

# Insulina degludec (Tresiba<sup>®</sup>) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2

## Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2023

**Autorzy**

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

**Dane kontaktowe**

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

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

**Zamawiający**

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

# Spis treści

Spis treści .....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	6
<b>1 Cel analizy .....</b>	<b>10</b>
<b>2 Problem zdrowotny .....</b>	<b>12</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	12
2.1.1 Klasyfikacja .....	12
2.1.2 Etiologia i patogenezę .....	14
2.1.3 Rozpoznawanie .....	15
2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	17
2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	23
2.1.5.1 Epidemiologia .....	23
2.1.5.2 Obciążenie chorobą .....	31
2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne .....	34
2.1.6.1 Cukrzyca typu 1 u dorosłych .....	36
2.1.6.2 Cukrzyca typu 2 u dorosłych .....	36
2.1.6.3 Insulinoterapia .....	37
2.1.6.4 Cukrzyca typu 1 u dzieci i młodzieży .....	38
2.1.6.5 Cukrzyca typu 2 u dzieci i młodzieży .....	39
2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	39
2.1.7.1 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022) .....	40
2.1.7.1.1 Cukrzyca typu 1 u dorosłych .....	40
2.1.7.1.2 Cukrzyca typu 2 u dorosłych .....	41
2.1.7.1.3 Cukrzyca u dzieci i młodzieży .....	46
2.1.7.2 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA 2022) .....	47
2.1.7.2.2 Cukrzyca typu 2 u dorosłych .....	47
2.1.7.3 Wytyczne <i>American Association of Clinical Endocrinologists</i> i <i>American College of Endocrinology</i> (AAACE /ACE 2020) .....	50
2.1.7.4 Wytyczne NICE 2022 .....	52
2.1.7.4.1 Cukrzyca typu 1 u dorosłych .....	52
2.1.7.4.2 Cukrzyca typu 2 u dorosłych .....	53
2.1.7.4.3 Cukrzyca u dzieci i młodzieży .....	54
2.1.7.5 Wytyczne <i>European Society of Cardiology</i> i <i>European Association for the Study of Diabetes</i> (ESC i EASD 2019) .....	55

2.1.7.6	Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (ADA i EASD 2019, ADA i EASD 2022) .....	58
2.1.7.7	Zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (CDA 2018, CDA 2020) .....	62
2.1.7.7.1	Cukrzyca typu 1 u dorosłych .....	62
2.1.7.7.2	Cukrzyca typu 2 u dorosłych .....	62
2.1.7.7.3	Cukrzyca u dzieci i młodzieży .....	66
2.1.7.8	Wytyczne Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF 2017) .....	67
2.1.7.8.1	Cukrzyca typu 2.....	67
2.1.7.9	Zalecenia Szkockiej Międzyuczelnianej Sieci ds. Formułowania Wytycznych (SIGN 2017, SIGN 2017 a) 68	
2.1.7.9.1	Cukrzyca typu 1 u dorosłych .....	68
2.1.7.9.2	Cukrzyca typu 2 u dorosłych .....	69
2.1.7.9.3	Cukrzyca typu 1 u dzieci i młodzieży .....	70
2.1.7.10	Podsumowanie.....	70
2.2	Wybór populacji docelowej.....	72
2.2.1	Liczebność populacji docelowej .....	72
<b>3</b>	<b>Interwencja .....</b>	<b>74</b>
3.1	Charakterystyka interwencji.....	74
3.1.1	Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	76
3.1.2	Przeciwwskazania.....	77
3.1.3	Przedawkowanie .....	77
3.1.4	Działania niepożądane .....	77
3.2	Status refundacyjny w Polsce .....	79
3.2.1	Warunki refundacji dla insuliny degludec .....	79
3.2.2	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....	80
3.2.3	Wcześniejsze oceny przez AOTMIT .....	83
3.2.4	Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach .....	113
3.2.5	Refundowane technologie medyczne .....	116
<b>4</b>	<b>Komparatory .....</b>	<b>119</b>
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	119
4.2	Charakterystyka komparatorów .....	122
4.2.1	Insulina glargine .....	122
4.2.1.1	Status rejestracyjny komparatora .....	125
4.2.1.2	Przeciwwskazania .....	126
4.2.1.3	Przedawkowanie .....	126
4.2.1.4	Działania niepożądane .....	126
4.2.2	Insulina detemir.....	130
4.2.2.1	Status rejestracyjny komparatora .....	132



4.2.2.2	Przeciwwskazania .....	132
4.2.2.3	Przedawkowanie .....	133
4.2.2.4	Działania niepożądane .....	133
<b>5</b>	<b>Efekty zdrowotne .....</b>	<b>136</b>
<b>6</b>	<b>Podsumowanie .....</b>	<b>138</b>
<b>7</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>140</b>
7.1	Refundowane technologie medyczne .....	140
<b>Spis tabel .....</b>		<b>149</b>
<b>Spis rysunków .....</b>		<b>151</b>
<b>Bibliografia .....</b>		<b>152</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>95%CI</b>	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>ADA</b>	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>the American Diabetes Association</i> )
<b>AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
<b>CDA</b>	Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>Canadian Diabetes Association</i> )
<b>DPP-4</b>	dipeptydylo-peptydaza 4 (ang. <i>dipeptidyl peptidase-4</i> )
<b>EASD</b>	Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą (ang. <i>the European Association for the Study of Diabetes</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>GLP-1</b>	glukagonopodobny peptyd 1 (ang. <i>glucagon-like peptide-1</i> )
<b>HbA<sub>1c</sub></b>	hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i> )
<b>HDL</b>	lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>IDF</b>	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna ( <i>International Diabetes Federation</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>NPH</b>	insulina izofanowa (ang. <i>neutral protamine Hagedom</i> )
<b>PICO</b>	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> )
<b>PPAR<math>\gamma</math></b>	receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów typu gamma (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptor</i> )
<b>PTD</b>	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
<b>RCT</b>	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>SMBG</b>	własny/samodzielny pomiar glukozy we krwi (ang. <i>self-monitoring of blood</i> )
<b>IDDM</b>	cukrzyca typu 1, cukrzyca insulinozależna (ang. <i>Insulin Dependent Diabetes Mellitus</i> )
<b>NIDDM</b>	cukrzyca typu 2, cukrzyca insulinozależna (ang. <i>Insulin Dependent Diabetes Mellitus</i> )
<b>PTCA</b>	zabieg przezskórnej wewnątrznaczyniowej angioplastyki wieńcowej (ang. <i>percutaneous transluminal coronary angioplasty</i> )
<b>CSII</b>	ciągły podskórny wlew insuliny za pomocą osobistej pompy insulinowej (ang. <i>continuous subcutaneous insulin infusion</i> )
<b>CGM</b>	system ciągłego monitorowania glikemii (ang. <i>continuous glucose monitoring</i> )
<b>FGM</b>	system skanujący (ang. <i>flash glucose monitoring</i> )

## Streszczenie

Według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) określenie "cukrzyca" (ang. *diabetes mellitus*) odnosi się do schorzenia metabolicznego o różnorodnej etiologii, charakteryzującego się przewlekłą hiperglikemią (tj. podwyższonym stężeniem glukozy we krwi) z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów, tłuszczów i białek na skutek defektu wydzielania i/lub działania insuliny (WHO 2022). Wyróżnia się kilka typów cukrzycy (ICD10, Szczeklik 2019, AOTMiT Lantus, PTD 2022), wśród których dwa główne to cukrzyca typu 1 i cukrzyca typu 2. Cukrzyca typu 2 jest najczęściej występującym typem cukrzycy - stanowi około 90% wszystkich przypadków cukrzycy na świecie (IDF 2021). U dzieci i młodzieży, najczęściej występuje jednak cukrzyca typu 1, która stanowi ponad około 90% wszystkich przypadków (Mayer-Davies 2018).

**Cukrzyca typu 1** (dawniej nazywana insulinozależną, ang. *Insulin Dependent Diabetes Mellitus*, IDDM) jest stanem przewlekłym, w którym trzustka samodzielnie wytwarza niewielką ilość insuliny (WHO 2022). Może rozwinąć się w każdym wieku, ale najczęściej rozpoznawana jest między 12. a 14. rokiem życia, a bardzo rzadko przed ukończeniem 1. roku życia (Filipek 2009). Jest najczęstszą postacią cukrzycy wieku rozwojowego (Otto-Buczowska 2015, PTD 2022), ale również jedną z najczęściej występujących chorób autoimmunologicznych u dzieci i młodzieży.

**Cukrzyca typu 2** (dawniej nazywana insulinozależną, ang. *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) zazwyczaj rozwija się u ludzi dorosłych (WHO 2022) (może wystąpić u osób w średnim wieku, jak również u osób w wieku >65 lat; Kalyani 2017). W etiopatogenezie cukrzycy typu 2 zasadniczą rolę odgrywają 2 zjawiska: interakcja między czynnikami genetycznymi a czynnikami środowiskowymi (m.in. otyłość, zwłaszcza brzuszna oraz mała aktywność fizyczna) oraz różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i insulinooporność (Szczeklik 2019, AOTMiT Lantus, Filipek 2009). Cukrzyca typu 2 staje się coraz bardziej powszechna u dzieci i młodzieży, jednak dostępne dane epidemiologiczne są ograniczone. W większości krajów cukrzyca typu 2 stanowi <10% wszystkich przypadków cukrzycy. Na świecie chorobowość i zapadalność na cukrzycę typu 2 u dzieci i młodzieży znacznie różni się w zależności od kraju i grup etnicznych (Mayer-Davies 2018).

Cukrzyca jest chorobą społeczną (Szczeklik 2019). Zgodnie z danymi IDF na rok 2021 na świecie ponad 536 milionów osób w wieku 20-79 lat chorowało na cukrzycę, co stanowiło 10,5% całej populacji (IDF 2021). Zauważalna jest tendencja do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku, a nie jak dotychczas - zwiększenia chorobowości wraz z wiekiem. Tylko 50-60% przypadków stanowi tzw. cukrzyca znana, a pozostałe 40-50% - cukrzyca nieznaną (nierozpoznaną). Organizacja Narodów Zjednoczonych uznała cukrzycę za niezakaźną chorobę epidemiczną (Szczeklik 2019).

Według danych NFZ na 2018 rok w Polsce było 2,9 mln zdiagnozowanych chorych na cukrzycę, z czego 1,3 mln stanowili mężczyźni, a 1,6 mln kobiety (NFZ 2019). Według danych pochodzących z raportu NFZ, w Polsce w 2018 r. na cukrzycę chorowało 22,0 tys. dzieci i młodzieży, co stanowiło 3,17 ‰ populacji dzieci i młodzieży (wzrost o 2,5% w porównaniu z 2013 r.).

Głównym celem leczenia cukrzycy u dzieci i młodzieży jest prewencja ostrych i przewlekłych powikłań. Istotne jest również uzyskanie i utrzymanie prawidłowego, harmonijnego rozwoju fizycznego: wzrostu i masy ciała oraz jego składu (wartości centylowe), a także przebiegu okresu dojrzewania, odpowiedniego do wieku i płci, przy jednoczesnym zapewnieniu komfortu życia dziecka i jego rodziny. Wartość docelowa HbA<sub>1c</sub> u dzieci i młodzieży wynosi  $\leq 6,5\%$  przy stabilnej glikemii, zminimalizowaniu epizodów hipoglikemii i utrzymaniu dobrej jakości życia (PTD 2022). Związek HbA<sub>1c</sub> z istotnymi dla pacjenta punktami końcowymi dotyczącymi powikłań sercowo-naczyniowych został udowodniony w oparciu o długookresowe badania z randomizacją (UKPDS 34, Stratton 2000).

Wytyczne praktyki klinicznej, w tym Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, wymieniają insulinoterapię jako jedyną opcję leczenia cukrzycy typu 1. W przypadku leczenia cukrzycy typu 2, wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2022 r. zalecają stosowanie insuliny po nieskuteczności metforminy lub terapii potrójnej, tj. metformina w połączeniu z dwoma innymi lekami o różnym mechanizmie działania z następujących grup: inhibitory SGLT-2, agoniści receptora GLP-1, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agonista PPAR- $\gamma$  (PTD 2022).

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

Insulina degludec (Tresiba®) była finansowana w Polsce w leczeniu cukrzycy od 2019 roku u dorosłych chorych oraz od 2021 roku u dzieci i młodzieży. Wskazania refundacyjne obejmowały:

- cukrzyca typu I u dorosłych; Cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA<sub>1c</sub>  $\geq 8\%$  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 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 HbA<sub>1c</sub>  $\geq 8\%$  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).

Z uwagi na wygaśnięcie decyzji refundacyjnej, od stycznia 2023 roku insulina degludec (Tresiba) nie jest refundowana, co znacznie obniża jej dostępność dla chorych.



Wnioskowane wskazanie dla

preparatu Tresiba® Penfill (insulina degludec) jest tożsame ze wskazaniem objętym refundacją do 31 grudnia 2022 r., a więc:

- 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).

Ponowne wprowadzenie finansowania ze środków publicznych insuliny degludec (Tresiba®) umożliwi chorym leczonym wcześniej tym produktem kontynuację terapii o ugruntowanej w leczeniu cukrzycy pozycji. Ponowne wprowadzenie finansowania insuliny degludec będzie służyło także zachowaniu równej dostępności poszczególnych długodziałających analogów insuliny (insulina detemir, insulina glargine).

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

W Polsce w leczeniu cukrzycy refundowane są następujące leki przeciwcukrzycowe: metformina, pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd), inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza), glukagon, inhibitory SGLT-2 (flozyny: empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna), inhibitory DPP-4 (sitagliptyny, witalagliptyna), agoniści receptora GLP-1 podawani podskórnie (semaglutyd, dulaglutyd), insulina NPH, długodziałające analogi insuliny (degludec + aspart, detemir, glargine) oraz pozostałe insuliny (szybkodziałające analogi insuliny: insulina aspart, insulina glulisinum, insulina lispro).

Z uwagi na fakt, iż w przypadku zakończenia refundacji insuliny degludec, najprawdopodobniej część pacjentów kontynuuje zakup Tresiby® jednakże w ramach rynku prywatnego, bądź zmieniła terapię na pozostałe długodziałające analogi insuliny (insulinę glargine lub insulinę detemir; mało prawdopodobna jest zmiana leczenia insuliną degludec na insulinę NPH), w analizie jako komparatory przyjęto pozostałe długodziałające analogi insuliny refundowane we wnioskowanym wskazaniu, a więc insulinę glargine i insulinę detemir (Obwieszczenie MZ 2023).

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

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy z cukrzycą typu 1; dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq 8\%</math> oraz z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO);</li> <li>dzieci powyżej 1. roku życia i młodzież z cukrzycą typu 1; dzieci powyżej 1. roku życia i młodzież z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq 8\%</math> oraz z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).</li> </ul>
Interwencja (I)	Insulina degludec (Tresiba®, ██████████)
Komparator (C)	Długodziałające analogi insuliny: <ul style="list-style-type: none"> <li>insulina glargine;</li> <li>insulina detemir.</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>złożony punkt końcowy dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych;</li> <li>zgon z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe;</li> <li>zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li> <li>zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych z wykluczeniem nieokreślonych przyczyn śmierci;</li> <li>zawał serca niezakończony zgonem;</li> <li>udar niezakończony zgonem;</li> <li>niestabilna dławica piersiowa prowadząca do hospitalizacji chorego;</li> <li>ciężka hipoglikemia;</li> <li>czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego;</li> <li>inne parametry.</li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane;</li> <li>poważne zdarzenia niepożądane;</li> <li>zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia;</li> <li>nowotwory.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania randomizowane z grupą kontrolną,</li> <li>opracowania wtórne,</li> <li>badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li> </ul>

# 1 Cel analizy

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

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

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

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

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

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;

- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).



## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) określenie "cukrzyca" (ang. *diabetes mellitus*) odnosi się do schorzenia metabolicznego o różnorodnej etiologii, charakteryzującego się przewlekłą hiperglikemią (tj. podwyższonym stężeniem glukozy we krwi) z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów, tłuszczów i białek na skutek defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Skutki cukrzycy obejmują przewlekłe uszkodzenie, dysfunkcję i niewydolność różnych narządów (WHO 2022). Wyróżnia się kilka typów cukrzycy, wśród których dwa główne to cukrzyca typu 1 i cukrzyca typu 2. Cukrzyca typu 2 jest najczęściej występującym typem cukrzycy - stanowi około 90% wszystkich przypadków cukrzycy na świecie (IDF 2022). U dzieci i młodzieży, najczęściej występuje jednak cukrzyca typu 1, która stanowi ponad 90% wszystkich przypadków (Mayer-Davis 2018).

Cukrzyca typu 1 (dawniej nazywana insulinozależną, ang. *Insulin Dependent Diabetes Mellitus*, IDDM) jest stanem przewlekłym, w którym trzustka samodzielnie wytwarza niewielką ilość insuliny. Może rozwinąć się w każdym wieku, ale najczęściej rozpoznawana jest między 12 a 14 rokiem życia, a bardzo rzadko przed ukończeniem 1 roku życia (Filipek 2009).

