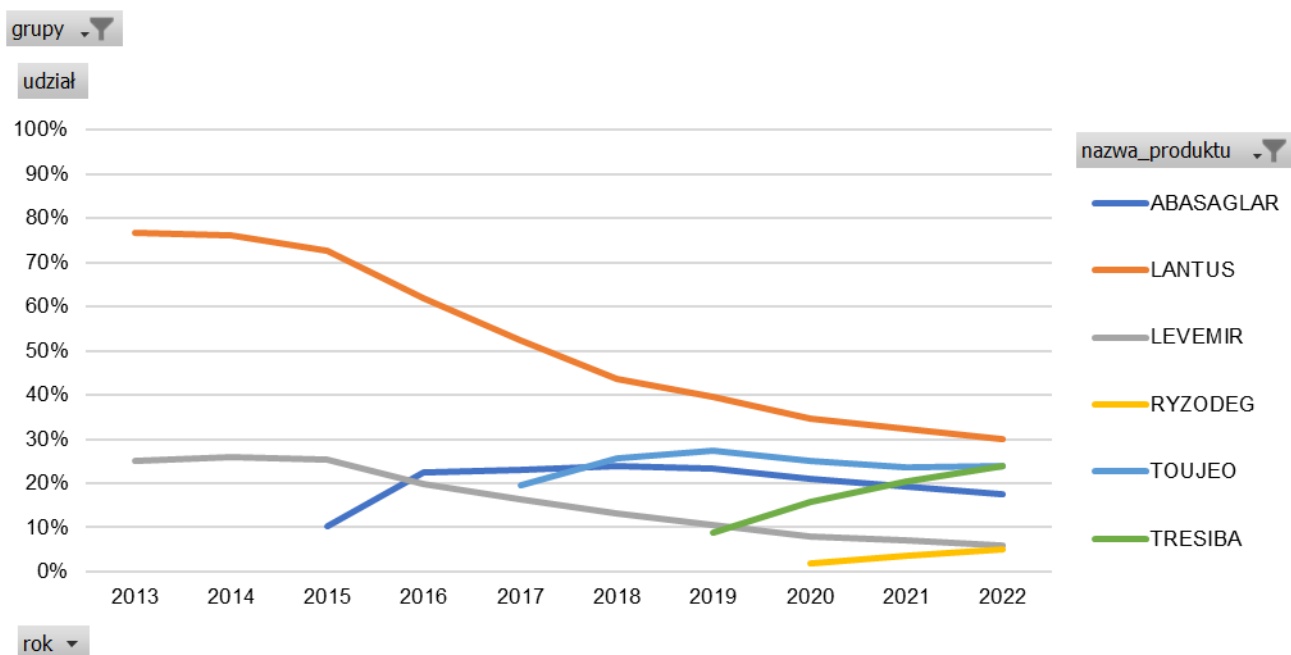
Tabela 6. Finansowanie analogów insuliny długodziałających w latach 2013-2022 w podziale na lata sprawozdawcze, produkty lecznicze i grupy populacyjne [wartość i kwota w tys. zł]

produkt	parametr	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
<b>populacja 18 MINUS</b>											
ABASAGLAR	I.pts	-	-	328	1 221	1 847	2 470	2 835	3 009	3 177	2 906
	wartość	-	-	89,07	529,53	794,74	1 135,01	1 371,03	1 389,91	1 364,21	1 402,06
LANTUS	I.pts	2 685	3 318	4 095	4 186	4 241	4 078	4 027	3 651	4 085	4 795
	wartość	1 496,59	1 863,46	2 274,39	1 968,03	2 030,92	2 011,30	1 931,45	1 886,99	1 861,44	2 108,72
LEVEMIR	I.pts	1 075	1 189	1 405	1 352	1 383	1 330	1 306	1 099	1 125	1 158
	wartość	590,69	690,03	783,81	715,09	716,56	701,72	635,01	584,70	490,17	467,03
RYZODEG	I.pts	-	-	-	-	-	-	-	13	8	8
	wartość	-	-	-	-	-	-	-	5,93	4,50	4,15
SEMGLEE	I.pts	-	-	-	-	-	-	16	-	-	-
	wartość	-	-	-	-	-	-	3,94	-	-	-
TOUJEO	I.pts	-	-	-	-	44	58	59	31	23	40
	wartość	-	-	-	-	20,36	30,71	37,65	22,00	15,43	22,72
TRESIBA	I.pts	-	-	-	-	-	-	31	105	429	1 561
	wartość	-	-	-	-	-	-	11,89	50,52	166,35	1 112,45
SUMA	I.pts	3 708	4 448	5 555	6 571	7 297	7 739	8 064	7 727	8 482	9 939
	wartość	2 087,28	2 553,49	3 147,28	3 212,65	3 562,59	3 878,73	3 990,98	3 940,06	3 902,10	5 117,14
	kwota	1 437,54	1 775,09	2 063,11	1 998,27	2 243,77	2 471,89	2 573,20	2 369,96	2 318,67	2 973,73
<b>populacja 18-65 lat</b>											
ABASAGLAR	I.pts	-	-	5 407	13 631	16 237	18 677	19 813	18 231	17 447	16 513
	kwota	-	-	1 246,17	6 475,51	8 083,96	9 842,78	10 948,29	9 717,17	8 746,20	8 597,94
LANTUS	I.pts	27 481	34 913	38 226	37 570	36 953	34 370	33 553	30 039	29 078	28 480
	kwota	15 265,64	21 105,52	21 939,45	17 619,34	16 404,25	15 727,71	15 443,40	12 944,41	11 654,93	11 641,41
LEVEMIR	I.pts	9 001	11 914	13 286	12 014	11 509	10 372	9 022	6 909	6 347	5 591
	kwota	5 146,87	7 361,61	7 806,34	5 624,29	5 279,67	4 864,36	4 215,06	3 072,43	2 713,77	2 465,19
RYZODEG	I.pts	-	-	-	-	-	-	-	1 599	3 240	4 764
	kwota	-	-	-	-	-	-	-	658,73	1 710,54	2 848,31
SEMGLEE	I.pts	-	-	-	-	-	-	932	-	-	-
	kwota	-	-	-	-	-	-	281,87	-	-	-
TOUJEO	I.pts	-	-	-	-	13 691	20 040	23 269	21 619	21 208	22 680
	kwota	-	-	-	-	6 095,90	11 945,24	14 684,55	13 229,07	12 004,15	12 800,23
TRESIBA	I.pts	-	-	-	-	-	-	7 395	13 610	18 290	22 647
	kwota	-	-	-	-	-	-	1 875,33	6 078,46	8 108,08	12 876,74
SUMA	I.pts	35 818	45 863	52 650	60 659	70 492	78 516	85 098	86 553	90 067	94 940
	wartość	29 588,83	40 937,28	47 273,26	47 608,80	55 924,75	64 886,75	72 167,04	76 911,11	76 975,09	88 203,40
	kwota	20 412,51	28 467,13	30 991,96	29 719,13	35 863,79	42 380,08	47 448,49	45 700,27	44 937,68	51 229,82