Cukrzyca typu 2 (dawniej nazywana insulinoniezależną, ang. *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*, NIDDM) zazwyczaj rozwija się u ludzi dorosłych (Witek 2012) (może wystąpić u osób w średnim wieku, jak również u osób w wieku >65 lat; w Rejestrze Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce (Witek 2012) średnia wieku u chorych z cukrzycą typu 2 wyniosła 63,8 lat). U chorych zaburzone jest zarówno działanie, jak i wydzielanie insuliny, przy czym dominującą rolę może odgrywać jedna lub druga nieprawidłowość. W cukrzycy klinicznie jawnej zwykle obecne są oba te zaburzenia (WHO 2022). Cukrzyca typu 2 staje się coraz bardziej powszechna u dzieci i młodzieży, jednak dostępne dane epidemiologiczne są ograniczone. W większości krajów cukrzyca typu 2 stanowi <10% wszystkich przypadków cukrzycy. Na świecie chorobowość i zapadalność na cukrzycę typu 2 u dzieci i młodzieży znacznie różni się w zależności od kraju i grup etnicznych (Mayer-Davies 2018).

#### 2.1.1 Klasyfikacja

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych wg ICD-10 wyróżnia się następujące typy cukrzycy (ICD10):

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

Aktualnie obowiązująca klasyfikacja cukrzycy (WHO oraz Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne, ang. *American Diabetes Association*, ADA) ma 2 podstawowe założenia (Szczeklik 2019):

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

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

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2022 r. etiologiczna klasyfikacja cukrzycy jest następująca (PTD 2022):

- cukrzyca typu 1, spowodowana zniszczeniem komórek  $\beta$  trzustki przez proces immunologiczny (autoimmunologiczna) lub nieustalony (idiopatyczna), zazwyczaj prowadzi do bezwzględnego niedoboru insuliny (Szczeklik 2019);
- cukrzyca typu 2, wynikająca z postępującego upośledzenia wydzielania insuliny, które rozwija się w warunkach insulinooporności;
- inne specyficzne typy cukrzycy:
  - genetyczne defekty czynności komórek  $\beta$ ;
  - genetyczne defekty działania insuliny;
  - choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki;
  - endokrynopatie;
  - wywołane przez leki lub inne substancje chemiczne;
  - infekcje (zakażenia);
  - rzadkie postaci cukrzycy wywołane procesem immunologicznym;
  - inne uwarunkowane genetycznie zespoły związane z cukrzycą;
- cukrzyca ciążowa.

Zgodnie z raportem WHO z 2019 r. podział cukrzycy jest następujący (WHO 2019):

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

- cukrzyca niesklasyfikowana (kategoria tymczasowa);
- hiperglikemia po raz pierwszy wykryta podczas ciąży:
  - cukrzyca w ciąży;
  - cukrzyca ciążowa.

## 2.1.2 Etiologia i patogeneza

Cukrzyca charakteryzuje się hiperglikemią wywołaną zaburzeniami wydzielania insuliny i/lub działania insuliny. Przyczyny hiperglikemii istotnie różnią się w zależności od typu cukrzycy. Cukrzyca typu 1 jest schorzeniem autoimmunologicznym. W wyniku nieprawidłowej reakcji immunologicznej dochodzi do nadmiernego pobudzania układu odpornościowego i w efekcie do zniszczenia komórek  $\beta$  wysp trzustkowych, co prowadzi do zaniku wydzielania endogennej insuliny. Wśród czynników wpływających na zachorowalność na cukrzycę typu 1, oprócz predyspozycji uwarunkowanej genetycznie, wymienia się między innymi przebyte zakażenia wirusowe (*Coxsackie*, *CMV*, *świnka*, *różyczka* i in.), dietę (wczesne karmienie w okresie niemowlęcym białkiem mleka krowiego), ekspozycję na toksyny  $\beta$ -komórkowe, stres. Powstawanie hiperglikemii w cukrzycy typu 2 jest zjawiskiem bardziej złożonym, a jej etiologia ma charakter wieloczynnikowy. W etiopatogenezie cukrzycy typu 2 zasadniczą rolę odgrywają 2 zjawiska: interakcja między czynnikami genetycznymi (dziedziczeniem monogenowym lub wielogenowym) a czynnikami środowiskowymi (m. in. otyłość, zwłaszcza brzuszna oraz mała aktywność fizyczna) oraz różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i obwodowa insulinooporność (Mayer-Davies 2018, Szczeklik 2019, AOTMiT Lantus).

Wśród głównych czynników wzrostu zachorowalności na cukrzycę typu 2 wymienia się starzenie się społeczeństwa (wiek  $>45$  lat), nadwagę (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), otyłość brzuszną ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), brak aktywności fizycznej, dietę wysokokaloryczną, pochodzenie etniczne (np. Afroamerykanie, Latinoamerykanie, rdzenni Amerykanie, Amerykanie pochodzenia azjatyckiego, Polinezyjczycy), obciążający wywiad rodzinny, palenie papierosów, nadmierne spożycie alkoholu, urodzenie dziecka o masie  $>4$  kg, cukrzycę ciężarnych w wywiadzie, nadciśnienie tętnicze ( $\geq 140/90$  mmHg), dyslipidemię (niskie stężenie HDL  $<40$  mg/dl i/lub wysokie triglicerydów  $>250$  mg/dl), nieprawidłową glikemię na czczo (100-125 mg/dl, 5,6-6,9 mmol/l), upośledzoną tolerancję glukozy (stężenie glukozy 140-199 mg/dl w drugiej godzinie testu; 7,8-11,0 mmol/l) oraz stosowanie leków diabetogennych (np. glikokortykosteroidy, katecholaminy, tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne,  $\beta$ -adrenolityki; Filipek 2009).

**U dzieci występowanie cukrzycy typu 2 ma głównie związek z nieprawidłowymi nawykami żywieniowymi oraz wynikającą z nich nadwagą i otyłością. Wynika to przede wszystkim ze stosowania przez najmłodszych diety bogatej w cukry proste i żywność wysoko przetworzoną, ale również z niewystarczającej aktywności fizycznej oraz siedzącego trybu życia (Mayer-Davies 2018).**

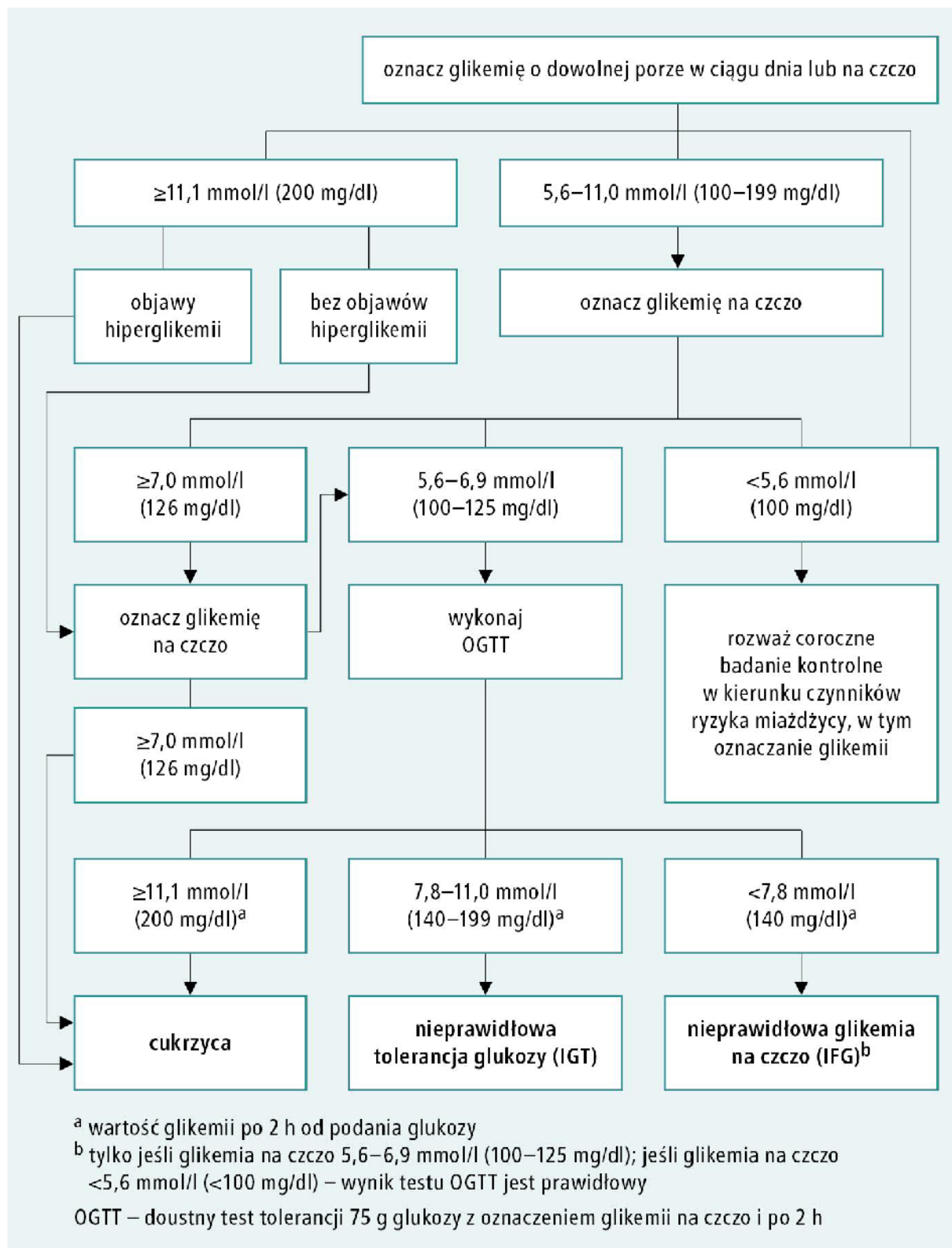
Cukrzycę typu 2 u młodzieży charakteryzuje zwykle insulinooporność, a także inne powszechnie występujące cechy zespołu metabolicznego, w tym m. in. nadciśnienie, czy hiperlipidemia (Mayer-Davies 2018).

### 2.1.3 Rozpoznawanie

Cukrzyca dość często przebiega bezobjawowo (do 20% przypadków w polskim badaniu Screen-Pol), jednak także wówczas prowadzi do rozwoju przewlekłych powikłań, zwłaszcza sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną zgonów u pacjentów z cukrzycą. Sprzyjają im również zaburzenia gospodarki węglowodanowej poprzedzające cukrzycę. Należy zatem dążyć do wczesnego rozpoznania, czynnie poszukując cukrzycy i stanu przedcukrzycowego. Ze względu na skąpoobjawowy lub bezobjawowy przebieg rozpoznanie powinno się ustalać za pomocą badań laboratoryjnych. Aktualne kryteria ustalono w dużym stopniu na podstawie ryzyka powikłań przewlekłych (Szczeklik 2019).

Algorytm rozpoznawania cukrzycy przedstawiono na poniższym schemacie.

Rys. 1. Algorytm rozpoznawania cukrzycy (Szczeklik 2019, Sieradzki 2022).



Kryteria biochemiczne rozpoznawania nieprawidłowej glikemii na czczo, nieprawidłowej tolerancji węglowodanów i cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży są takie same jak u dorosłych. Wyróżniono szereg cech, które mają pomóc w różnicowaniu typów cukrzycy.

Za cukrzycą typu 2 u dzieci i młodzieży przemawiają: nietypowy, często skryty początek z wolno nastającymi objawami, bez ostrej manifestacji w postaci kwasicy ketonowej, zwykle niewielka ketoza albo jej brak, ujawnienie się choroby w okresie dojrzewania, nadwaga lub otyłość oraz cechy kliniczne insulinooporności, dodatni wywiad rodzinnych w kierunku cukrzycy, a w badaniach laboratoryjnych brak markerów immunologicznych i prawidłowe bądź zwiększone stężeniem peptydu C w surowicy krwi (Mayer-Davies 2018).

## 2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

### Obraz kliniczny

Objawy podmiotowe są nieswoiste i zróżnicowane, związane z typem cukrzycy i dynamiką jej przebiegu. Ponad połowa przypadków cukrzycy typu 2 przebiega bezobjawowo. Do charakterystycznych objawów cukrzycy należą (Szczeklik 2019, PTD 2022):

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

Objawy te pojawiają się znacznie częściej w cukrzycy typu 1 niż typu 2, podobnie jak kwasica i śpiączka ketonowa (Szczeklik 2019). Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2 zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 2. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2 (Korzeniowska 2009).

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

Objaw lub cecha	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2
stężenie insuliny w surowicy krwi	niskie, do wartości zerowych	prawidłowe, wysokie, niskie
rozpoznanie	hiperglikemia na czczo i po posiłku	test tolerancji glukozy
leczenie	insulinoterapia	doustne leki hipoglikemizujące
leczenie wyłącznie dietą	nieskuteczne	często skuteczne
remisja	prześciowa	długotrwała

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

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

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

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

Cukrzycę typu 1 charakteryzuje gwałtowne nasilenie objawów w ciągu kilku dni. U około 30% chorych po bardzo intensywnym początku choroby, w 2-3. miesiącu dochodzi do przejściowej remisji trwającej kilka miesięcy i dłużej. U niemowląt i małych dzieci objawy choroby mogą rozwinąć się nawet w ciągu jednej doby. Rozwój choroby u starszych dzieci może być łagodniejszy (2-3 lata), z bezobjawowymi okresami i niestałym wzrostem glikemii. Bardzo często wielomocz i wzmożone pragnienie są niezauważalne w tej grupie wiekowej pacjentów, dlatego zwracać należy uwagę na objawy ogólne, takie jak: łatwe męczenia i osłabienie, drażliwość czy niechęć do nauki. W przypadku cukrzycy typu 1 podejrzenie jej występowania może dodatkowo sugerować zmiany skórne: szorstkowatość i suchość skóry, zajady w kącikach ust, łamliwość paznokci, zmiany zapalne zewnętrznych narządów płciowych oraz przejściowe zaburzenia widzenia (Korzeniowska 2009).

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

niedokrwienną mięśnia sercowego, zawał, miażdżycę, udar, niewydolność nerek, polineuropatię oraz wzrost ryzyka stopy cukrzycowej, a także zespół stopy cukrzycowej. Zespół stopy cukrzycowej występuje dość często (6-10% chorych na cukrzycę) i jest powodem prawie 50% amputacji kończyn dolnych w Polsce (Filipek 2009).

Wykrycie cukrzycy typu 2 u dzieci nie jest łatwe ze względu na brak objawów w początkowych stadium choroby. Do objawów cukrzycy typu 2 u dzieci należą: częste oddawanie moczu, moczenie nocne (u dzieci, które w pełni kontrolują swoje potrzeby fizjologiczne), mimowolne puszczanie moczu, wzmożone pragnienie, napady głodu, niepoohamowana ochota na słodkie pokarmy, senność po posiłkach, bolesne skurcze mięśni, problemy z nauką, rozdrażnienie i zmiana dotychczasowego zachowania, nawracającego infekcje układu moczowego, nawracającego zakażenia grzybicze (jamy ustnej i infekcje intymne u dziewczynek), utarta wagi pomimo stosowania normalnej diety, zawroty głowy, omdlenia, problemy ze wzrokiem, ogólne osłabienie i ciągle uczucie zmęczenia (WPROST 2020).

Objawy mogą dotyczyć również skóry dziecka. Rodzice powinni zwrócić uwagę na: zaczerwienienie skóry, przesuszenie i łuszczenie się skóry, powolne gojenie się powstałych na skórze ran i zadrapań, częste pojawianie się zajadów w kącikach ust, uporczywy świąd skóry i nawracające infekcje skórne (WPROST 2015).

### **Przebieg naturalny**

Przebieg naturalny **cukrzycy typu 1** zależy od tempa utraty komórek B. Gwałtowne wyczerpanie się rezerw wydzielniczych komórek B u dzieci i młodzieży jest przyczyną nagłego początku choroby (której pierwszymi dostrzeżonymi objawami bywają kwasica i śpiączka ketonowa), oraz chwiejnego przebiegu cukrzycy ze skłonnością do wahań glikemii od hiperglikemii do śpiączki hipoglikemicznej. Chwiejny przebieg cukrzycy przyspiesza rozwój przewlekłych powikłań, które mogą się pojawić już od 5. roku trwania choroby. W leczeniu dąży się do jak najlepszego wyrównania cukrzycy metodą intensywnej insulinoterapii (Szczeklik 2019).

Przebieg **cukrzycy typu 1** rozpoznanej u osób dorosłych, pomimo występowania wszystkich typów objawów, nie jest tak dynamiczny, a objawy narastają wolno, czasem przez kilka miesięcy. Choroba nie rozpoczyna się z reguły śpiączką ketonową, choć wyraźnie pojawiają się objawy kwasicy ketonowej. Wolniejszy, kilkumiesięczny przebieg może jednak spowodować, że niekontrolowana hiperglikemia zainicjuje rozwój przewlekłych powikłań. Leczenie insuliną pozwala na dobrą kontrolę glikemii i z reguły na powstrzymanie postępu przewlekłych powikłań cukrzycy (Szczeklik 2019).

Postać LADA (ang. *latent autoimmune diabetes in adults*) cechuje się długotrwałym „tłącym” przebiegiem, wynikającym prawdopodobnie z pewnej „równowagi” genetycznych czynników predysponujących i ochronnych w odniesieniu do procesu autoimmunologicznego. Do ujawnienia się pełnego obrazu klinicznego dochodzi w 4. lub 5. dekadzie życia, co może prowadzić do błędnego zastosowania leków doustnych zamiast bezwarunkowego wdrożenia insulinoterapii. Wieloletni przebieg pozornie łagodnej hiperglikemii, nawet z okresowym cofaniem się zaburzeń biochemicznych, może sprzyjać podstępnemu rozwojowi przewlekłych powikłań, tak więc w chwili wykrycia cukrzycy LADA często występuje już nefropatia lub retinopatia (Szczeklik 2019).



U dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 wyróżnia się następujące etapy rozwoju (Mayer-Davies 2018, Couper 2018):

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

**Cukrzyca typu 2** jest chorobą o dynamicznie zmieniającym się przebiegu, postępującym od dominującej insulinooporności, poprzez kompensacyjną hiperinsulinemię, do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek B. W początkowym okresie rozwoju cukrzycy typu 2 zmniejszona wrażliwość na insulinę jest kompensowana coraz intensywniejszym jej wydzielaniem przez komórki B. Jeśli z insulinoopornością uwarunkowaną genetycznie lub środowiskowo (otyłość, mała aktywność fizyczna) współistnieje uwarunkowany wielogenowo defekt wydzielania insuliny, to stosunkowo szybko dochodzi do wyczerpania rezerw wydzielniczych komórek B. Jeżeli sprawność wydzielnicza komórek B jest duża, to hiperinsulinemia (kompensująca hiperglikemię) może długo się utrzymywać i sprzyjać postępowi miażdżycy. Kiedy rezerwy wydzielnicze komórek B zaczynają się wyczerpywać, skuteczne jest wdrożenie, oprócz leków poprawiających insulinooporność, także leków pobudzających wydzielanie insuliny. Dalsze jednak wyczerpywanie się rezerw komórek B jest przyczyną nieskuteczności doustnych leków przeciwcukrzycowych i wymaga rozpoczęcia leczenia insuliną. Brytyjskie badanie UKPDS potwierdziło ten postępujący charakter choroby, wymagający modyfikacji leczenia w zależności od zmieniającej się sytuacji patofizjologicznej. Niewyrównanie metaboliczne zagraża szybszym rozwojem przewlekłych powikłań (Szczeklik 2019).

### **Powikłania**

Powikłania powodowane przez cukrzycę można podzielić na dwie grupy: powikłania przewlekłe i powikłania ostre (Szczeklik 2019).

Przewlekłe powikłania cukrzycy są głównym wyzwaniem współczesnej diabetologii. Trudności w osiągnięciu kryteriów wyrównania cukrzycy powodują, że nie udaje się w pełni zapobiegać rozwojowi powikłań mikro- (uszkodzenia małych naczyń) i makroangiopatycznych (uszkodzenia dużych naczyń; Szczeklik 2019).

Do powikłań mikroangiopatycznych tradycyjnie zalicza się (Szczeklik 2019):

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

Nie jest to jednak ścisły podział ponieważ (Szczeklik 2019):

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

Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyspieszonym rozwojem miażdżycy (Szczeklik 2019).

Do powikłań ostrych cukrzycy należą (Szczeklik 2019):

- kwasica i śpiączka ketonowa - może wystąpić w przebiegu cukrzycy każdego typu; stanowi często pierwszy objaw cukrzycy typu 1; śmiertelność wynosi 5%;
- zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny - występuje głównie u chorych na cukrzycę typu 2, głównie u osób starszych; śmiertelność wynosi ok. 15%;
- kwasica i śpiączka mleczanowa - występuje rzadziej niż inne stany śpiączkowe, ale śmiertelność wynosi ok. 50%;
- hipoglikemia polekowa - grozi chorym leczonym insuliną lub doustnymi środkami zwiększającymi wydzielanie insuliny; występuje częściej u chorych z cukrzycą typu 1; w przypadku wystąpienia należy spożyć węglowodany (cukry) proste zawierające 10-20 g glukozy (MP 2022); obawa przed wystąpieniem hipoglikemii może wpływać na suboptymalne leczenie cukrzycy (np. przez zmniejszenie dawek leków), a przez to gorsze jej wyrównanie i w konsekwencji wzrost liczby powikłań.

Hipoglikemia jest jednym z głównych skutków ubocznych insulinoterapii i jest często postrzegana jako główna bariera osiągnięcia dobrej kontroli glikemii. Wiele badań wykazało, że hipoglikemia ma szkodliwy wpływ na rozwój funkcji poznawczych u młodszych dzieci, a epizody hipoglikemii, w szczególności nocnej, mogą być niezwykle stresujące zarówno dla dzieci, jak i dla ich rodziców/opiekunów. W związku z tym, zachęcające wydaje się ustawienie wyższych docelowych wartości glikemii, w celu zminimalizowania hipoglikemii. Ponadto, obawa przed wystąpieniem hipoglikemii może prowadzić do niechęci do zwiększania dawki insuliny, a w konsekwencji do hiperglikemii i nieoptymalnego poziomu HbA<sub>1c</sub>. Nieodpowiednia terapia insuliną (niedostateczna insulinoterapia) u dzieci wiąże się z ryzykiem wystąpienia hiperglikemii z ketozą, która nieleczona może prowadzić do cukrzycowej kwasicy ketonowej. Ryzyko wystąpienia cukrzycowej kwasicy ketonowej u dzieci z cukrzycą typu 1 wynosi do 10% na pacjenta na rok. Dzieci, które ograniczają lub pomijają insulinę celowo lub nieumyślnie z powodu niestabilnej sytuacji rodzinnej lub ograniczonego dostępu, są znacznie bardziej narażone (Thalange 2015).

Wykazano, że niższy poziom glukozy, odzwierciedlany poziomem HbA<sub>1c</sub>, wiąże się z redukcją powikłań cukrzycowych (UKPDS 1998). Prawidłowa kontrola glikemii, w tym pokonanie barier psychologicznych w postaci akceptacji działań niepożądanych leczenia stanowi podstawowy cel leczenia cukrzycy.

Tab. 4. Powikłania cukrzycowe (Szczeklik 2019).

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

Najgroźniejszymi powikłaniami cukrzycy insulinozależnej ujawniającymi się w wieku rozwojowym są: retinopatia cukrzycowa i nefropatia cukrzycowa. Częstość występowania i stopień ciężkości retinopatii cukrzycowej zwiększa się w miarę czasu trwania cukrzycy. Według doniesień występuje ona (Bodalski 2000):

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

Niektórzy autorzy podkreślają niewielki odsetek (ok. 3%) występowania retinopatii cukrzycowej u pacjentów poniżej 15. roku życia, chorujących na cukrzycę krócej niż 5 lat. Inni opisują jej zaawansowaną postać (retinopatię proliferacyjną) aż u 31% kobiet i 15% mężczyzn poniżej 20. roku życia. Retinopatia cukrzycowa jest jedną z najczęstszych przyczyn ślepoty. Ryzyko utraty wzroku u pacjentów z cukrzycą z powodu retinopatii cukrzycowej jest 25-krotnie wyższe niż w pozostałej części populacji (Bodalski 2000).

Obok retinopatii drugim najpoważniejszym powikłaniem cukrzycy insulinozależnej jest nefropatia cukrzycowa. Na jej rozwój narażone są osoby, u których cukrzyca wystąpiła przed 15. rokiem życia, a więc cała chora na cukrzycę wieku rozwojowego populacja (Bodalski 2000).

### Rokowanie

Cukrzyca prowadzi do skrócenia długości życia i kalectwa spowodowanego powikłaniami cukrzycy. Najistotniejszy wpływ na rokowanie mają powikłania sercowo-naczyniowe (Szczeklik 2019). Cukrzyca charakteryzuje się 2-4-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych (szczególnie zwiększa się w jej przebiegu ryzyko wystąpienia udaru mózgu, amputacji czy też zgonu) (Grzeszczak 2010). Zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań jest możliwe poprzez normalizację glikemii, wyrównanie zaburzeń gospodarki lipidowej i nadciśnienia tętniczego (Sieradzki 2004).

Wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, stąd dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u chorych z cukrzycą. Cele glikemiczne u chorych z przewlekłymi powikłaniami cukrzycy należy osiągać stopniowo i zachowując ostrożność. Leczenie hipoglikemizujące,

nawet u osób z zaawansowaną chorobą sercowo-naczyniową, istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju nefropatii (Szczeklik 2019).

Cukrzyca jest główną przyczyną ślepoty u dorosłych, niewydolności nerek i amputacji kończyn, a także głównym czynnikiem ryzyka (równoważnikiem) niedokrwiennej choroby serca, zawału serca, udaru mózgu, miażdżycy tętnic kończyn dolnych oraz wad wrodzonych u noworodków. Choroba ta skraca średni oczekiwany okres życia przeciętnie o 10-15 lat (Czech 2010).

W Polsce wskaźnik umieralności z powodu cukrzycy (tj. stosunek liczby zmarłych na cukrzycę w ciągu roku do wielkości populacji ogólnej) kształtuje się prawdopodobnie na poziomie 13,0-14,0 na 100 tysięcy, jednak nie są to dane obiektywne. W latach 90. kształtował się on następująco: w 1990 roku 15,2 na 100 tysięcy; w 1995 roku 13,0 na 100 tysięcy i w 1996 roku 13,1 na 100 tysięcy (Nowakowski 2002).

## 2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

### 2.1.5.1 Epidemiologia

Zgodnie z informacjami WHO, liczba chorych na cukrzycę na świecie wzrosła ze 108 milionów (dane z 1980 r.) do 422 milionów (dane z 2014 r.). Globalna częstość występowania cukrzycy wśród dorosłych zwiększyła się z 4,7% w 1980 r. do 8,5% w 2014 r. Zaobserwowano, że nowe przypadki cukrzycy znacznie częściej pojawiają się w krajach o niskich i średnich dochodach niż w krajach o wysokich dochodach na osobę. Według *NCD Risk Factor Collaboration*, regionem o najwyższym odsetku osób chorych na cukrzycę, zgodnie z danymi na rok 2016, była Oceania. Odsetek cukrzyków wynosił tam 13% dla każdej płci. Z kolei regionem o najniższym odsetku osób chorych na cukrzycę była Afryka Subsaharyjska, gdzie odsetek ten, zarówno dla kobiet jak i mężczyzn, był równy 5%. W regionie Europy Środkowej i Wschodniej odsetek dorosłych z cukrzycą wynosił dla mężczyzn 8,7% (95%CI: 5,3%-13%) oraz 9,7% (95% CI: 6%-14,6%) dla kobiet. W przypadku kobiet był to trzeci region, za Oceanią oraz Azją Środkową, Afryką Północną i Bliskim Wschodem, o najwyższym odsetku dorosłych kobiet z cukrzycą. W przypadku mężczyzn, Europa Środkowa i Wschodnia jest czwartym z dziewięciu analizowanych regionów o najniższym odsetku chorych mężczyzn. Według danych NCD-RisC z 44 krajów europejskich na rok 2014, krajem o najniższym odsetku dorosłych osób z cukrzycą była Szwajcaria z odsetkiem dorosłych chorych z cukrzycą na poziomie 6,9% (95% CI: 3,8%-11,3%) dla mężczyzn oraz 4,4% (95% CI: 2,3%-6,9%) dla kobiet. Krajem o najwyższym odsetku dorosłych osób z cukrzycą była Gruzja, gdzie chorowało 15% mężczyzn (95% CI: 8,4%-23,2%) oraz 15% kobiet (95% CI: 8,8%-22,6%). Polska była wśród 44 krajów europejskich na 13. miejscu pod względem największego odsetka dorosłych osób z cukrzycą wśród mężczyzn oraz na 15. miejscu pod względem największego odsetka osób z cukrzycą wśród kobiet (NFZ 2019).

Zgodnie z danymi IDF na rok 2021 na świecie ponad 536 milionów osób w wieku 20-79 lat chorowało na cukrzycę, co stanowiło 10,5% całej populacji. Na świecie na cukrzycę choruje o 17,7 mln więcej mężczyzn niż kobiet. Według rokowań do roku 2045 liczba ta zwiększy się do 783 milionów. Analizując dane dotyczące Europy, w roku 2021 na cukrzycę chorowało 61,4

mln osób (9,2% populacji europejskiej), a według szacunkowych doniesień do roku 2045 liczba ta wzrośnie o ok. 8 mln (IDF 2021).

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

Wyniki przeglądu systematycznego Farsani 2013 (Farsani 2013), którego celem był przegląd dostępnych danych dotyczących chorobowości i zapadalności na cukrzycę typu 2 u dzieci i młodzieży, na podstawie odnalezionych danych epidemiologicznych, wskazują na najniższe wskaźniki zapadalności i chorobowości w krajach europejskich. Wyniki badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii wskazują na niższy wskaźnik zachorowalności na cukrzycę typu 2 u osób rasy białej w porównaniu do osób rasy czarnej i mieszkańców Azji Południowej (0,35 vs odpowiednio 3,9 i 1,25 przypadków na 100 tys. pacjentolat; Haines 2007).

Cukrzyca typu 2, tradycyjnie uważana za zaburzenie metaboliczne występujące jedynie u dorosłych, stała się bardziej powszechna nie tylko u młodych dorosłych, ale również u nastolatków, a czasami i u dzieci (Mayer-Davies 2018, Chen 2012). Dodatkowo wytyczne ISPAD z 2018 r. wskazują na ograniczone dane epidemiologiczne. Częstość występowania i zapadalność na cukrzycę typu 2 u dzieci i młodzieży na całym świecie znacznie różni się w zależności od kraju, kategorii wiekowej czy grupy etnicznej. W większości krajów cukrzyca typu 2 stanowi <10% wszystkich przypadków cukrzycy w tej grupie wiekowej (Mayer-Davies 2018). Zgodnie z danymi dotyczącymi rozpowszechnienia cukrzycy typu 2 wśród młodzieży z Ameryki Północnej, w 2001 r. liczbę chorych w wieku 10-19 lat oszacowano na 42 na 100 tys. osób (Chen 2012). Chorobowość w cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży w Stanach Zjednoczonych wynosi około 12 na 100 tys. osób. W Europie z kolei ten typ cukrzycy u dzieci i młodzieży wstępuje rzadko (około 2,5 na 100 tys. osób) (Reinehr 2013).

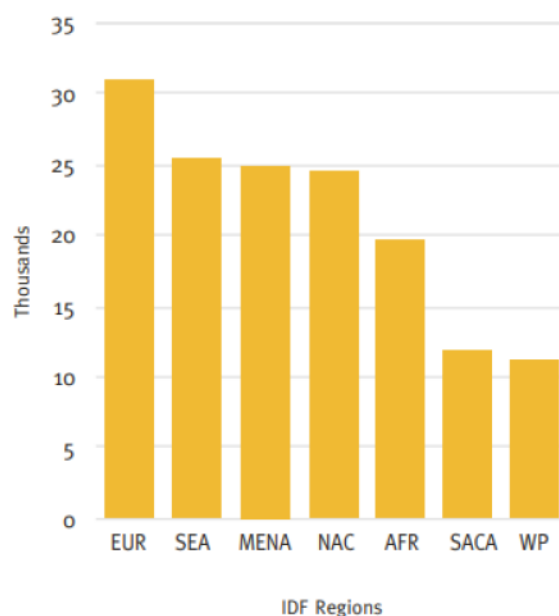
Zapadalność na cukrzycę typu 2 w populacji pediatrycznej jest niska w porównaniu do zapadalności na cukrzycę typu 1 (Reinehr 2013). Wg niektórych naukowców, cukrzyca typu 2 u dzieci i młodzieży nie powinna być rozpatrywana w kwestii epidemii, pomimo, iż stanowi ważny problem kliniczny (Goran 2008).

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

Skupiając się na cukrzycy typu 1, w 2021 roku odnotowano 1,99 mld przypadków cukrzycy w populacji pacjentów w wieku 0-14 lat. Wskaźnik zachorowań na cukrzycę typu 1 wynosił 108 300 przypadków na rok. W przypadku populacji w wieku 0-19 lat w 2021 r. odnotowano

2,61 mld przypadków cukrzycy typu 1, wskaźnik zachorowań wynosił 149 500 przypadków na rok (IDF 2021). Według danych IDF Europa charakteryzuje się największą zachorowalnością na cukrzycę typu 1 wśród dzieci (0-19 lat) - patrz Rys. 2

Rys. 2. Przewidywane roczne współczynniki zachorowalności na cukrzycę typu 1 wśród dzieci i młodzieży w wieku 0-19 lat - dane na 2021 r. (IDF 2021).