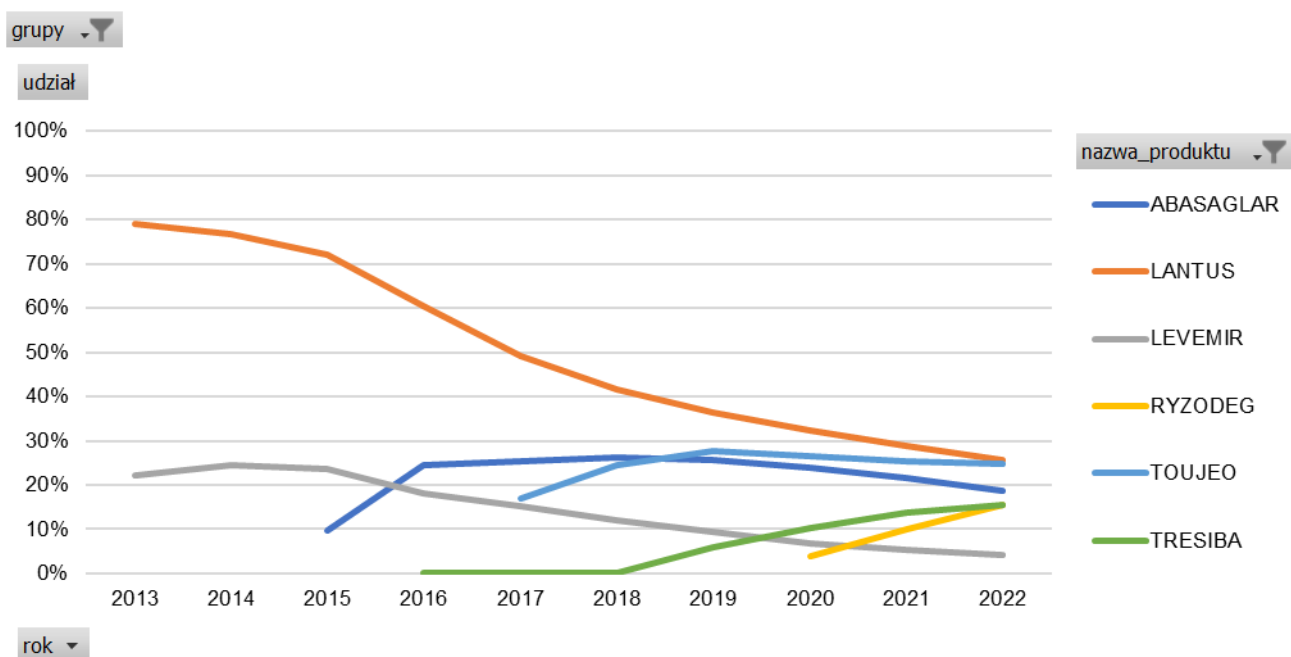
produkt	parametr	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
<b>populacja 65 PLUS</b>											
ABASAGLAR	I.pts	-	-	1 829	6 451	9 421	12 330	14 423	14 781	15 088	14 968
	wartość	-	-	613,20	4 243,61	7 107,26	9 897,11	12 425,47	12 349,35	11 785,27	12 263,51
LANTUS	I.pts	7 184	10 923	13 483	15 955	18 312	19 440	20 372	20 035	20 187	20 426
	wartość	4 144,66	7 987,35	10 355,15	10 548,43	12 772,80	13 957,21	15 168,96	15 927,89	15 180,66	15 969,53
LEVEMIR	I.pts	2 008	3 503	4 433	4 762	5 658	5 571	5 259	4 303	3 737	3 269
	wartość	1 275,96	2 712,47	3 767,01	3 802,94	4 929,42	5 065,77	4 809,73	4 090,11	3 253,50	2 922,93
RYZODEG	I.pts	-	-	-	-	-	-	-	2 471	6 927	12 377
	wartość	-	-	-	-	-	-	-	1 706,26	6 467,00	13 379,28
SEMGLEE	I.pts	-	-	-	-	-	-	638	-	-	-
	wartość	-	-	-	-	-	-	294,82	-	-	-
TOUJEO	I.pts	-	-	-	-	6 310	11 462	15 476	16 499	17 700	19 847
	wartość	-	-	-	-	4 261,75	10 073,66	14 526,27	17 053,78	17 237,91	19 713,25
TRESIBA	I.pts	-	-	-	2	2	2	3 311	6 442	9 623	12 448
	wartość	-	-	-	3,02	2,80	4,37	1 479,41	5 755,73	8 799,31	14 282,32
SUMA	I.pts	9 101	14 222	18 679	26 426	37 256	46 799	56 023	61 960	70 024	79 961
	wartość	5 420,62	10 699,82	14 735,36	18 598,00	29 074,04	38 998,12	48 704,67	56 883,12	62 723,66	78 530,82
	kwota	3 895,34	7 597,32	9 833,95	12 732,24	22 741,94	30 762,98	38 242,50	41 984,49	46 488,35	59 029,36



Rysunek 1. Rynek produktów leczniczych zawierających długodziałające analogi insuliny w populacji pacjentów do ukończenia 18. roku życia (18 MINUS)



Rysunek 2. Rynek produktów leczniczych zawierających długodziałające analogi insuliny w populacji pacjentów od ukończenia 18. roku życia do 65. roku życia (18-65 lat)



Rysunek 3. Rynek produktów leczniczych zawierających długodziałające analogi insuliny w populacji pacjentów po ukończeniu 65. roku życia (65 PLUS)