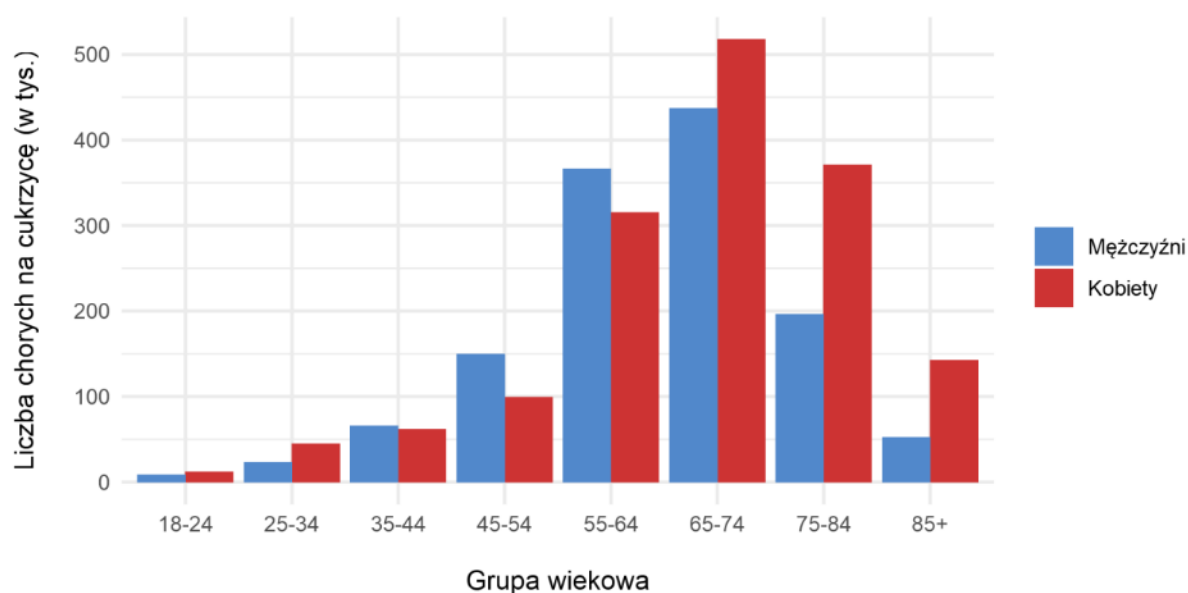


Według danych NFZ na 2018 rok w Polsce było 2,9 mln zdiagnozowanych chorych na cukrzycę, z czego 1,3 mln stanowili mężczyźni, a 1,6 mln kobiety (NFZ 2019). Powyższa dysproporcja wynika prawdopodobnie z większego udziału kobiet w całkowitej populacji, dłuższej oczekiwanej długości życia u kobiet (odsetek chorych na cukrzycę znacząco wzrasta z wiekiem) oraz z mniej efektywnego wykrywania cukrzycy u mężczyzn (Komitet Zdrowia Publicznego PAN 2017).

Tab. 5. Występowanie cukrzycy w populacji osób dorosłych w Polsce w latach 2013-2018 (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach; dane GUS i NFZ) (NFZ 2019).

Rok	Liczba chorych w tys. - ogółem	% populacji dorosłych	Współczynnik chorobowości na 1000 dorosłych - ogółem	Standaryzowany względem wieku i płci współczynnik chorobowości na 1 000 dorosłych - ogółem
2013	2 485	7,9%	78,9	77,6
2014	2 550	8,1%	80,9	78,2
2015	2 613	8,3%	82,9	78,9
2016	2 709	8,6%	85,9	80,5
2017	2 794	8,9%	88,7	81,9
2018	2 864	9,1%	91,0	82,9

Rys. 3. Liczba dorosłych osób chorych na cukrzycę wg płci i grup wiekowych (NFZ 2019).



Chorobowość w **cukrzycy typu 1** w Polsce szacuje się na 0,3%. Zapadalność (w przeliczeniu na 100 000 osób na rok) w Polsce, podobnie jak w większości krajów, zwiększa się od połowy lat 90. XX w.; w latach 1989-2014 wynosiła średnio 10,2 i wykazywała wyraźny trend wzrostowy. Wiek zachorowania: na ogół <30. r. ż. (wyjątek LADA); dwa szczyty zapadalności - większy w 10.-12. r.ż. (rok wcześniej u dziewcząt niż u chłopców), mniejszy w 16-19. r. ż. (Szczeklik 2019)

Chorobowość w **cukrzycy typu 2** w Polsce wynosi 1,6-4,7% (istnieją doniesienia o większej chorobowości w populacjach miejskich), średnio 3,5% (wg WHO), na świecie od 1% (Chiny) do >50% (Indianie Pima i niektóre plemiona mikronezyjskie). Zapadalność (na 100 000 osób na rok) w Polsce szacuje się na 200. Wiek zachorowania: na ogół >30 r.ż., zapadalność zwiększa się z wiekiem do 75 r.ż., później się zmniejsza. Umieralność: w Polsce 15 na 100 000 osób (> 75. r.ż. ->120), 70% zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych (Szczeklik 2019).

Według danych pochodzących z raportu NFZ, w Polsce w 2018 r. na cukrzycę chorowało 22,0 tys. dzieci i młodzieży, co stanowiło 3,17 ‰ populacji dzieci i młodzieży (wzrost o 2,5% w porównaniu z 2013 r.). Wśród dzieci i młodzieży występowały mniejsze różnice w strukturze płci niż w przypadku osób dorosłych - w 2018 r. wśród chorych poniżej 18 r. ż. chłopcy stanowili blisko 52%, a dziewczęta 48%. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące występowania cukrzycy w populacji osób niepełnoletnich w latach 2013-2018 w Polsce na podstawie danych opublikowanych w raporcie NFZ z 2019 r. (dane na podstawie danych NFZ i GUS; NFZ 2019).

Wśród dzieci i młodzieży liczba nowo rozpoznanych osób z cukrzycą w latach 2013-2018 wynosiła ok. 4 tys. i nie występowały znaczące zmiany w analizowanym okresie. W poniższej tabeli przedstawiono zapadalność i współczynnik zachorowalności na cukrzycę wśród dzieci i młodzieży na przestrzeni lat (2013-2018; NFZ 2019).

**Tab. 6. Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę w populacji dzieci i młodzieży w latach 2013-2018 (dane GUS i NFZ; NFZ 2019).**

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

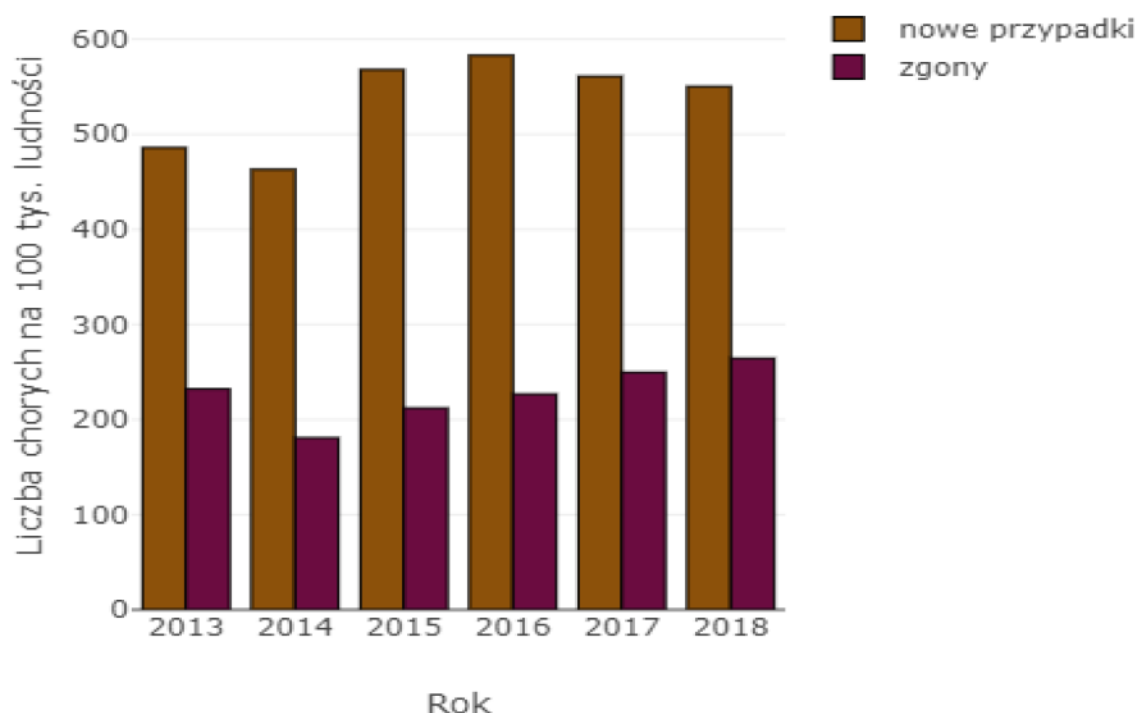
W Polsce różnica pomiędzy liczbą nowo obserwowanych przypadków i zgonów jest z każdym rokiem coraz mniejsza. Liczba cukrzyków ogólnie rośnie, jednak tempo wzrostu jest wolniejsze. Najważniejsze hipotezy, dotyczące wzrostu rejestrowanej chorobowości to (Komitet Zdrowia Publicznego PAN 2017):

- Zmiana struktury demograficznej społeczeństwa;
- Ciągły przyrost liczby chorych, związany z czynnikami ryzyka wynikającymi ze stylu życia, a zwłaszcza z otyłością. W Polsce 25% kobiet i mężczyzn (populacja 18+) ma otyłość ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), zaś w ostatniej dekadzie tempo wzrostu rozpowszechnienia otyłości wśród mężczyzn wynosiło 0,4-0,5% rocznie;
- Niewielka, ale istotna poprawa wykrywania cukrzycy, dzięki większej świadomości choroby w społeczeństwie, badaniom przesiewowym i działaniom na poziomie POZ.

Jeśli obecny trend rejestrowanej chorobowości cukrzycy utrzyma się w następnym dziesięcioleciu, wówczas możemy się spodziewać, że liczba osób leczonych na cukrzycę w Polsce przekroczy 4,2 mln, a co za tym idzie epidemia tej choroby będzie stanowiła ogromne wyzwanie dla systemu ochrony zdrowia (Komitet Zdrowia Publicznego PAN 2017).



Rys. 4. Porównanie liczby nowych przypadków i zgonów.

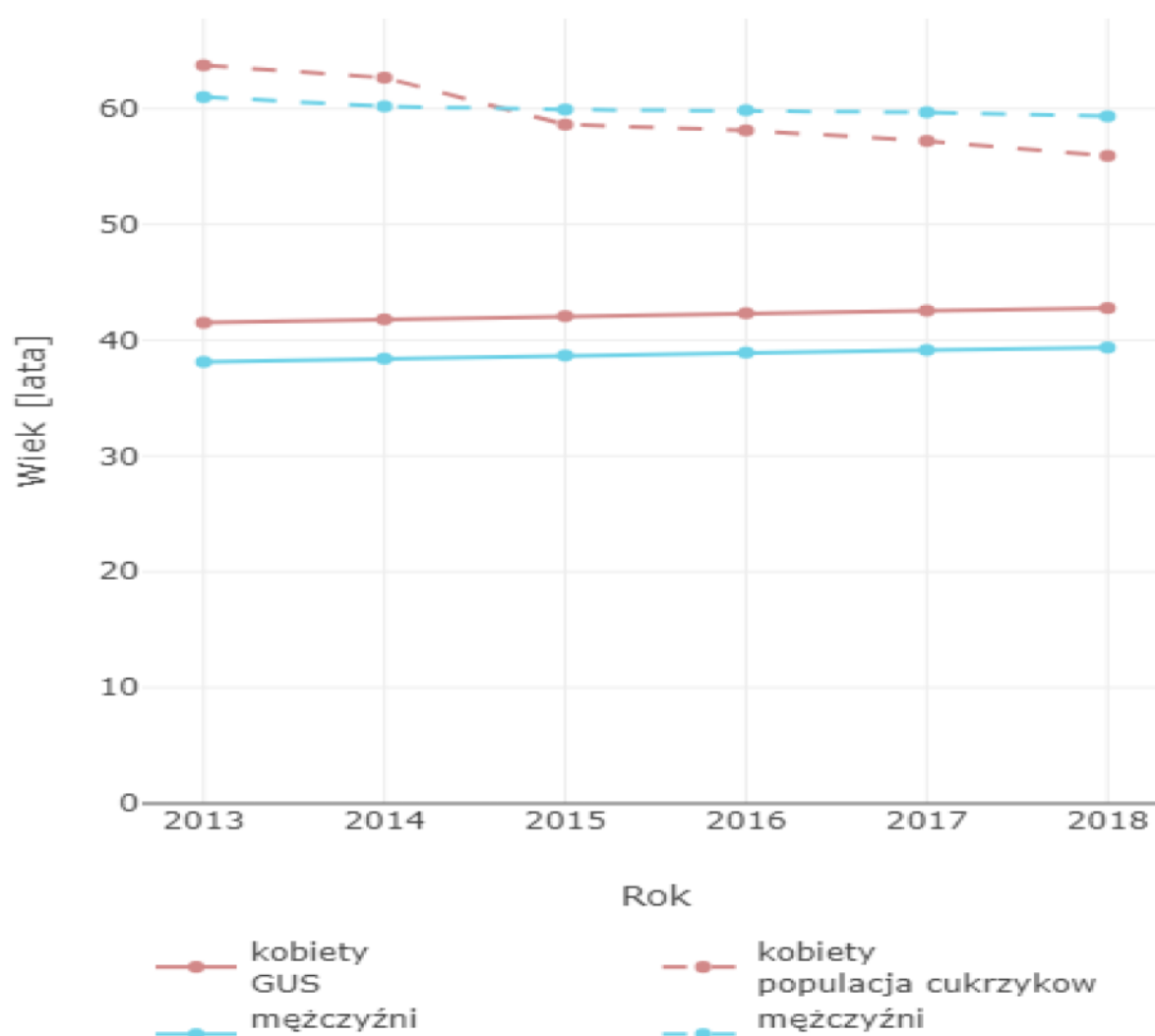


W latach 2013-2018 zachorowalność rejestrowana na cukrzycę (obliczona na podstawie danych o zrealizowanych świadczeniach) wzrosła wśród osób dorosłych o 13,7%. Jedynie w połowie za ten wzrost odpowiada zmiana struktury demograficznej. W poniższej tabeli przedstawiono zapadalność i współczynnik zachorowalności na cukrzycę w populacji osób dorosłych na przestrzeni lat (2013-2018) (NFZ 2019).

Tab. 7. Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę w populacji osób dorosłych w latach 2013-2018 (NFZ 2019).

Rok	Zachorowalność w tys. - ogółem	Współczynnik zapadalności na 1 000 dorosłych osób - ogółem
2013	301,4	9,6
2014	326,0	10,3
2015	331,3	10,5
2016	341,4	10,8
2017	337,0	10,7
2018	342,6	10,9

Rys. 5. Średni wiek w chwili diagnozy w porównaniu do średniej wieku w Polsce (basiw.mz.gov.pl)



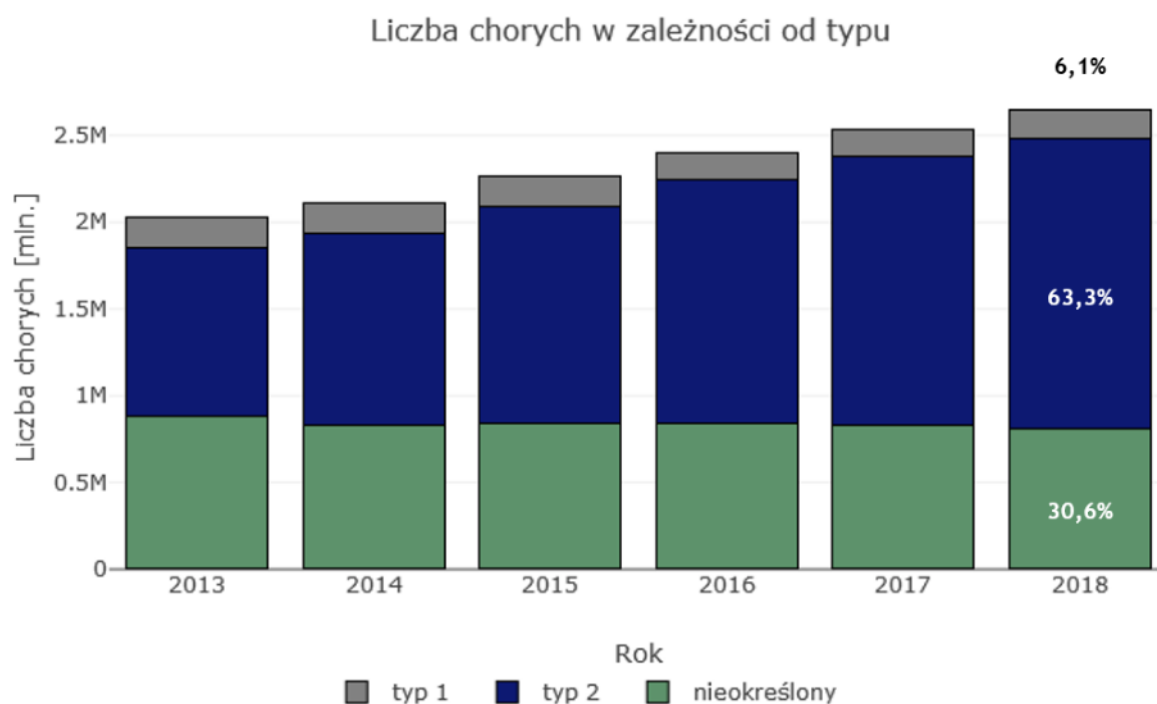
W poniższej tabeli przedstawiono prognozę zachorowalności w trzech wariantach (w zależności od przyjętej metodyki; rozdz. 7 raportu NFZ) dla lat 2019-2025 (NFZ 2019).

Tab. 8. Prognoza zachorowalności (w tys.) na cukrzycę dla lat 2019-2025 (NFZ 2019).

Rok	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
2019	350,4	355,5	352,5
2020	354,1	364,4	358,4
2021	357,7	373,5	364,3
2022	361,3	382,7	370,2
2023	364,7	392	375,9
2024	368,1	401,5	381,7
2025	371,4	411	387,4

Na podstawie danych epidemiologicznych z raportu NFZ (NFZ 2019) nie jest możliwe jednoznaczne określenie liczby chorych z cukrzycą typu 2, ponieważ 30,6% chorych nie miało zaraportowanego typu cukrzycy.

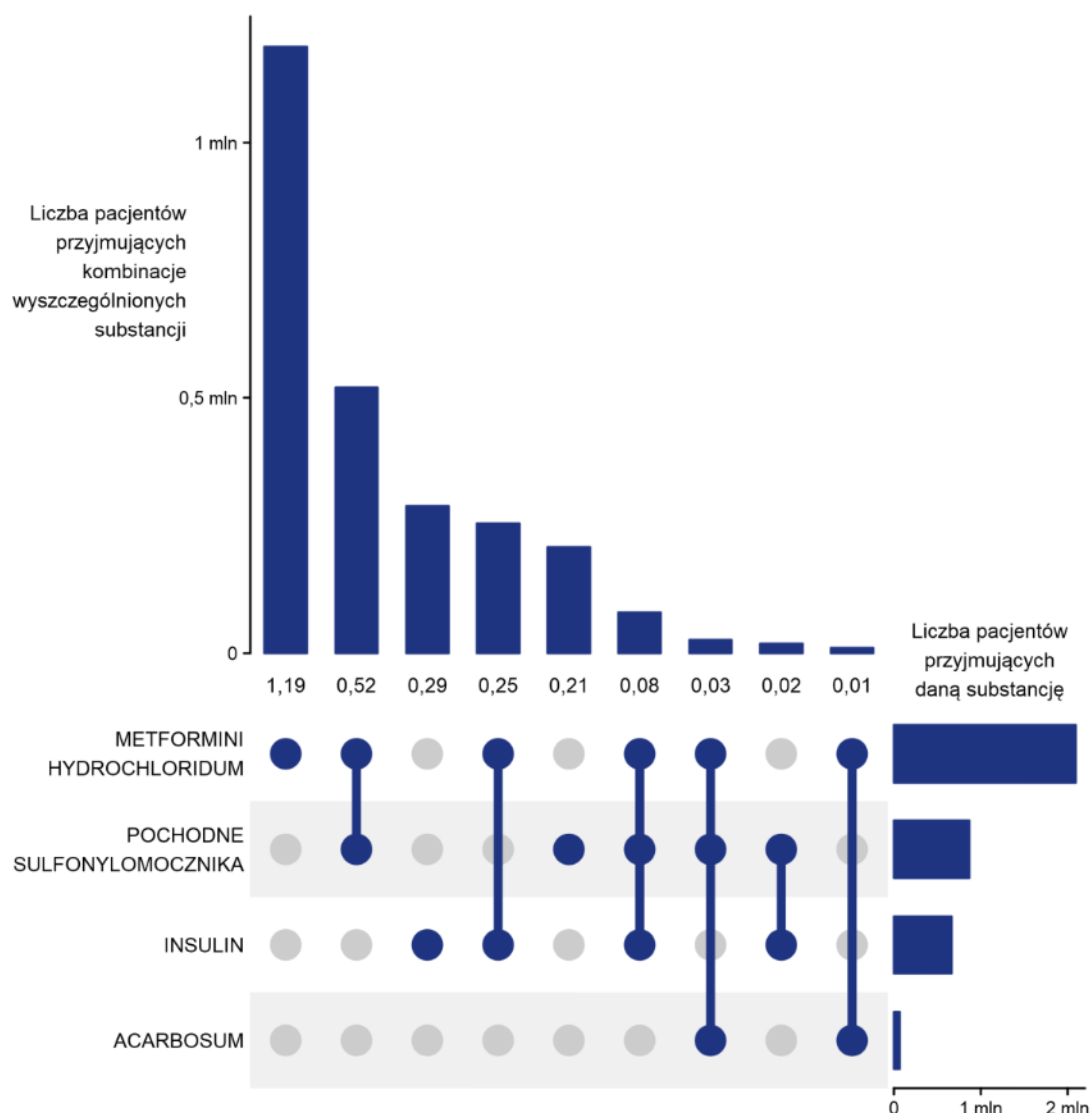
Rys. 6. Udział poszczególnych typów cukrzycy w kolejnych latach (<http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/cukrzyca>).



Źródło: opracowanie DAiS na podstawie danych NFZ

Odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 oszacowano na podstawie danych z raportu NFZ (NFZ 2019) dotyczących realizacji recept na substancje czynne stosowane w leczeniu cukrzycy - patrz rysunek poniżej. Przy założeniu, że insulina w monoterapii stosowana jest jedynie u chorych z cukrzycą typu 1 (założenie upraszczające), odsetek chorych z cukrzycą typu 2 oszacowano 88,85%.

Rys. 7. Najczęstsze kombinacje wykupionych substancji czynnych, stosowanych w leczeniu cukrzy, przez dorosłych pacjentów w 2018 r. (NFZ 2019).



### 2.1.5.2 Obciążenie chorobą

Cukrzyca stanowi coraz większy problem społeczny i zdrowotny, który dotyczy 9% populacji. Koszty świadczeń, wyrobów medycznych i leków stosowanych w cukrzycy wyniosły w 2018 r. 1,9 mld zł i wzrosły o 23% w porównaniu do 2013 r. (NFZ 2019).

#### Raport „Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski”

Zgodnie z danymi przedstawionymi w projekcie współfinansowanym z Europejskiego Funduszu Społecznego pt. „Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski” (MPZ 2022) w Polsce cukrzyca stanowi jeden z 5 kluczowych problemów zdrowotnych w Polsce. Szacuje się, że do 2028 r. przyrost chorobowości na cukrzycę będzie na poziomie 20,64% (5 256,91 na 100 tys. ludności).

Liczba porad w poradniach diabetologicznych w 2019 r. wynosiła 2 248 227, co daje średnio 1 879,8 porad na lekarza. W przypadku cukrzycy typu I jeżeli pacjent już trafił do AOS, to prawdopodobieństwo kolejnej wizyty w 2017 r. wynosiło 63,63%. W cukrzycy typu II - to prawdopodobieństwo wynosiło 72,46% (MPZ 2022).

### **Koszty społeczne cukrzycy**

Wraz ze wzrostem liczby zachorowań (i rozwojem powikłań u pacjentów już dotkniętych tym schorzeniem) rosną także koszty związane z leczeniem i rehabilitacją, co w sposób bezpośredni przekłada się na obciążenie budżetów państw. Realne koszty cukrzycy dla gospodarki są znacznie wyższe od danych prezentowanych przez oficjalne źródła. Fakt ten wynika z pośrednich kosztów choroby, do których zaliczamy między innymi utraconą produktywność, renty, a także koszty leczenia powikłań choroby. Według danych Światowej Federacji Cukrzycy wydatki związane z leczeniem cukrzycy na świecie stanowiły w 2012 roku aż 11 procent finansowania opieki zdrowotnej i wyniosły 471 mld dolarów. Prognozuje się, że do roku 2030 koszty profilaktyki oraz leczenia cukrzycy i jej powikłań sięgną około 600 mld dolarów. W Polsce w roku 2012 Narodowy Fundusz Zdrowia na leczenie cukrzycy wydał ponad 5,6 mld złotych (Drağowski 2014). Ponad połowę tej kwoty (2,9 mld zł) stanowił koszt leczenia powikłań cukrzycy. Dalsze jej składowe to stanowiące prawie jedną trzecią - koszty utraconej produktywności (1,6 mld zł), a także właściwe koszty leczenia cukrzycy, stanowiące 1,5 mld złotych. Dodatkowe obciążenie budżetu państwa stanowią koszty pośrednie, które nie są związane z samym leczeniem, ale na przykład z wydatkami przeznaczanymi na zwolnienia lekarskie i koszty utraconej produktywności (Drapała 2014).

Jak wskazuje Najwyższa Izba Kontroli „koszty leczenia powikłań cukrzycy są znacznie wyższe niż samej choroby - w leczeniu szpitalnym ponad trzykrotnie” (NIK 2018).

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

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

Z kolei w 2016 r. koszty leczenia powikłań cukrzycy typu 2, oszacowane w raporcie NIK na podstawie danych NFZ, wyniosły 395,2 mln PLN (tj. ponad 3-krotnie większe od kosztów leczenia cukrzycy, które oszacowano na 122,4 mln PLN). Ponadto zgodnie z raportem NIK największy udział w strukturze kosztów leczenia powikłań cukrzycy w ramach hospitalizacji w 2016 r. miały: choroby serca (86%), udary (11%) i zespół stopy cukrzycowej (2%) (DZ 2018).

### **Raport NFZ z 2019 r.**

Zgodnie z raportem dotyczącym cukrzycy, opublikowanym przez Narodowy Fundusz Zdrowia w 2019 r., cukrzyca stanowi coraz większy problem społeczny i zdrowotny. W Polsce problem cukrzycy dotyczy 9% populacji, a koszt leczenia cukrzycy, w tym świadczeń, wyrobów medycznych i leków w 2018 r. wyniósł 1,9 mld (wzrost o 23% w porównaniu do 2013 r.), z czego połowę stanowiły koszty leków stosowanych w leczeniu cukrzycy, 25% - paski do oznaczania

glukozy we krwi, 21% - udzielone świadczenia inne niż pompy insulinowe, a pozostałą część pompy insulinowe i systemy ciągłego monitorowania glikemii (NFZ 2019).

Recepty na leki stosowane w leczeniu cukrzycy lub paski do oznaczania glukozy we krwi zrealizowało w 2018 r. 2,85 mln osób. Wartość refundacji wyniosła 1,45 mld zł, a dopłaty pacjentów 0,44 mld zł. Średnia wartość refundacji na pacjenta wyniosła w 2018 r. 507 zł (spadek o 6 zł w porównaniu do 2013 r.), a wartość dopłaty pacjenta 155 zł (spadek o 46 zł w porównaniu do 2013 r.). Struktura wiekowa chorych realizujących recepty na leki stosowane w cukrzycy i paski do oznaczania glukozy we krwi wskazuje na niewielki procent (0,61%-0,65% w latach 2013-2018) chorych niepełnoletnich (w wieku poniżej 18 roku życia; NFZ 2019).

Koszt terapii z wykorzystaniem osobistej pompy insulinowej poniesiony przez NFZ w 2018 r. wyniósł 77,9 mln zł i wzrósł o 51% w odniesieniu do 2013 roku. Dopłaty chorych do zestawów infuzyjnych i zbiorników na insulinę w 2018 r. wyniosły 5,1 mln zł, a w 2014 r. wynosiły 1,9 mln zł. Koszty refundacji świadczeń leczenia z zastosowaniem pompy insulinowej (założenie pompy insulinowej) u pacjentów poniżej 18. roku życia w 2018 r. wyniosły 17,59 mln zł (NFZ 2019).

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

W 2018 r. świadczenia finansowane przez NFZ z powodu cukrzycy (z rozpoznaniem głównym) zostały udzielone 15,2 tys. pacjentów poniżej 18 roku życia (o 2,1 tys. więcej niż w 2013 r.; wzrost o 15,7%). W populacji dzieci i młodzieży średni koszt refundacji świadczeń na pacjenta wzrósł z 3 321 zł w 2013 r. do 3 670 zł w 2018 r. Wartość refundacji związana ze świadczeniami wyniosła 48,9 mln w 2018 r. (35,3% więcej niż w 2013 r.). Zestawienie danych dotyczących liczby pacjentów oraz kosztów refundacji świadczeń (w mln zł) udzielonych z powodu cukrzycy w latach 2013-2018 przedstawiono w poniższej tabeli (NFZ 2019).

**Tab. 9. Liczba pacjentów (w tys.) i koszt refundacji świadczeń (w mln zł) udzielonych z powodu cukrzycy w populacji dzieci i młodzieży w Polsce w latach 2013-2018 (na podstawie danych NFZ; NFZ 2019).**

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

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

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

W celu pomiaru obciążenia chorobą wykorzystano wskaźnik DALY, który oznacza lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*). Wskaźnik ten wyraża lata życia utracone na skutek przedwczesnego zgonu lub uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu bądź choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu. Wskaźnik DALY obliczany jest jako utraconych lat życia (ang. *Years of Life Lost*, YLL) z powodu przedwczesnej umieralności w populacji i lat przeżytych w niepełnosprawności (ang. *years lived with disability*, YLD) dla osób żyjących z daną jednostką chorobową lub jej skutkami.

Według danych Instytutu Pomiaru i Oceny Zdrowia (ang. *Institute for Health Metrics and Evaluation*, IHME) na temat globalnych obciążeń chorobami cukrzyca w 2019 r. w Polsce przyczyniła się do utraty 490 798,32 lat życia w zdrowiu (3,87% DALY utraconych z powodu wszystkich chorób w Polsce; wzrost DALY rok do roku w latach 1990-2019 wyniósł średnio 1,56%) – patrz tabela poniżej.

Tab. 10. Obciążenie chorobą w Polsce w 2019 r. – DALY, YLL, YLD (liczba/współczynnik na 100 000 osób).

DALY	YLL	YLD
490 798,32 / 1 276,98	147 899,24 / 384,81	342 899,08 / 892,17

## **2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne**

Zgodnie z wytycznymi **Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2022 r.**, celem leczenia cukrzycy jest uzyskanie wartości docelowych w zakresie: glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidogramu oraz masy ciała. U osób starszych, w sytuacji współistnienia schorzeń towarzyszących i o ile prognoza przeżycia nie osiąga 10 lat, kryteria wyrównania należy złagodzić do stopnia, który nie pogorszy jakości życia pacjenta. Przy określaniu celu i dokonywaniu wyboru strategii terapeutycznej należy uwzględnić następujące elementy (PTD 2022):

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

W niektórych sytuacjach (np. u osób starszych, przy obecności zaawansowanych powikłań) wyznaczone cele leczenia należy osiągać stopniowo, w ciągu kilku (od 2 do 6) miesięcy (PTD 2022).

Cele leczenia cukrzycy u dzieci i młodzieży obejmują przede wszystkim prewencja ostrych i przewlekłych powikłań, ale również uzyskanie i utrzymanie prawidłowego harmonijnego rozwoju fizycznego: wzrostu i masy ciała oraz jego składu (wartości centylowe), a także przebiegu okresu dojrzewania, odpowiedniego do wieku i płci, przy jednoczesnym zapewnieniu komfortu życia dziecka i jego rodziny. Należy dążyć do osiągnięcia następujących celów, ważnych dla redukcji ryzyka powikłań naczyniowych (PTD 2022):

- HbA<sub>1c</sub> u dzieci i młodzieży ≤ 6,5% przy stabilnej glikemii i utrzymaniu dobrej jakości życia;
- TIR >70% (jednakże należy dążyć do TIR >80%, ponieważ każde zwiększenie TIR o 5% zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych);
- stężenie: cholesterolu całkowitego <170 mg/dl (<4,4 mmol/l), cholesterolu LDL <100 mg/dl (<2,6 mmol/l), trójglicerydy <100mg/dl (<1,1 mmol/l);
- wartość ciśnienia tętniczego <90. centyla odpowiednio do wieku i płci oraz wzrostu (od 16. roku życia <130/85 mm Hg);
- BMI <85. centyla dla wieku i płci;
- aktywność fizyczna o minimum umiarkowanej intensywności >1 godziny dziennie;
- spoczynkowa aktywność dzienna <2 godzin;
- niepalenie tytoniu.

Leczenie cukrzycy jest kompleksowe i wymaga zastosowania kilku, a w niektórych przypadkach wszystkich, z wymienionych poniżej metod równocześnie. Należą do nich (PTD 2022):

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



- leczenie powikłań cukrzycy.

Postępowanie nefarmakologiczne ma takie samo znaczenie jak farmakoterapia i jest niezbędne w każdym typie cukrzycy. Polega na wdrażaniu prozdrowotnego stylu życia (określanego również jako terapeutyczny styl życia), obejmującego urozmaiconą dietę, regularne podejmowanie aktywności fizycznej, unikanie picia alkoholu, niepalenie papierosów, a także dbanie o optymalny czas snu i unikanie stresu (PTD 2022).

### 2.1.6.1 Cukrzyca typu 1 u dorosłych

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w najnowszych wytycznych, dotyczących leczenia cukrzycy typu 1 rekomenduje:

- bezwzględne leczenie insuliną. Insulinoterapia powinna być utrzymywana nawet w okresie remisji choroby;
- zalecanym modelem leczenia jest intensywna funkcjonalna insulinoterapia przy zastosowaniu wielokrotnych, podskórnych dawek insuliny lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny prowadzonego za pomocą osobistej pompy insulinowej;
- kluczowym elementem terapii cukrzycy typu 1 jest zdobycie przez pacjenta umiejętności modyfikowania dawek insuliny w zależności od zawartości węglowodanów w posiłkach, wyjściowej glikemii, planowanej aktywności fizycznej;
- stosowanie systemów ciągłego monitorowania glikemii (CGM) może ułatwić optymalizację wyrównania metabolicznego, szczególnie u pacjentów z częstymi epizodami hipoglikemii, hipoglikemią nocną, hipoglikemią ciężką czy dużymi dobowymi wahaniami glikemii;
- redukcję ryzyka hipoglikemii oraz poprawę komfortu życia osoby z cukrzycą można osiągnąć także poprzez stosowanie systemów skanujących (isCGM/FGM);
- stosowanie leków, które w skojarzeniu z insulinoterapią mogą prowadzić do poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała w cukrzycy typu 1 są inhibitory SGLT-2. Należy jednak podkreślić, iż tylko niektóre leki z tej grupy zostały dotychczas zarejestrowane do leczenia wspomagającego cukrzycy typu 1. Ich stosowanie może wiązać się z ryzykiem normoglikemicznej kwasicy ketonowej, zwłaszcza przy znaczącej redukcji dobowej dawki insuliny.