## 8. Wpływ na obciążenie budżetu płatnika publicznego

Zlecenie dotyczy oceny zmian zapisów wskazania refundacyjnego, wynikających z tego zmian w wielkości populacji oraz wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ). Planując modelowanie zmian obciążenia budżetu płatnika wzięto pod uwagę następujące okoliczności:

- podział na grupy wiekowe uwzględniające sytuację po wrześniu 2023 roku – wejście w życie zapisów nowelizacji ustawy o świadczeniach, zgodnie z którymi świadczeniobiorcom **do ukończenia 18 roku życia oraz po ukończeniu 65 roku życia** zaopatrzenie w leki z grupy limitowej 14.3 przysługuje **bezpłatnie**, jednocześnie **odstąpiono uwzględnienie populacji świadczeniobiorców w ciąży**, którym również przysługuje bezpłatne zaopatrzenie w leki ze względu na znikome rozpowszechnienie realizacji recept z kodem uprawnień dodatkowych „C”;
- odstąpiono od modelowania liczebności populacji wyróżnionej ze względu na typ cukrzycy mając na uwadze wyniki analizy współwystępowania sprawozdawczości pacjentów z przenikającymi się kodami E10 (typ I) i E11 (typ II), w związku z czym szacunki dotyczą populacji pacjentów korzystającej z refundacji niezależnie od typu cukrzycy, wzięto przy tym również pod uwagę fakt, że w aktualnym porządku prawnym nie ma możliwości jednoznacznej weryfikacji stanu klinicznego pacjenta korzystającego z refundacji aptecznej, ponieważ kryteria i wzory recept oraz zakres wymaganych informacji określonych w art. 96a. ust. 8 ustawy Prawo farmaceutyczne w żaden sposób nie obligują do wskazywania rozpoznania w ramach którego udzielana jest refundacja. W uprzednio procedowanych postępowaniach<sup>12,13,14</sup> z 2022 roku analitycy Agencji zwracali uwagę na iluzoryczność wskazań refundacyjnych dla produktów finansowanych w aptecce na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Ponownie podniesiono te kwestie w piśmie Prezesa Agencji BP.422.52.2023.MKS z 21 listopada 2023 r., gdzie zwrócono uwagę, że analiza danych sprawozdawczych NFZ oraz wytycznych klinicznych wykazała, iż w praktyce klinicznej stosowanie leków off-label w populacji dzieci i młodzieży jest powszechne i w większości przypadków uzasadnione klinicznie, aczkolwiek **nie było zgodne z formalno-prawnymi okolicznościami refundacji**;
- dane wejściowe do analiz wpływu na budżet, w szczególności odnoszące się do kryteriów włączenia pacjentów określonych jak w obwieszczeniu, celem prognozowania potencjalnego wzrostu wynikającego ze zniesienia ograniczeń w proponowanym wskazaniu refundacyjnym przedstawione w nowszych analizach wnioskodawcy – Tresiba, Toujeo (2023), Ryzodeg (2016);
- dane przedstawione w AWA OT.423.0.2.2023 dotyczące rozpowszechnienia opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu cukrzycy w latach 2014-2021. W dokumencie wskazano, że trend rozpowszechnienia insuliny jest malejący. W roku 2014 z insuliny łącznie korzystała 1/3 pacjentów ogółem, podobnie jak w przypadku metforminy, w ostatnim roku sprawozdawczym (2021) udział zmalał do 22%.

Mając na uwadze powyższe, w niniejszym rozdziale **scenariusz istniejący** obrazuje sytuację w której wskazania refundacyjne pozostają bez zmian, jednak struktura rynku w poszczególnych grupach wiekowych podlega dalszym zmianom wobec obserwowanych trendów.

Utworzony **scenariusz nowy** dotyczy sytuacji w której brzmienie wskazań refundacyjnych zostanie sprowadzone do brzmienia wskazań rejestracyjnych za wyjątkiem produktu Toujeo ograniczonego do populacji pacjentów dorosłych, w oparciu o odsetek pacjentów doświadczających hipoglikemii. **Scenariusz nowy PLUS** dotyczy sytuacji, w której brzmienie wskazań refundacyjnych dla wszystkich produktów zostanie sprowadzone do aktualnego brzmienia wskazań rejestracyjnych, zgodnie z prośbą Ministra.

<sup>12</sup> Wniosek o objęcie refundacją leku Maysiglu (sitagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych

<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7895-118-2022-zlc>

<sup>13</sup> Vimetso (wildagliptyna + metformina) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych

<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7893-117-2022-zlc>

<sup>14</sup> Wniosek o objęcie refundacją leku Glypvilo (wildagliptyna) do stosowania jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2:

- w monoterapii u pacjentów, u których metformina jest nieodpowiednia z powodu występowania przeciwwskazań lub nietolerancji;
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii.

<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7891-116-2022-zlc>



## 8.1. Założenia

### 8.1.1. Populacja

Warianty analizy przeprowadzono w oparciu o metodę prognozowania populacji oraz odsetek pacjentów zwiększający kwalifikację do programu. W kolumnach oznaczonych dopiskiem ETS przedstawiono wyniki kalkulacji z wykorzystaniem funkcji REGLINX.ETS, gdzie przyszłą wartość oblicza się na podstawie istniejących (historycznych) wartości przy użyciu wersji AAA algorytmu wykładniczego (ETS). Przewidywana wartość jest kontynuacją wartości historycznych w określonej dacie docelowej, która powinna być kontynuacją osi czasu. W kolumnach oznaczonych dopiskiem XPW przedstawiono wyniki kalkulacji z wykorzystaniem funkcji REGEXPW, gdzie prognoza oparta jest o przewidywany wzrost wykładniczy, używając istniejących danych.

**Tabela 7. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – populacja realizująca recepty na produkty lecznicze zawierające długodziałające analogi insuliny w scenariuszu istniejącym**

POPULACJA	2022	2023 XPW	I rok AWB XPW	II rok AWB XPW	2023 ETS	I rok AWB ETS	II rok AWB ETS
<b>populacja 18 MINUS</b>							
ABASAGLAR	2906	5 937	7 683	9 942	3 314	3 721	4 129
LANTUS	4795	4 723	4 896	5 076	4 982	5 169	5 357
LEVEMIR	1158	1 192	1 185	1 177	1 145	1 137	1 128
RYZODEG	8	6	5	4	10	11	12
TOUJEO	40	27	24	22	53	58	63
TRESIBA	1561	1 760	2 251	2 743	1 668	1 775	1 882
<b>populacja 18-65 lat</b>							
ABASAGLAR	16 513	24 594	27 524	30 803	18 670	20 826	22 983
LANTUS	28 480	30 142	29 675	29 216	27 950	27 420	26 890
LEVEMIR	5 591	6 003	5 551	5 133	4 953	4 315	3 677
RYZODEG	4 764	6 366	7 949	9 531	5 210	5 656	6 101
TOUJEO	22 680	26 150	28 183	30 374	26 146	29 392	32 638
TRESIBA	22 647	28 095	33 138	38 182	25 205	27 763	30 321
<b>populacja 65 PLUS</b>							
ABASAGLAR	14 968	28 426	36 271	46 280	14 894	14 818	14 743
LANTUS	20 426	27 480	30 366	33 555	20 640	20 880	21 120
LEVEMIR	3 269	4 821	4 969	5 121	3 352	3 436	3 519
RYZODEG	12 377	17 164	22 117	27 070	13 421	14 465	15 509
TOUJEO	19 847	27 770	34 012	41 658	22 283	24 717	27 152
TRESIBA	12 448	15 604	18 663	21 722	13 791	15 133	16 476

Potencjalny wzrost populacji docelowej oszacowano na podstawie analizy informacji zebranych w uprzednio procedowanych wnioskach refundacyjnych zweryfikowano jaki odsetek pacjentów może być najbardziej dotknięty aktualnymi kryteriami zawężającymi. Najbardziej aktualną analizą była ta przedstawiona w AWA Toujeo, wówczas populację docelową stanowili pacjenci z cukrzycą typu 2, którzy nie spełniają aktualnych kryteriów refundacyjnych do stosowania długodziałających analogów insuliny i jednocześnie spełniają kryteria rejestracyjne do ich stosowania. Produkt Toujeo był na czas sporządzenia analizy był refundowany w aktualnie funkcjonującym wskazaniu. W analizie przyjęto, że Odsetek pacjentów z epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii wśród pacjentów z T2DM leczonych insulinami o pośrednim czasie działania wynosi 33,33%, jako źródło wskazano AWA Ryzodeg; AWA Levemir; badanie Hermansen 2006; badanie Philis-Tsimikas 2006. Celem oszacowania inkrementu populacji pacjentów stosujących poszczególne produkty przyjęto rozpowszechnienie cukrzycy typu II w populacjach dorosłych oraz dzieci, na tej podstawie wpływ rozszerzenia dostępności refundacyjnej.

Dla scenariusza TOUJEO NOWY PLUS przyjęto krzywą udziału w rynku jak dla populacji pacjentów dorosłych w pierwszych dwóch latach refundacji traktując pozostałe technologie jako komparatory.

**Tabela 8. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – populacja realizująca recepty na produkty lecznicze zawierające długodziałające analogi insuliny w scenariuszu nowym**

POPULACJA	I rok AWB XPW	II rok AWB XPW	I rok AWB ETS	II rok AWB ETS
<b>populacja 18 MINUS NOWY</b>				
ABASAGLAR	9 535	12 339	4 618	5 124
LANTUS	6 076	6 299	6 416	6 649
LEVEMIR	1 470	1 460	1 411	1 400
RYZODEG	6	4	13	15
TOUJEO	30	27	72	78
TRESIBA	2 794	3 404	2 203	2 336
<b>populacja 18 MINUS NOWY PLUS</b>				
ABASAGLAR	8 680	10 292	4 217	4 288
LANTUS	5 532	5 254	5 858	5 564
LEVEMIR	1 338	1 218	1 288	1 172
RYZODEG	5	4	12	13
TOUJEO	1 813	3 926	1 345	2 611
TRESIBA	2 544	2 839	2 012	1 955
<b>populacja 18-65 lat</b>				
ABASAGLAR	70 986	79 444	53 712	59 275
LANTUS	76 534	75 348	70 719	69 352
LEVEMIR	14 316	13 237	11 129	9 483
RYZODEG	20 500	24 581	14 586	15 736
TOUJEO	72 685	78 335	75 804	84 176
TRESIBA	85 465	98 473	71 603	78 200
<b>populacja 65 PLUS</b>				
ABASAGLAR	93 544	119 359	38 217	38 023
LANTUS	78 315	86 540	53 851	54 471
LEVEMIR	12 815	13 207	8 860	9 075
RYZODEG	57 042	69 816	37 305	39 997
TOUJEO	87 720	107 439	63 748	70 027
TRESIBA	48 133	56 023	39 029	42 492

### 8.1.2. Koszty

Koszty przyjęto zgodnie z wynikami rzeczywistej wielkości refundacji w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta, zgodnie z wynikami przedstawionymi jako aktualny status finansowania. Pod uwagę brano wyłącznie dane za rok 2022 ze względu na fakt dynamicznie zmieniających się cen.

**Tabela 9. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – koszty**

PRODUKT	18 MINUS		18-65 lat		65 PLUS	
	I.pts	wartosc/pts	I.pts	kwota/pts	I.pts	wartosc/pts
ABASAGLAR	2 906	482,47 zł	16 513	520,68 zł	14 968	819,32 zł
LANTUS	4 795	439,78 zł	28 480	408,79 zł	20 426	781,82 zł
LEVEMIR	1 158	403,31 zł	5 591	440,92 zł	3 269	894,14 zł
RYZODEG	8	519,03 zł	4 764	598,13 zł	12 377	1 080,98 zł
TOUJEO	40	568,07 zł	22 680	564,43 zł	19 847	993,26 zł
TRESIBA	1 561	712,65 zł	22 647	568,58 zł	12 448	1 147,36 zł

## 8.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

Tabela 10. Wyniki analizy wpływu na budżet [zł]