### 2.1.6.2 Cukrzyca typu 2 u dorosłych

Leczenie cukrzycy typu 2 można podzielić na następujące etapy (PTD 2022):

1. Rozpoczęcie terapii: modyfikacja stylu życia tzn. redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30-45 min/d oraz zmniejszenia kaloryczności posiłków w połączeniu z monoterapią metforminą, której podawanie należy zacząć od niskich dawek. W przypadku nietolerancji lub przeciwwskazania w podawaniu metforminy zalecane jest stosowanie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2, flozyny) lub pochodnych sulfonylomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1) bądź agonisty PPAR- $\gamma$  (pioglitazonu). W takim przypadku leki inkretynowe i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób

z chorobami sercowo-naczyniowymi, licznymi czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek, nasiloną otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, a agonisty PPAR- $\gamma$  nie powinno się stosować u osób z niewydolnością serca. W uzasadnionych przypadkach jak np.: udokumentowana miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa, skurczowa niewydolność serca, przewlekła choroba nerek, nasilona hiperglikemia lub współistnienie wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, należy wziąć pod uwagę terapię skojarzoną w nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2.

2. Intensyfikacja terapii lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1: modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy inhibitora SGLT-2 bądź leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1) lub pochodnej sulfonilomocznika lub agonisty PPAR- $\gamma$ . Wybór strategii terapeutycznej powinien brać pod uwagę również schorzenia współistniejące. U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, skurczową niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego należy zastosować substancje o korzystnym wpływie na ryzyko rozwoju tych chorób oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. Takie działanie wykazują niektóre inhibitory SGLT-2 i niektóre leki z grupy agonistów receptora GLP-1. Możliwa jest także terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) oraz 2 innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: inhibitory SGLT-2, agonści receptora GLP-1, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory DPP-4, agonista PPAR- $\gamma$ . W niektórych przypadkach możliwe jest również dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście od monoterapii do leczenia insuliną z pominięciem etapów pośrednich.
3. Intensyfikacja insulinoterapią obejmuje zmianę trybu życia oraz insulinoterapię prostą - przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (analog długodziałający, insulina NPH, analog ultradługodziałający), przy jednoczesnej kontynuacji podawania metforminy oraz innych leków doustnych bądź agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze lub otyłości. Jest to strategia, którą należy przyjąć w sytuacji, kiedy narastanie zaburzeń patofizjologicznych, leżących u podłoża cukrzycy, a w szczególności defektu komórek beta, powoduje konieczność stopniowej intensyfikacji leczenia.
4. W przypadku wielu pacjentów z cukrzycą typu 2 wymagane jest zmniejszenie złożoności i obciążeń związanych z leczeniem przeciwhiperglikemicznym (tzw. simplifikacja) w szczególności terapii insuliną oraz rozważenie liberalizacji celu glikemicznego (dotyczy to na przykład pacjentów z dużym ryzykiem hipoglikemii, zaburzeniami poznawczymi, nie przestrzegających zaleceń lekarskich, krótkim oczekiwanym czasem przeżycia lub negatywnym wpływem złożonego schematu leczenia na jakość życia). Zmniejszenie liczby wstrzyknień insuliny i jej stosowanej dawki przez indywidualnie dobrane skojarzenie z lekami przeciwhiperglikemicznymi nieinsulinowymi stanowi narzędzie w tego rodzaju postępowaniu.

### **2.1.6.3 Insulinoterapia**

**Wskazania do insulinoterapii (PTD 2022):**

---

1) cukrzyca typu 1:

- a) u dzieci i młodzieży
- b) u dorosłych

Rekomendowany model stanowi intensywna insulinoterapia realizowana za pomocą wstrzykiwaczy typu pen lub osobistej pompy insulinowej. Ponadto w przypadku cukrzycy typu 1 preferowane są analogi insuliny ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii (PTD 2022).

2) cukrzyca typu 2:

- a) nowo rozpoznana cukrzyca (z możliwością powrotu do typowego algorytmu i wycofania insuliny): glikemia  $\geq 300$  mg/dl (16,7 mmol/l) ze współistniejącymi objawami klinicznymi hiperglikemii;
- b) nieskuteczność leczenia bez zastosowania insuliny (HbA1c przekraczające docelowe wartości pomimo intensyfikacji terapii behawioralnej)
- c) zmiana terapii doustnymi lekami przeciwhiperglikemicznymi (stosowanymi w niektórych przypadkach w połączeniu z agonistą receptora GLP-1) na leczenie skojarzone z insuliną w przypadku stwierdzenia niewyrównania glikemii:
  - a. kilkakrotne potwierdzenie utrzymującego się stanu hiperglikemii;
  - b. nieskuteczne próby skorygowania potencjalnie usuwalnych przyczyn hiperglikemii, takich jak: błędy dietetyczne, zbyt mała aktywność fizyczna, nieregularne przyjmowanie doustnych leków przeciwhiperglikemicznych (brak współpracy), infekcje, nieadekwatna dawka leków doustnych;
- d) wskazania do rozpoczęcia insulinoterapii, niezależnie od wartości glikemii:
  - a. ciąża;
  - b. cukrzyca o podłożu autoimmunologicznym (typu 1) (ang. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA);
  - c. cukrzyca związana z mukowiscydozą;
  - d. uzasadnione życzenie pacjenta.

U pacjentów z cukrzycą typu 1 i nadwagą lub otyłością korzystne jest stosowanie metforminy w modelu skojarzonym z insulinoterapią
- e) leczenie czasowe:
  - a. dekompensacja cukrzycy wywołana przemijającymi przyczynami (infekcja, uraz, korytkoterapia itp.);
  - b. zabieg chirurgiczny;
  - c. udar mózgu;
  - d. zabieg przezskórnej wewnątrznaczyniowej angioplastyki wieńcowej (ang. *percutaneous transluminal coronary angioplasty*, PTCA);
  - e. ostry zespół wieńcowy;
  - f. inne ostre schorzenia wymagające hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej.

#### 2.1.6.4 Cukrzyca typu 1 u dzieci i młodzieży

W cukrzycy typu 1 zalecanym leczeniem jest insulinoterapia. Metoda insulinoterapii powinna być dostosowana do indywidualnych potrzeb pacjenta i zaakceptowana przez chorego oraz

jego opiekunów. Metodą z wyboru jest funkcjonalna intensywna insulinoterapia prowadzona jako (PTD 2022):

- ciągły podskórny wlew insuliny za pomocą osobistej pompy insulinowej (ang. *continuous subcutaneous insulin infusion*, CSII);
- wielokrotne wstrzyknięcia insuliny z korzystaniem z igieł do wstrzykiwaczy o długości  $\leq 6$  mm.

Wskazane jest stosowanie CSII od momentu zachorowania na cukrzycę, o ile nie ma przeciwwskazań, a ta metoda terapii jest akceptowana przez pacjenta i/lub jego rodziców. Wskazane jest stosowanie funkcji kalkulatora bolusa od momentu rozpoczęcia terapii, bowiem zwiększa to stabilność glikemii i zmniejsza ryzyko hipo- i hiperglikemii. Należy pamiętać o regularnej weryfikacji modyfikowaniu ustawień kalkulatora bolusa (PTD 2022).

Wybór analogu insuliny szybko- lub ultraszybkodziałającego oraz długo- lub ultradługodziałającego należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta, uwzględniając różnice farmakologiczne pomiędzy preparatami oraz zarejestrowane wskazania (PTD 2022).

Dobowe zapotrzebowanie na insulinę charakteryzuje się dużą zmiennością. Najwyższa jest w okresie dojrzewania, ale nie powinna przekraczać 1,5 j./kg/dzień (PTD 2022).

Insulinę szybko/krótkodziałającą korzystniej jest zwykle podawać przed posiłkiem, odpowiednio: 15-20 minut i 30 minut, a analog ultraszybkodziałający 2-10 minut. przed posiłkiem. U najmłodszych dzieci, wobec braku możliwości planowania pory i wielkości posiłku, należy rozważyć rozłożenie dawki i podawanie połowy dawki przed posiłkiem i połowy w trakcie lub po posiłku, wyjątkowo podawanie całej dawki po posiłku (PTD 2022).

### 2.1.6.5 Cukrzyca typu 2 u dzieci i młodzieży

U dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 można stosować: insulinę, metforminę, agonistów receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2 (ograniczenia wiekowe zgodnie z ChPL). W przypadku nowo rozpoznanej cukrzycy oraz (PTD 2022):

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

U pacjentów dłużej chorujących przy braku dostatecznego wyrównania glikemii i braku normalizacji masy ciała pomimo stosowania meforminy i/lub insuliny rozważenie dodanie agonistów receptora GLP-1 i/lub inhibitorów SGLT-2 (PTD 2022).

### 2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnaleziono następujące wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu cukrzycy:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD 2022),

- Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA 2022),
- *American Association of Clinical Endocrinologists* i *American College of Endocrinology* (AACE i ACE 2020),
- NICE 2015 oraz aktualizacja 2022 (NICE 2022, NICE 2022 a, NICE 2022 b),
- *European Society of Cardiology* i *European Association for the Study of Diabetes* (ESC i EASD 2019),
- Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne i Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą (ADA i EASD 2019, ADA i EASD 2022),
- Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne (CDA 2020),
- Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (IDF 2017),
- Szkocka Międzyuczelniana Sieć ds. Formułowania Wytycznych (SIGN 2017, SIGN 2017 a).

### **2.1.7.1 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022)**

Aktualne zalecenia kliniczne PTD (PTD 2022), dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, obejmują zarówno terapię behawioralną (zalecenia dietetyczne, wysiłek fizyczny, zwalczanie palenia tytoniu), postępowanie psychologiczne, edukację chorego oraz terapię farmakologiczną. Leczenie cukrzycy typu 2 jest wieloczynnikowe - obejmuje obniżenie hiperglikemii, leczenie nadciśnienia, dyslipidemii, zmianę stylu życia, leczenie przeciwłótkowe itd.

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

#### **2.1.7.1.1 Cukrzyca typu 1 u dorosłych**

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

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

Chorzy z cukrzycą typu 1 bezwzględnie wymagają leczenia insuliną. Nawet w okresie remisji choroby insulinoterapia powinna być utrzymywana.

Zalecanym modelem leczenia jest intensywna insulinoterapia przy zastosowaniu wielokrotnych, podskórnych dawek insuliny lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny prowadzonego za pomocą osobistej pompy insulinowej (ang. *continuous subcutaneous insulin infusion*, CSII). Warunkiem skutecznego leczenia jest prawidłowo prowadzona

edukacja, dzięki której chory jest w stanie samodzielnie modyfikować dawkę insuliny na podstawie systematycznie prowadzonej samokontroli stężenia glukozy we krwi z użyciem glukometru lub innych urządzeń zarejestrowanych do tego celu. **U chorych na cukrzycę typu 1 preferowane jest stosowanie analogów insuliny ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii i większy komfort życia.**

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

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

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

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

#### **2.1.7.1.2 Cukrzyca typu 2 u dorosłych**

Leczenie cukrzycy typu 2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia. Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna, tzn. nie jest osiągnięta docelowa dla danego pacjenta wartość HbA<sub>1c</sub>, należy przejść po 3-6 miesiącach do kolejnego etapu. Postępowanie farmakologiczne składa się z kilku etapów.

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

##### **Etap I - monoterapia:**

- modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30-45 min/d.), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą;
- aby zminimalizować ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych metforminy, głównie dotyczących dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, należy jej stosowanie rozpoczynać od małych dawek, następnie stopniowo je zwiększając do maksymalnej tolerowanej dawki;

- w przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2) lub pochodnych sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty GLP-1) lub agonisty PPAR- $\gamma$  (pioglitazonu); w takiej sytuacji leki inkretynowe i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, licznymi czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek, nasiloną otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, a agonisty PPAR- $\gamma$  nie należy stosować u osób z niewydolnością serca (ang. *heart failure*, HF);
- skuteczność terapeutyczną wdrożonego leczenia doustnego można ocenić dopiero po kilku tygodniach jej stosowania;
- w uzasadnionych przypadkach, tj. udokumentowana miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa, skurczowa niewydolność serca, przewlekła choroba nerek lub współistnienie wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, należy rozważyć decyzję o inicjacji terapii skojarzonej w świeżo rozpoznanej cukrzycy. W takim przypadku należy oprócz metforminy zastosować leki zmniejszające ryzyko progresji wymienionych schorzeń - flozyny lub agonistów receptora GLP-1. Terapię skojarzoną w świeżo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy też rozważyć w nasilonej hiperglikemii.

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

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

Wybór leku na tym poziomie powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące, w pierwszym rzędzie zdiagnozowaną chorobę układu sercowo-naczyniowego oraz przewlekłą chorobę nerek, a także współistnienie otyłości, ryzyko hipoglikemii oraz możliwości finansowe pacjenta.

U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, skurczową niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko rozwoju tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. Efekt ten wykazano w przypadku niektórych inhibitorów SGLT2 i niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i skurczową niewydolnością serca należy preferować wybór flozyn, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania, powinno się stosować agonistów receptora GLP-1. U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważać obie grupy leków, zaś w przypadku licznych czynników ryzyka w pierwszej kolejności agonistów receptora GLP-1.

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

**Etap III - intensyfikacja insulinoterapii:**

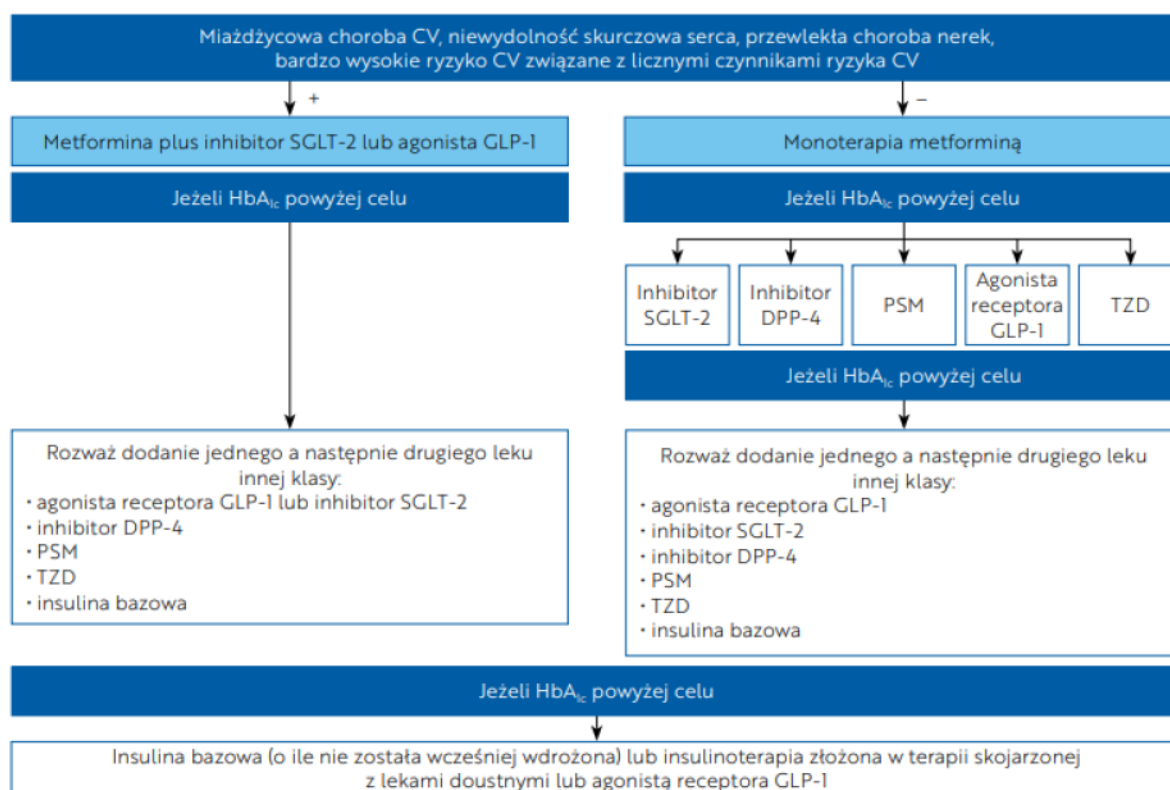
- modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta [przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający) z kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze lub otyłości];
- modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych (gliptyny, pioglitazonu, flozyny) lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadmiernej masie ciała.