Wariant/ populacja	18 MINUS		18-65 lat		65 PLUS	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>						
<b>MIN</b>	5 830 928,55 zł	6 186 687,13 zł	59 713 736,68 zł	63 892 241,26 zł	89 087 417,92 zł	94 375 471,47 zł
<b>PRAWD</b>	6 894 543,88 zł	7 829 447,07 zł	64 063 181,74 zł	69 345 436,27 zł	113 046 551,13 zł	129 334 889,53 zł
<b>MAX</b>	7 958 159,20 zł	9 472 207,02 zł	68 412 626,81 zł	74 798 631,28 zł	137 005 684,33 zł	164 294 307,58 zł
<b>Scenariusz NOWY</b>						
<b>MIN</b>	7 236 712,32 zł	7 678 241,05 zł	154 004 984,43 zł	164 781 575,68 zł	229 761 310,75 zł	243 399 489,32 zł
<b>PRAWD</b>	8 556 755,61 zł	9 717 055,46 zł	165 222 440,51 zł	178 845 663,09 zł	291 553 222,31 zł	333 561 735,60 zł
<b>MAX</b>	9 876 798,91 zł	11 755 869,86 zł	176 439 896,60 zł	192 909 750,51 zł	353 345 133,87 zł	423 723 981,88 zł
<b>Koszty inkrementalne NOWY vs istniejący</b>						
<b>MIN</b>	1 405 783,77 zł	1 491 553,92 zł	94 291 247,74 zł	100 889 334,42 zł	140 673 892,82 zł	149 024 017,85 zł
<b>PRAWD</b>	<b>1 662 211,74 zł</b>	<b>1 887 608,38 zł</b>	<b>101 159 258,77 zł</b>	<b>109 500 226,82 zł</b>	<b>178 506 671,18 zł</b>	<b>204 226 846,08 zł</b>
<b>MAX</b>	1 918 639,70 zł	2 283 662,84 zł	108 027 269,79 zł	118 111 119,23 zł	216 339 449,54 zł	259 429 674,30 zł
<b>Scenariusz NOWY PLUS</b>						
<b>MIN</b>	7 335 119,42 zł	7 871 636,33 zł	154 004 984,43 zł	164 781 575,68 zł	229 761 310,75 zł	243 399 489,32 zł
<b>PRAWD</b>	8 670 246,55 zł	9 947 522,22 zł	165 222 440,51 zł	178 845 663,09 zł	291 553 222,31 zł	333 561 735,60 zł
<b>MAX</b>	10 005 373,69 zł	12 023 408,10 zł	176 439 896,60 zł	192 909 750,51 zł	353 345 133,87 zł	423 723 981,88 zł
<b>Koszty inkrementalne NOWY PLUS vs istniejący</b>						
<b>MIN</b>	1 504 190,87 zł	1 684 949,20 zł	94 291 247,74 zł	100 889 334,42 zł	140 673 892,82 zł	149 024 017,85 zł
<b>PRAWD</b>	<b>1 775 702,68 zł</b>	<b>2 118 075,14 zł</b>	<b>101 159 258,77 zł</b>	<b>109 500 226,82 zł</b>	<b>178 506 671,18 zł</b>	<b>204 226 846,08 zł</b>
<b>MAX</b>	2 047 214,48 zł	2 551 201,08 zł	108 027 269,79 zł	118 111 119,23 zł	216 339 449,54 zł	259 429 674,30 zł

Przeprowadzona przez analityków Agencji analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie proponowanych zmian może w znaczący sposób przyczynić się do wzrostu wydatków płatnika publicznego, o:

- **1,41-1,28 mln zł** w populacji do ukończenia 18. roku życia w przypadku nie poszerzenia dostępności dla produktu leczniczego Toujeo;
- **1,50-2,55 mln zł** w populacji do ukończenia 18. roku życia w przypadku zrównania brzmienia wskazań refundacyjnych do aktualnych wskazań rejestracyjnych dla wszystkich produktów;
- **94,29-118,11 mln zł** w populacji pacjentów między 18-65 rokiem życia;
- **140,67-259,43 mln zł** w populacji pacjentów po ukończeniu 65. roku życia.

Przy interpretacji powyższych skutków należy mieć na uwadze zidentyfikowane przez analityków ograniczenia dotyczące realnej skuteczności funkcjonowania ograniczeń dostępności dla pacjentów produktów refundowanych w ramach katalogu A1 – w aptece na receptę. W związku z powyższym należy uznać, że wyniki z dużym prawdopodobieństwem są **znacznie przeszacowane**. Niemniej, charakter przeprowadzonej analizy jest konserwatywny i przeprowadzony w oparciu o najlepsze dostępne dane.

## 9. Źródła

### Rekomendacje i wytyczne kliniczne

<b>AACE 2022</b>	Blonde L, Umpierrez GE, Reddy S et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan -2022 Update. Endocrine Practice 28 (2022) 923e1049. <a href="https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(22)00576-6/fulltext">https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(22)00576-6/fulltext</a>
<b>DCCPGEC 2018</b> <b>cukrzyca typu 1.</b> <b>u dorosłych</b>	McGibbon A, Adams L, Ingersoll K et al. 2018 Clinical Practice Guidelines. Glycemic Management in Adults with Type 1 Diabetes. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Can J Diabetes 42 (2018) S80–S87. <a href="https://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter12">https://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter12</a>
<b>DCCPGEC 2018</b> <b>cukrzyca typu 1.</b> <b>u dzieci</b>	Wherrett DK, Ho J, Huot C et al. 2018 Clinical Practice Guidelines. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. <a href="https://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter34">https://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter34</a>
<b>DCCPGEC 2018 cele glikemiczne</b>	Imran SA, Agarwal G, Harpreet, Bajaj S, Ross S. 2018 Clinical Practice Guidelines. Targets for Glycemic Control. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Can J Diabetes 42 (2018) S42–S46. <a href="https://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter8">https://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter8</a>
<b>DCCPGEC 2018</b> <b>cukrzyca typu 2.</b> <b>u dzieci</b>	Panagiotopoulos C, Hadjiyannakis S, Henderson M. 2018 Clinical Practice Guidelines. Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Can J Diabetes 42 (2018) S247–S254. <a href="https://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter35">https://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter35</a>
<b>DCCPGEC 2020</b> <b>cukrzyca typu 2.</b> <b>u dorosłych</b>	Lipscombe L, Butalia S, Dasgupta K, et al. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update. Can J Diabetes. 2020 Oct;44(7):575-591. <a href="https://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter-13-2020-update">https://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter-13-2020-update</a>
<b>NICE 2015/ 2022</b> <b>cukrzyca typu 1.</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. NICE guideline. Published: 26 August 2015. <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ng17">www.nice.org.uk/guidance/ng17</a>
<b>NICE 2015/ 2022</b> <b>cukrzyca typu 2.</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline. Published: 2 December 2015 <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ng28">www.nice.org.uk/guidance/ng28</a>
<b>PTD 2023</b>	Czupryniak L, Gawrecki A, Jarosz-Chobot P et al. 2023 Guidelines on the management of patients with diabetes A position of Diabetes Poland. Curr Top Diabetes, 2023; 3 (1): 1–133. <a href="https://www.currenttopicsindiabetes.com/pdf-160061-86493?filename=Zalecenia%20klinikzne.pdf">https://www.currenttopicsindiabetes.com/pdf-160061-86493?filename=Zalecenia%20klinikzne.pdf</a>
<b>RACG 2022</b>	The Royal Australian College of General Practitioners. Management of type 2 diabetes: A handbook for general practice. East Melbourne, Vic: RACGP, 2020. <a href="https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/diabetes/introduction">https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/diabetes/introduction</a>

## Wykaz tabel i rysunków

### Spis tabel w raporcie

Tabela 1. Refundowane produkty lecznicze zawierające długodziałające analogi insuliny .....	7
Tabela 2. Refundowane produkty lecznicze zawierające długodziałające analogi insuliny – dane rejestracyjne .....	8
Tabela 3. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej .....	30
Tabela 4. Populacja pacjentów z rozpoznawaną cukrzycą (dane z bazy SWIAD) w podziale na kategorię wiekową, typ cukrzycy oraz lata sprawozdawcze .....	42
Tabela 5. Populacja pacjentów z rozpoznawaną cukrzycą (dane z bazy SWIAD) realizująca recepty na produkty zawierające insuliny w podziale na kategorię wiekową, typ insuliny, typ cukrzycy oraz lata sprawozdawcze .....	43
Tabela 6. Finansowanie analogów insuliny długodziałających w latach 2013-2022 w podziale na lata sprawozdawcze, produkty lecznicze i grupy populacyjne [wartość i kwota w tys. zł] .....	45
Tabela 7. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – populacja realizująca recepty na produkty lecznicze zawierające długodziałające analogi insuliny w scenariuszu istniejącym .....	49
Tabela 8. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – populacja realizująca recepty na produkty lecznicze zawierające długodziałające analogi insuliny w scenariuszu nowym .....	50
Tabela 9. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – koszty .....	50
Tabela 10. Wyniki analizy wpływu na budżet [zł] .....	51
Tabela 11. Populacja – scenariusz istniejący .....	54
Tabela 12. Populacja – scenariusz nowy .....	55
Tabela 13. Populacja – scenariusz nowy PLUS .....	56
Tabela 14. Wynik finansowy – scenariusz istniejący .....	57
Tabela 15. Wynik finansowy – scenariusz nowy .....	58
Tabela 16. Wynik finansowy – scenariusz nowy PLUS .....	59

### Spis rysunków w raporcie

Rysunek 1. Rynek produktów leczniczych zawierających długodziałające analogi insuliny w populacji pacjentów do ukończenia 18. roku życia (18 MINUS) .....	46
Rysunek 2. Rynek produktów leczniczych zawierających długodziałające analogi insuliny w populacji pacjentów od ukończenia 18. roku życia do 65. roku życia (18-65 lat) .....	47
Rysunek 3. Rynek produktów leczniczych zawierających długodziałające analogi insuliny w populacji pacjentów po ukończeniu 65. roku życia (65 PLUS) .....	47

## 10. Załączniki

### 10.1. Szczegółowe wyniki analizy wpływu na budżet

Tabela 11. Populacja – scenariusz istniejący

Populacja	Produkt	I rok AWB - MIN	II rok AWB - MIN	I rok AWB - prawdopodobny	II rok AWB - prawdopodobny	I rok AWB - MAX	II rok AWB - MAX
18 MINUS	ABASAGLAR	7 683	9 942	5 702	7 035	3 721	4 129
	LANTUS	4 896	5 076	5 033	5 216	5 169	5 357
	LEVEMIR	1 185	1 177	1 161	1 153	1 137	1 128
	RYZODEG	5	4	8	8	11	12
	TOUJEO	24	22	41	43	58	63
	TRESIBA	2 251	2 743	2 013	2 313	1 775	1 882
18-65	ABASAGLAR	27 524	30 803	24 175	26 893	20 826	22 983
	LANTUS	29 675	29 216	28 548	28 053	27 420	26 890
	LEVEMIR	5 551	5 133	4 933	4 405	4 315	3 677
	RYZODEG	7 949	9 531	6 802	7 816	5 656	6 101
	TOUJEO	28 183	30 374	28 787	31 506	29 392	32 638
	TRESIBA	33 138	38 182	30 451	34 252	27 763	30 321
65 PLUS	ABASAGLAR	36 271	46 280	25 544	30 512	14 818	14 743
	LANTUS	30 366	33 555	25 623	27 338	20 880	21 120
	LEVEMIR	4 969	5 121	4 202	4 320	3 436	3 519
	RYZODEG	22 117	27 070	18 291	21 289	14 465	15 509
	TOUJEO	34 012	41 658	29 365	34 405	24 717	27 152
	TRESIBA	18 663	21 722	16 898	19 099	15 133	16 476

Tabela 12. Populacja – scenariusz nowy

Populacja	Produkt	I rok AWB - MIN	II rok AWB - MIN	I rok AWB - prawdopodobny	II rok AWB - prawdopodobny	I rok AWB - MAX	II rok AWB - MAX
18 MINUS	ABASAGLAR	9 535	12 339	7 077	8 731	4 618	5 124
	LANTUS	6 076	6 299	6 246	6 474	6 416	6 649
	LEVEMIR	1 470	1 460	1 440	1 430	1 411	1 400
	RYZODEG	6	4	10	10	13	15
	TOUJEO	30	27	51	53	72	78
	TRESIBA	2 794	3 404	2 499	2 870	2 203	2 336
18-65	ABASAGLAR	70 986	79 444	62 349	69 359	53 712	59 275
	LANTUS	76 534	75 348	73 626	72 350	70 719	69 352
	LEVEMIR	14 316	13 237	12 722	11 360	11 129	9 483
	RYZODEG	20 500	24 581	17 543	20 158	14 586	15 736
	TOUJEO	72 685	78 335	74 244	81 256	75 804	84 176
	TRESIBA	85 465	98 473	78 534	88 337	71 603	78 200
65 PLUS	ABASAGLAR	93 544	119 359	65 881	78 691	38 217	38 023
	LANTUS	78 315	86 540	66 083	70 505	53 851	54 471
	LEVEMIR	12 815	13 207	10 838	11 141	8 860	9 075
	RYZODEG	57 042	69 816	47 174	54 907	37 305	39 997
	TOUJEO	87 720	107 439	75 734	88 733	63 748	70 027
	TRESIBA	48 133	56 023	43 581	49 258	39 029	42 492