**Etap IV - uproszczenie modelu leczenia przeciwhyperglikemicznego (simplifikacja):**

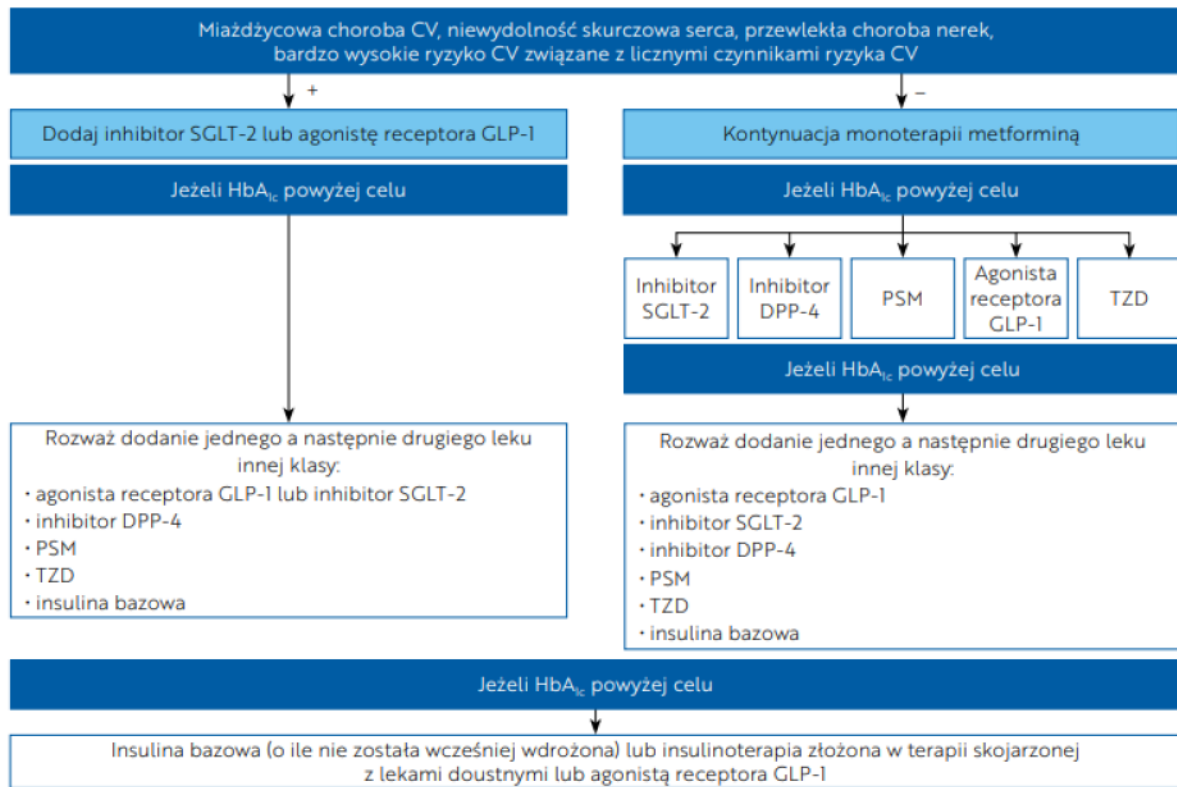
- wielu pacjentów z cukrzycą typu 2 wymaga zmniejszenia złożoności i obciążeń związanych z leczeniem, w szczególności terapii insuliną oraz rozważenie liberalizacji celu glikemicznego; dotyczy to na przykład pacjentów z dużym ryzykiem hipoglikemii, zaburzeniami poznawczymi, nie przestrzegających zaleceń lekarskich, krótkim oczekiwanym czasem przeżycia lub negatywnym wpływem złożonego schematu leczenia na jakość życia;
- zmniejszenie liczby wstrzyknięć insuliny i jej stosowanej dawki przez indywidualnie dobrane skojarzenie z lekami przeciwhyperglikemicznymi nieinsulinowymi stanowi narzędzie w tego rodzaju postępowaniu.



Rys. 8. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio nieleczonych farmakologicznie (PTD 2022).

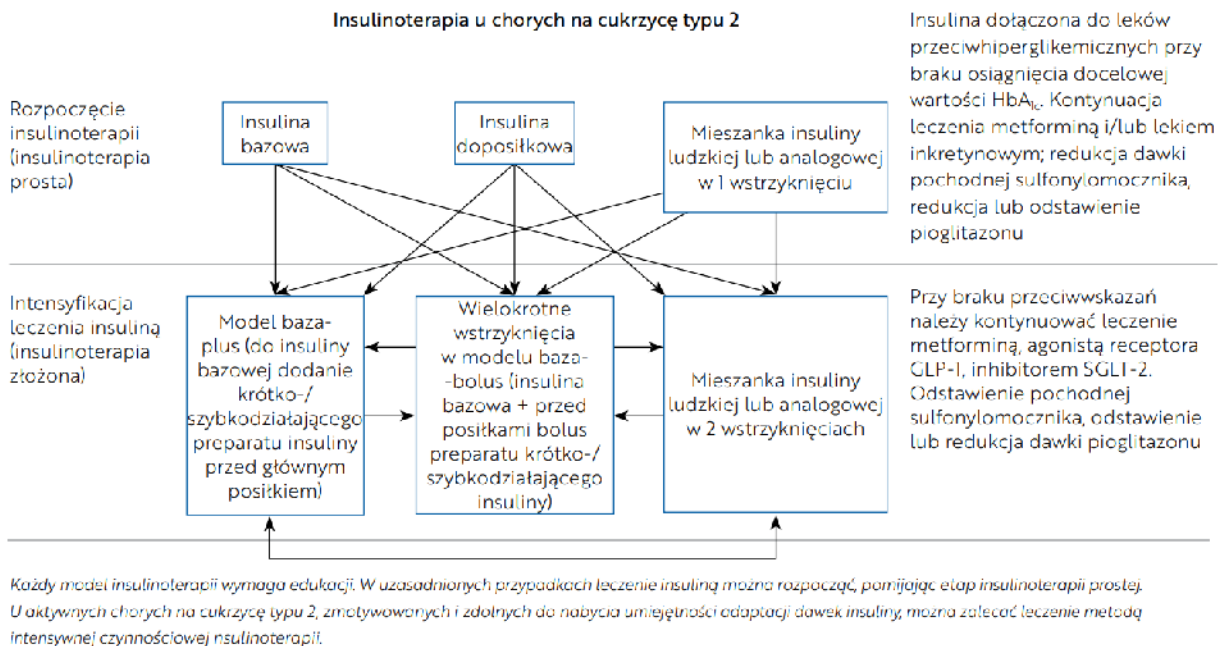


Rys. 9. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio leczonych metforminą (PTD 2022).



CV -układ sercowo-naczyniowy; PSM - pochodne sulfonilomocznika

Rys. 10. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2. Modele rozpoczęcia i intensyfikacji insulinoaterapii (PTD 2022).



Każdy model insulinoaterapii wymaga edukacji. W uzasadnionych przypadkach leczenie insuliną można rozpocząć, pomijając etap insulinoaterapii prostej. U aktywnych chorych na cukrzycę typu 2, zmotywowanych i zdolnych do nabycia umiejętności adaptacji dawek insuliny, można zalecać leczenie metodą intensywniej czynnościowej insulinoaterapii.

### 2.1.7.1.3 Cukrzyca u dzieci i młodzieży

Cele leczenia cukrzycy u dzieci i młodzieży obejmują przede wszystkim prewencja ostrych i przewlekłych powikłań, ale również uzyskanie i utrzymanie prawidłowego harmonijnego rozwoju fizycznego: wzrostu i masy ciała oraz jego składu (wartości centylowe), a także przebiegu okresu dojrzewania, odpowiedniego do wieku i płci, przy jednoczesnym zapewnieniu komfortu życia dziecka i jego rodziny. Należy dążyć do osiągnięcia następujących celów, wiązanych dla redukcji ryzyka powikłań naczyniowych: wartości HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5% przy stabilnej glikemii i utrzymaniu dobrej jakości życia, TIR >70%, stężenia: cholesterolu całkowitego <170 mg/dl (<4,4 mmol/l), cholesterolu LDL <100 mg/dl (<2,6 mmol/l), trójglicerydy <100mg/dl (<1,1 mmol/l), wartości ciśnienia tętniczego <90. centyla odpowiednio do wieku i płci oraz wzrostu (od 16. roku życia <130/85 mm Hg), BMI <85. centyla dla wieku i płci, aktywności fizycznej o minimum umiarkowanej intensywności >1 godziny dziennie, spoczynkowej aktywności dziennej <2 godzin, niepalenia tytoniu.

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

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

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

#### Farmakoterapia w cukrzycy typu 1

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

- ciągły podskórny wlew insuliny za pomocą osobistej pompy insulinowej (CSII);
- wielokrotne wstrzyknięcia insuliny z korzystaniem z igieł do wstrzykiwaczy o długości ≤6 mm.

Wskazane jest stosowanie CSII od momentu zachorowania na cukrzycę, o ile nie ma przeciwwskazań, a ta metoda terapii jest akceptowana przez pacjenta i/lub jego rodziców. Wskazane jest stosowanie funkcji kalkulatora bolusa od momentu rozpoczęcia terapii, bowiem zwiększa to stabilność glikemii i zmniejsza ryzyko hipo- i hiperglikemii. Należy pamiętać o regularnej weryfikacji modyfikowaniu ustawień kalkulatora bolusa.

Wybór analogu insuliny szybko- lub ultraszybkodziałającego i długo- lub ultra-długodziałającego należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta, uwzględniając różnice farmakologiczne pomiędzy preparatami oraz zarejestrowane wskazania.

### Farmakoterapia w cukrzycy typu 2

U dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 można stosować: insulinę, metforminę, agonistów receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2 (ograniczenia wiekowe zgodnie z ChPL). W przypadku nowo rozpoznanej cukrzycy i:

- braku objawów choroby, HbA<sub>1c</sub> <9% i braku kwasicy farmakoterapię u dzieci można rozpocząć od podania metforminy;
- występowania objawów choroby i/lub HbA<sub>1c</sub> ≥9% i braku kwasicy leczenie rozpoczyna się od podania metforminy i bazowej insuliny;
- występowania kwasicy ketonowej - początkowe leczenie jak w cukrzycy typu 1.

## **2.1.7.2 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA 2022)**

### **2.1.7.2.1.1 Cukrzyca typu 1 u dorosłych**

Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *American Diabetes Association*, ADA) dotyczące farmakologicznego i ogólnego leczenia cukrzycy typu 1 z 2022 roku przedstawiono poniżej:

- u większości chorych należy stosować wielokrotne codzienne iniekcje insuliny doposiłkowej i bazowej lub ciągłe podskórne wlewy insuliny (siła zalecenia A);
- u większości chorych, w celu zredukowania ryzyka hipoglikemii, zalecane jest stosowanie krótkodziałających analogów insuliny (siła zalecenia A);
- rekomendowane jest zapewnienie odpowiedniej edukacji chorego w zakresie umiejętności dopasowywania dawki insuliny doposiłkowej do ilości spożywanych węglowodanów, tłuszczu i białek oraz przewidywanej aktywności fizycznej (siła zalecenia B).

### **2.1.7.2.2 Cukrzyca typu 2 u dorosłych**

Rekomendacje ADA z 2022 r. dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 u dorosłych:

- wybór terapii pierwszego rzutu jest uzależniony od chorób współistniejących, a także potrzeb pacjenta. Generalnie leczenie pierwszego rzutu powinno obejmować metforminę i poważną modyfikację stylu życia (siła zalecenia A);
- w niektórych przypadkach chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, niewydolności serca i/lub przewlekłej choroby nerek, możliwe jest zastosowanie w terapii pierwszej rzutu innych leków (różnych od metforminy) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z metforminą (analogów GLP-1, inhibitorów SGLT-2) w zależności od potrzeb (siła zalecenia A);

- terapia metforminą powinna być kontynuowana tak długo jak jest tolerowana i nie jest przeciwwskazana. Inne leki, w tym insulina, powinny być dołączone do metforminy (siła zalecenia A);
- wczesne rozpoczęcie terapii skojarzonej można rozważyć u niektórych chorych na początku leczenia w celu wydłużenia czasu do niepowodzenia leczenia (siła zalecenia A);
- wczesne rozpoczęcie leczenia insuliną należy rozważyć, jeśli istnieją dowody na utrzymujący się katabolizm (utrata wagi), jeśli występują objawy hiperglikemii lub jeśli poziom A1c (>10%) lub poziomy glukozy we krwi ( $\geq 300$  mg/dl ) są bardzo wysokie (siła zalecenia E);
- wybór sposobu leczenia (stosowanych leków) powinien być ustalony indywidualnie, przy uwzględnieniu współistniejących chorób sercowo-naczyniowych, skuteczności, ryzyka wystąpienia hipoglikemii, wpływu na masę ciała, kosztów, ryzyka efektów ubocznych i preferencji pacjenta (siła zaleceń E);
- u pacjentów z cukrzycą typu 2 ze stwierdzoną miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub wskaźnikami wysokiego ryzyka, stwierdzoną chorobą nerek lub niewydolnością serca, zaleca jest stosowanie inhibitorów SGLT-2 lub agonistów receptora GLP-1, z potwierdzonym pozytywnym wpływem w przypadku występowania chorób sercowo-naczyniowych, jako część schematu obniżania poziomu glukozy niezależnie od A1c i biorąc pod uwagę czynniki specyficzne dla pacjenta (siła zalecenia A);
- u chorych z cukrzycą typu 2, zalecane jest stosowanie agonistów receptora GLP-1, a nie insuliny, jeśli jest to możliwe (siła zalecenia A);
- jeśli stosowana jest insulina, terapia skojarzona z analogiem GLP-1 jest terapią zalecaną w celu osiągnięcia większej skuteczności i dłuższego czasu trwania efektów leczenia (siła zalecenia A);
- nie należy opóźniać intensyfikacji leczenia u chorych z cukrzycą typu 2, którzy nie osiągają celów leczenia (siła zalecenia A);
- schematy leczenia powinny być poddawane regularnej ocenie (co 3-6 miesięcy) i być dostosowywane w razie potrzeby, aby uwzględnić określone czynniki wpływające na wybór leczenia (siła zalecenia E).

### **Cukrzyca typu 1 u dzieci i młodzieży**

- Indywidualizowane żywienie medyczne jest zalecane u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 jako podstawowy element ogólnego planu leczenia (klasa zalecenia A).
- Kluczem do osiągnięcia optymalnej kontroli glikemii jest monitorowanie spożycia węglowodanów, w postaci liczenia węglowodanów lub oszacowaniach opartych na doświadczeniu (klasa zalecenia B).
- Ćwiczenia są zalecane dla wszystkich młodych chorych z cukrzycą typu 1 (klasa zalecenia C).

- Wszyscy chorzy powinni kontrolować glikemię kilka razy dziennie, w tym przed posiłkiem, przed snem i dla bezpieczeństwa w określonych sytuacjach, takich jak ćwiczenia fizyczne lub kierowanie pojazdami (klasa zalecenia B).
- U wszystkich chorych należy rozważyć ciągłe monitorowanie glikemii (CGM) w czasie rzeczywistym jako dodatkowe narzędzie pomagające poprawić kontrolę glikemii. Korzyści CGM korelują z przestrzeganiem zaleceń ciągłego użytkowania urządzenia (klasa zalecenia B).
- należy rozważyć systemy automatycznego podawania insuliny (klasa zalecenia B);
- należy rozważyć stosowanie pomp insulinowych (klasa zalecenia A).

### **Cukrzyca typu 2 u dzieci i młodzieży**

- dzieci i młodzież z cukrzycą typu 2 i ich rodziny powinny otrzymać kompleksową edukację w zakresie opieki oraz wsparcie odpowiednie dla młodych chorych z cukrzycą typu 2 (klasa zalecenia B);
- dzieciom i młodzieży z nadwagą/otyłością i cukrzycą typu 2 oraz ich rodzinom należy zapewnić odpowiednie kompleksowe programy pomagające w zmianie stylu życia zintegrowane z postępowaniem w cukrzycy w celu osiągnięcia 7-10% redukcji wagi (klasa zalecenia C);
- dzieci i młodzież ze stanem przedcukrzycowym (jak wszystkie dzieci) należy zachęcać do co najmniej 60 minutowej, codziennej aktywności fizycznej o średniej lub dużej intensywności co najmniej 3 razy w tygodniu oraz do ograniczenia siedzącego trybu życia (klasa zalecenia C);
- odżywianie u dzieci i młodzieży ze stanem przedcukrzycowym (jak i innych dzieci) powinno opierać się na zdrowych nawykach żywieniowych: spożywaniu składników odżywczych, wysokiej jakości żywności oraz ograniczeniu spożywania żywności kalorycznej, ubogiej w składniki odżywcze, w szczególności napojów z dodatkiem cukru (klasa zalecenia B);
- oprócz modyfikacji stylu życia leczenie farmakologiczne należy wprowadzić u chorych z cukrzycą typu 2 w momencie diagnozy (klasa zalecenia A);
- u przypadkowo zdiagnozowanych lub stabilnych metabolicznie ( $A1C < 8,5\%$  i brak objawów) chorych metformina jest pierwszym lekiem z wyboru, jeśli funkcja nerek jest prawidłowa (klasa zalecenia A)u
- chorzy z wyraźną hiperglikemią (poziom glukozy we krwi  $> 250$  mg/dl,  $A1C \geq 8,5\%$ ) bez kwasicy w momencie diagnozy, ale z objawami (wielomocz, polidypsja, nokturia i/lub utrata wagi) powinni być początkowo leczeni insuliną bazową z włączeniem i podwyższaniem dawki metforminy (klasa zalecenia B)u
- u chorych z ketozą/kwasicą ketonową należy jak najszybciej rozpocząć leczenie podskórne lub dożylnie insuliną w celu szybkiego skorygowania hiperglikemii i zaburzeń metabolicznych. Po skorygowaniu kwasicy należy rozpocząć leczenie metforminą i kontynuować leczenie insuliną (klasa zalecenia A);

- w przypadku nieosiągnięcia celów glikemicznych podczas stosowania metforminy (z lub bez insuliny) należy rozważyć terapię agonistą receptora GLP-1 u dzieci w wieku  $\geq 10$  lat, jeśli w wywiadzie chorobowym lub rodzinnym nie występuje rdzeniasty rak tarczycy lub mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 2 (klasa zalecenia A);
- u chorych leczonych metforminą, agonistą receptora GLP-1 i insuliną bazową, którzy nie osiągają docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub> należy zastosować wielokrotne codzienne wstrzyknięcia insuliny bazowej i insuliny bolus przed posiłkami bądź pompę insulinową (klasa zalecenia E).
- U chorych leczonych początkowo insuliną i metforminą, którzy osiągają cele glikemiczne (własne pomiary stężenia/monitorowanie glukozy we krwi) można zmniejszyć dawkę insuliny o 10%-30% co kilka dni (klasa zalecenia B).