Tabela 13. Populacja – scenariusz nowy PLUS

Populacja	Produkt	I rok AWB - MIN	II rok AWB - MIN	I rok AWB - prawdopodobny	II rok AWB - prawdopodobny	I rok AWB - MAX	II rok AWB - MAX
18 MINUS	ABASAGLAR	8 680	10 292	6 449	7 290	4 217	4 288
	LANTUS	5 532	5 254	5 695	5 409	5 858	5 564
	LEVEMIR	1 338	1 218	1 313	1 195	1 288	1 172
	RYZODEG	5	4	9	8	12	13
	TOUJEO	1 813	3 926	1 579	3 269	1 345	2 611
	TRESIBA	2 544	2 839	2 278	2 397	2 012	1 955
18-65	ABASAGLAR	70 986	79 444	62 349	69 359	53 712	59 275
	LANTUS	76 534	75 348	73 626	72 350	70 719	69 352
	LEVEMIR	14 316	13 237	12 722	11 360	11 129	9 483
	RYZODEG	20 500	24 581	17 543	20 158	14 586	15 736
	TOUJEO	72 685	78 335	74 244	81 256	75 804	84 176
	TRESIBA	85 465	98 473	78 534	88 337	71 603	78 200
65 PLUS	ABASAGLAR	93 544	119 359	65 881	78 691	38 217	38 023
	LANTUS	78 315	86 540	66 083	70 505	53 851	54 471
	LEVEMIR	12 815	13 207	10 838	11 141	8 860	9 075
	RYZODEG	57 042	69 816	47 174	54 907	37 305	39 997
	TOUJEO	87 720	107 439	75 734	88 733	63 748	70 027
	TRESIBA	48 133	56 023	43 581	49 258	39 029	42 492



Tabela 14. Wynik finansowy – scenariusz istniejący

Populacja	Produkt	I rok AWB - MIN	II rok AWB - MIN	I rok AWB - prawdopodobny	II rok AWB - prawdopodobny	I rok AWB - MAX	II rok AWB - MAX
18 MINUS	ABASAGLAR	3 706 598,21 zł	4 796 561,98 zł	2 751 009,10 zł	3 394 331,53 zł	1 795 420,00 zł	1 992 101,09 zł
	LANTUS	2 153 138,03 zł	2 232 138,36 zł	2 213 253,65 zł	2 294 037,48 zł	2 273 369,27 zł	2 355 936,60 zł
	LEVEMIR	477 725,91 zł	474 583,16 zł	468 106,97 zł	464 832,24 zł	458 488,02 zł	455 081,31 zł
	RYZODEG	2 356,61 zł	1 848,67 zł	4 000,19 zł	4 047,79 zł	5 643,77 zł	6 246,90 zł
	TOUJEO	13 880,23 zł	12 418,43 zł	23 402,20 zł	24 169,00 zł	32 924,17 zł	35 919,57 zł
	TRESIBA	1 604 460,21 zł	1 954 656,42 zł	1 434 771,77 zł	1 648 029,04 zł	1 265 083,32 zł	1 341 401,66 zł
18-65	ABASAGLAR	14 331 168,92 zł	16 038 724,44 zł	12 587 518,39 zł	14 002 765,91 zł	10 843 867,86 zł	11 966 807,37 zł
	LANTUS	12 130 896,32 zł	11 943 008,78 zł	11 670 025,95 zł	11 467 786,28 zł	11 209 155,59 zł	10 992 563,78 zł
	LEVEMIR	2 447 475,63 zł	2 263 054,35 zł	2 175 049,61 zł	1 942 170,11 zł	1 902 623,59 zł	1 621 285,88 zł
	RYZODEG	4 754 236,31 zł	5 700 777,03 zł	4 068 488,42 zł	4 675 071,08 zł	3 382 740,53 zł	3 649 365,13 zł
	TOUJEO	15 907 188,74 zł	17 143 715,70 zł	16 248 463,63 zł	17 782 917,27 zł	16 589 738,52 zł	18 422 118,84 zł
	TRESIBA	18 841 660,90 zł	21 709 350,99 zł	17 313 635,75 zł	19 474 725,62 zł	15 785 610,59 zł	17 240 100,26 zł
65 PLUS	ABASAGLAR	29 717 157,18 zł	37 918 188,24 zł	20 929 082,07 zł	24 998 770,46 zł	12 141 006,95 zł	12 079 352,69 zł
	LANTUS	23 740 724,03 zł	26 233 892,22 zł	20 032 555,44 zł	21 373 098,06 zł	16 324 386,86 zł	16 512 303,90 zł
	LEVEMIR	4 442 869,89 zł	4 578 792,85 zł	3 757 369,67 zł	3 862 562,60 zł	3 071 869,45 zł	3 146 332,35 zł
	RYZODEG	23 908 394,99 zł	29 262 488,93 zł	19 772 234,66 zł	23 013 477,85 zł	15 636 074,34 zł	16 764 466,77 zł
	TOUJEO	33 783 129,10 zł	41 377 532,48 zł	29 166 983,59 zł	34 173 426,75 zł	24 550 838,07 zł	26 969 321,02 zł
	TRESIBA	21 413 409,15 zł	24 923 412,86 zł	19 388 325,71 zł	21 913 553,81 zł	17 363 242,26 zł	18 903 694,75 zł

Tabela 15. Wynik finansowy – scenariusz nowy

Populacja	Produkt	I rok AWB - MIN	II rok AWB - MIN	I rok AWB - prawdopodobny	II rok AWB - prawdopodobny	I rok AWB - MAX	II rok AWB - MAX
18 MINUS	ABASAGLAR	4 600 225,28 zł	5 952 969,39 zł	3 414 252,34 zł	4 212 673,95 zł	2 228 279,41 zł	2 472 378,51 zł
	LANTUS	2 672 240,00 zł	2 770 286,59 zł	2 746 848,95 zł	2 847 109,02 zł	2 821 457,90 zł	2 923 931,45 zł
	LEVEMIR	592 901,28 zł	589 000,84 zł	580 963,29 zł	576 899,06 zł	569 025,31 zł	564 797,27 zł
	RYZODEG	2 924,76 zł	2 294,37 zł	4 964,59 zł	5 023,67 zł	7 004,43 zł	7 752,97 zł
	TOUJEO	17 226,63 zł	15 412,40 zł	29 044,26 zł	29 995,92 zł	40 861,89 zł	44 579,45 zł
	TRESIBA	1 991 280,95 zł	2 425 906,28 zł	1 780 682,17 zł	2 045 353,83 zł	1 570 083,39 zł	1 664 801,38 zł
18-65	ABASAGLAR	36 960 866,44 zł	41 364 745,28 zł	32 463 896,61 zł	36 113 897,16 zł	27 966 926,78 zł	30 863 049,03 zł
	LANTUS	31 286 243,37 zł	30 801 671,16 zł	30 097 633,56 zł	29 576 046,41 zł	28 909 023,74 zł	28 350 421,65 zł
	LEVEMIR	6 312 173,17 zł	5 836 540,61 zł	5 609 571,60 zł	5 008 962,67 zł	4 906 970,03 zł	4 181 384,73 zł
	RYZODEG	12 261 434,79 zł	14 702 614,95 zł	10 492 853,57 zł	12 057 263,35 zł	8 724 272,36 zł	9 411 911,76 zł
	TOUJEO	41 025 507,52 zł	44 214 578,02 zł	41 905 674,09 zł	45 863 113,73 zł	42 785 840,66 zł	47 511 649,45 zł
	TRESIBA	48 593 671,31 zł	55 989 600,49 zł	44 652 811,09 zł	50 226 379,77 zł	40 711 950,86 zł	44 463 159,06 zł
65 PLUS	ABASAGLAR	76 642 169,51 zł	97 793 076,00 zł	53 977 244,38 zł	64 473 192,77 zł	31 312 319,24 zł	31 153 309,54 zł
	LANTUS	61 228 622,37 zł	67 658 639,15 zł	51 665 053,31 zł	55 122 385,84 zł	42 101 484,24 zł	42 586 132,54 zł
	LEVEMIR	11 458 403,80 zł	11 808 956,55 zł	9 690 461,35 zł	9 961 759,65 zł	7 922 518,89 zł	8 114 562,76 zł
	RYZODEG	61 661 054,93 zł	75 469 555,28 zł	50 993 671,81 zł	59 353 014,81 zł	40 326 288,70 zł	43 236 474,35 zł
	TOUJEO	87 128 532,90 zł	106 714 913,51 zł	75 223 241,79 zł	88 135 131,82 zł	63 317 950,69 zł	69 555 350,14 zł
	TRESIBA	55 226 350,35 zł	64 278 841,41 zł	50 003 549,67 zł	56 516 250,70 zł	44 780 748,99 zł	48 753 660,00 zł

Tabela 16. Wynik finansowy – scenariusz nowy PLUS

Populacja	Produkt	I rok AWB - MIN	II rok AWB - MIN	I rok AWB - prawdopodobny	II rok AWB - prawdopodobny	I rok AWB - MAX	II rok AWB - MAX
18 MINUS	ABASAGLAR	4 187 821,20 zł	4 965 578,33 zł	3 111 280,26 zł	3 517 282,72 zł	2 034 739,32 zł	2 068 987,11 zł
	LANTUS	2 432 677,24 zł	2 310 792,17 zł	2 504 536,88 zł	2 378 828,59 zł	2 576 396,53 zł	2 446 865,01 zł
	LEVEMIR	539 748,47 zł	491 306,04 zł	529 675,17 zł	481 975,71 zł	519 601,88 zł	472 645,38 zł
	RYZODEG	2 662,56 zł	1 913,81 zł	4 529,31 zł	4 200,91 zł	6 396,05 zł	6 488,00 zł
	TOUJEO	1 029 698,96 zł	2 230 285,14 zł	896 986,42 zł	1 856 881,16 zł	764 273,88 zł	1 483 477,18 zł
	TRESIBA	1 812 765,26 zł	2 023 532,61 zł	1 623 238,52 zł	1 708 353,13 zł	1 433 711,77 zł	1 393 173,65 zł
18-65	ABASAGLAR	36 960 866,44 zł	41 364 745,28 zł	32 463 896,61 zł	36 113 897,16 zł	27 966 926,78 zł	30 863 049,03 zł
	LANTUS	31 286 243,37 zł	30 801 671,16 zł	30 097 633,56 zł	29 576 046,41 zł	28 909 023,74 zł	28 350 421,65 zł
	LEVEMIR	6 312 173,17 zł	5 836 540,61 zł	5 609 571,60 zł	5 008 962,67 zł	4 906 970,03 zł	4 181 384,73 zł
	RYZODEG	12 261 434,79 zł	14 702 614,95 zł	10 492 853,57 zł	12 057 263,35 zł	8 724 272,36 zł	9 411 911,76 zł
	TOUJEO	41 025 507,52 zł	44 214 578,02 zł	41 905 674,09 zł	45 863 113,73 zł	42 785 840,66 zł	47 511 649,45 zł
	TRESIBA	48 593 671,31 zł	55 989 600,49 zł	44 652 811,09 zł	50 226 379,77 zł	40 711 950,86 zł	44 463 159,06 zł
65 PLUS	ABASAGLAR	76 642 169,51 zł	97 793 076,00 zł	53 977 244,38 zł	64 473 192,77 zł	31 312 319,24 zł	31 153 309,54 zł
	LANTUS	61 228 622,37 zł	67 658 639,15 zł	51 665 053,31 zł	55 122 385,84 zł	42 101 484,24 zł	42 586 132,54 zł
	LEVEMIR	11 458 403,80 zł	11 808 956,55 zł	9 690 461,35 zł	9 961 759,65 zł	7 922 518,89 zł	8 114 562,76 zł
	RYZODEG	61 661 054,93 zł	75 469 555,28 zł	50 993 671,81 zł	59 353 014,81 zł	40 326 288,70 zł	43 236 474,35 zł
	TOUJEO	87 128 532,90 zł	106 714 913,51 zł	75 223 241,79 zł	88 135 131,82 zł	63 317 950,69 zł	69 555 350,14 zł
	TRESIBA	55 226 350,35 zł	64 278 841,41 zł	50 003 549,67 zł	56 516 250,70 zł	44 780 748,99 zł	48 753 660,00 zł