### **2.1.7.3 Wytyczne *American Association of Clinical Endocrinologists* i *American College of Endocrinology* (AACE /ACE 2020)**

Poniżej przedstawiono wytyczne *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) i *American College of Endocrinology* (ACE) z 2020 r. dotyczące postępowania farmakologicznego w cukrzycy typu 2.

Wybór terapii w leczeniu cukrzycy powinien zostać dokonany indywidualnie na podstawie charakterystyki pacjenta i leku. Cechy leku wpływające na jego wybór obejmują: początkowy poziom HbA<sub>1c</sub>, czas trwania cukrzycy typu 2, obecność otyłości lub nadwagi. Inne czynniki to: efektywność antyhiperglikemiczna, mechanizm działania, ryzyko indukowania hipoglikemii, ryzyko wzrostu masy ciała i inne działania niepożądane, tolerancja na lek, łatwość użycia, koszty, bezpieczeństwo i redukcja ryzyka sercowego, ryzyka związanego z niewydolnością nerek i chorobami wątroby.

Wybór terapii zależy również od indywidualnego stanu serca, naczyń mózgowych i nerek pacjenta. Terapia skojarzona powinna uwzględniać leki o uzupełniających się mechanizmach działania.

U chorych z cukrzycą typu 2, osiągnięcie docelowego poziomu glukozy i HbA<sub>1c</sub> wymaga precyzyjnego podejścia równoważącego wiek, choroby współistniejące, ryzyko hipoglikemii i wiele innych czynników.

Postępowanie w cukrzycy typu 2:

- etap I (chorzy z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 i łagodną hiperglikemią, HbA<sub>1c</sub> <7,5%): zmiana stylu życia + leki przeciwhiperglikemiczne w monoterapii (preferowana terapia metforminą). Agoniści receptora GLP-1 i inhibitory SGLT-2 z dowiedzionym korzystnym wpływem na miażdżycową chorobę układu sercowo-naczyniowego i/lub przewlekłą niewydolnością nerek stanowią terapie preferowane u pacjentów, u których współwystępują te schorzenia. Innymi alternatywnymi do metforminy lekami są: inhibitory DPP-4, tiazolidynodion. Inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy, pochodne sulfonylomocznika i glinidy mogą być stosowane jako monoterapia u wybranych pacjentów. U pacjentów, którzy nie osiągnęli docelowego poziomu

glikemii po terapii metforminą, należy kontynuować terapię w skojarzeniu z innymi lekami, w tym z insuliną.

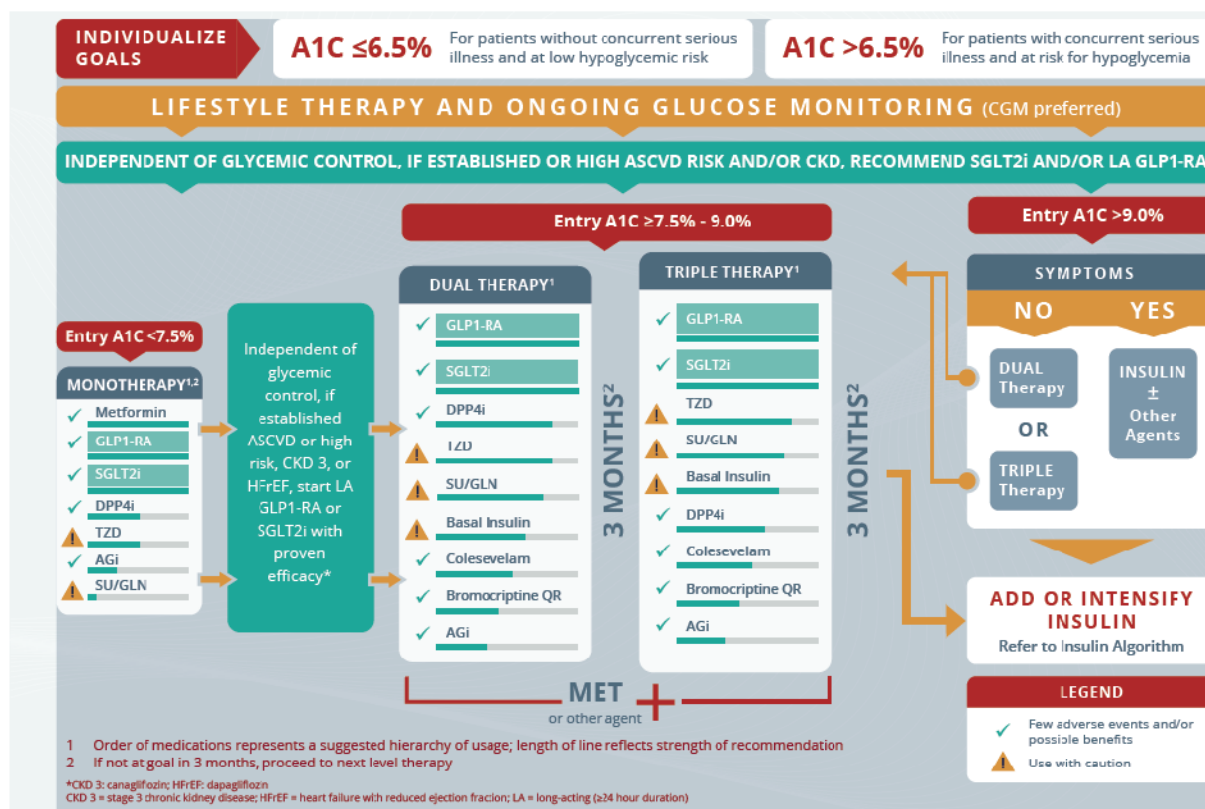
- etap II ( $HbA_{1c} \geq 7,5\%$ - $9,0\%$  lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. monoterapii): zmiana stylu życia + metformina lub inny lek z etapu I + jeden z następujących leków: agonista GLP-1, inhibitor SGLT-2, inhibitor DPP-4, tiazolidynodion, pochodna sulfonilomocznika/glinidy (zalecana ostrożność). Dostępna jest również terapia skojarzona GLP-1 z insuliną bazową. Chorzy, którzy nie przyjmowali wcześniej żadnych leków przeciwhiperglykemicznych powinni rozpocząć terapię od metforminy, innego leku i zmiany stylu życia. U chorych z nietolerancją metforminy należy rozważyć podanie dwóch leków z innych klas o uzupełniającym mechanizmie działania.
- etap III ( $HbA_{1c} \geq 7,5\%$  lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii podwójnej): zmiana stylu życia + metformina lub inny lek z etapu I + lek z etapu II + jeden z leków wymienionych powyżej;
- etap IV ( $HbA_{1c} > 9,0\%$ ; nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii trójlekowej): należy dołączyć lub zintensyfikować insulinoterapię. W przypadku chorych objawowych (wielomocz, polidypsja, polifagia) największą korzyść przyniesie dodanie insuliny. Natomiast w przypadku chorych bez znacznych objawów można rozpocząć terapię od maksymalnych dawek terapii dwu- lub trójlekowych;

Jeśli wyjściowy poziom  $HbA_{1c} > 8,0\%$  i cukrzyca występuje u pacjenta od wielu lat szansa na osiągnięcie celów terapeutycznych przy zastosowaniu 3 leków jest niższa. Niemniej podanie agonisty receptora GLP-1 jako trzeciego leku może być skuteczne.

Gdy leczenie insuliną staje się konieczne, należy rozpocząć terapię od insuliny bazowej w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami.



Rys. 11. Algorytm postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2 wg wytycznych AACE/ACE z 2020 r. (AACE/ACE 2020).



## 2.1.7.4 Wytyczne NICE 2022

Poniżej przedstawiono najnowsze wytyczne Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) z 2015 roku zaktualizowane w 2022 r., uzupełnienie o aktualne ścieżki terapeutyczne wg NICE.

### 2.1.7.4.1 Cukrzyca typu 1 u dorosłych

- Należy opracować indywidualny plan, uwzględniający edukację dotyczącą m.in.: cukrzycy (w tym także diety), terapii insuliną, monitorowania poziomu glukozy, unikania hipoglikemii, możliwości wystąpienia powikłań i sposobów radzenia sobie z nimi, a także konsultacje ze specjalistami z zakresu leczenia cukrzycy;
- zalecane jest wdrożenie odpowiednio dopasowanej diety;
- w leczeniu farmakologicznym rekomendowane jest codzienne stosowanie insuliny w postaci bolusu;
- zalecane jest stosowanie insuliny detemir 2 razy dziennie jako insuliny bazowej;
- można rozważyć stosowanie 1 z poniższych jako opcji alternatywnej w stosunku do insuliny bazowej (tj. insuliny detemir podawanej 2 razy dziennie):
  - insulina glargine raz dziennie (100 j./ml);

- insulina degludec raz dziennie (100 j./ml) - jeśli istnieje ryzyko występowania nocnych hipoglikemii;
- ultraszybkodziałająca insulina jak degludec (100 j./ml) u chorych, którzy potrzebują pomocy opiekuna w podawaniu zastrzyków.

#### 2.1.7.4.2 Cukrzyca typu 2 u dorosłych

Zalecenia farmakologiczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 wg NICE 2022:

- w przypadku braku kontroli poziomu glukozy poprzez modyfikację stylu życia leczenie metforminą:
  - jeżeli metformina jest przeciwwskazana albo nie jest tolerowana można rozważyć leczenie: inhibitorem DPP-4, pioglitazonem, sulfonilomocznikiem lub inhibitorem SGLT2 (u szczegółowo zdefiniowanej grupy chorych);
- pierwsza intensyfikacja (tj. terapia podwójna) - w przypadku braku kontroli poziomu glukozy (próg HbA1c ustalany indywidualnie) rozważyć terapię podwójną, tj. dodanie do metforminy: inhibitora DPP-4, pioglitazonu, sulfonilomocznika lub SGLT-2 (tylko u konkretnych chorych);
- druga intensyfikacja (tj. terapia potrójna) - w przypadku braku kontroli poziomu glukozy (próg HbA1c ustalany indywidualnie) przy zastosowaniu terapii złożonej z metforminy i innego leku przeciwhiperglykemicznego należy rozważyć:
  - terapię potrójną - dodanie inhibitora DPP-4, pioglitazonu, lub sulfonilomocznika bądź inhibitora SGLT2 (tylko u konkretnych chorych);
  - terapię insuliną;
- jeżeli terapia potrójna nie jest skuteczna (metformina i 2 inne leki doustne), nie jest tolerowana albo jest przeciwwskazana, rozważyć zamianę jednego z leków na agonistę GLP-1:
  - u chorych z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> i określonymi problemami medycznymi i psychologicznymi związanymi z otyłością;
  - u chorych z BMI  $< 35$  kg/m<sup>2</sup>, dla których insulinoterapia powodowałaby znaczące implikacje w pracy zawodowej lub utrata masy ciała związana byłaby z korzyściami w odniesieniu do innych istotnych chorób współistniejących związanych z otyłością;
  - kontynuację terapii agonistami GLP-1 należy rozważyć jedynie, jeżeli chory z cukrzycą typu 2 wykazuje korzystną odpowiedź metaboliczną (zmniejszenie o co najmniej 11 mmol/mol [1,0%] HbA1c i zmniejszenie masy ciała o co najmniej 3% początkowej masy ciała w ciągu 6 miesięcy);
  - u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, jeśli metformina jest przeciwwskazana albo nie jest tolerowana, a podwójna terapia 2 lekami doustnymi nie zapewnia kontroli glikemii poniżej ustalonego progu, należy rozważyć zastosowanie insuliny;
  - u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 należy stosować leki z grupy agonistów receptora GLP-1 jedynie w skojarzeniu z insuliną (opieka specjalistyczna, ciągłe wsparcie wielodyscyplinarnego zespołu);
- insulinoterapia:

- w przypadku rozpoczęcia terapii insuliną należy kontynuować terapię metforminą (u chorych bez przeciwwskazań lub braku tolerancji);
- insulinoterapię można rozpocząć od:
  - insuliny NPH podawanej raz lub dwa razy dziennie w zależności od potrzeby,
  - alternatywnie od insuliny NPH i insuliny krótkodziałającej (przy HbA1c  $\geq 9,0\%$ ) podawanych oddzielnie lub jako wstępnie zmieszane preparaty (dwufazowe) insuliny ludzkiej,
  - alternatywnie z wykorzystaniem długodziałających analogów insuliny (detemir, glargine), jeżeli:
    - chory potrzebuje pomocy ze strony opiekuna lub służby zdrowia przy wstrzykiwaniu insuliny - wykorzystanie długodziałających analogów insuliny (detemir, glargine) zredukuje częstość wstrzyknięć z dwóch do jednego na dobę,
    - tryb życia chorego jest ograniczony przez nawracające objawowe epizody hipoglikemii,
    - chory w przeciwnym przypadku wymagałby insuliny NPH dwa razy dziennie w połączeniu z doustnymi lekami obniżającymi poziom cukru,
- zalecane jest rozważenie stosowania wstępnie zmieszanych preparatów zawierających szybko działające analogi insuliny raczej niż wstępnie zmieszanych preparatów zawierających preparaty krótkodziałającej insuliny ludzkiej, jeżeli:
  - chory preferuje zastrzyki bezpośrednio przed posiłkiem,
  - hipoglikemia jest problemem,
  - poziom glukozy we krwi wzrasta znacznie po posiłkach,
- zalecane jest rozważenie zmiany insuliny NPH na długodziałające analogi insuliny (detemir, glargine) u osób:
  - które nie osiągnęły docelowej wartości HbA1c ze względu na znaczącą hipoglikemię,
  - które doświadczają znaczącej hipoglikemii w trakcie terapii insuliną NPH bez względu na poziom HbA1c,
  - które nie mogą stosować urządzeń potrzebnych do wstrzyknięcia insuliny NPH, ale które mogą samodzielnie wstrzyknąć sobie insulinę w sposób bezpieczny i dokładny w przypadku zmiany na terapię długodziałającymi analogami insuliny,
  - które wymagają pomocy ze strony opiekuna lub służby zdrowia przy wstrzykiwaniu insuliny, i u których zmiana na terapię długodziałającymi analogami insuliny spowoduje redukcję dziennej liczby zastrzyków.

#### **2.1.7.4.3 Cukrzyca u dzieci i młodzieży**

##### **Cukrzyca typu 1**

Terapia insuliną u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1:

---

- Pomimo, że schemat leczenia powinien być indywidualnie dostosowany do potrzeb pacjenta, istnieją 3 podstawowe schematy podawania insuliny;
- przed wyborem schematu insulinoterapii należy wziąć pod uwagę sytuację osobistą i rodzinną dziecka lub młodego chorego oraz omówić z nimi i ich rodzicami lub opiekunami ich preferencje dotyczące terapii;
- od momentu diagnozy należy podawać chorym codziennie wielokrotne wstrzyknięcia insuliny w schemacie *basal-bolus*. Jeśli schemat ten nie jest odpowiedni należy rozważyć ciągły podskórny wlew insuliny (CSII lub pompa insulinowa).
- Należy zachęcić dzieci i młodzież oraz członków ich rodziny lub opiekunów do odpowiedniego dostosowywania dawki insuliny po każdym oznaczeniu stężenia glukozy we krwi podczas stosowania schematu wielokrotnych codziennych wstrzyknięć insuliny.

Leki doustne u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1:

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

### **Cukrzyca typu 2**

- Standardowe leczenie farmakologiczne dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 od momentu diagnozy obejmuje zastosowanie metforminy o standardowym uwalnianiu;
- istotną rolę odgrywa edukacja w zakresie konieczności monitorowania m.in. poziomu HbA1c, dopasowania odpowiedniej diety, aktywności fizycznej, a także możliwości wystąpienia powikłań i sposobów zapobiegania.
- szczególnie istotna w leczeniu cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży jest edukacja, przygotowanie programu leczenia czy unikanie palenia. Zalecane są również szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom (u chorych z cukrzycą wymagających podania insuliny lub doustnych leków hiperglikemicznych).

### **2.1.7.5 Wytyczne *European Society of Cardiology* i *European Association for the Study of Diabetes* (ESC i EASD 2019)**

Poniżej przedstawiono rekomendacje *European Society of Cardiology* (ESC) i *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) na temat leczenia cukrzycy z 2019 r.

Zalecenia dotyczące leczenia obniżającego stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą:

- inhibitory SGLT2:
  - Empagliflozyna, kanagliflozyna lub dapagliflozyna zalecane są u chorych z cukrzycą typu 2 i chorobami układu krążenia, lub z bardzo wysokim/wysokim

ryzykiem sercowo-naczyniowym w celu zmniejszenia zdarzeń sercowo-naczyniowych (klasa zalecenia I, poziom dowodów A);

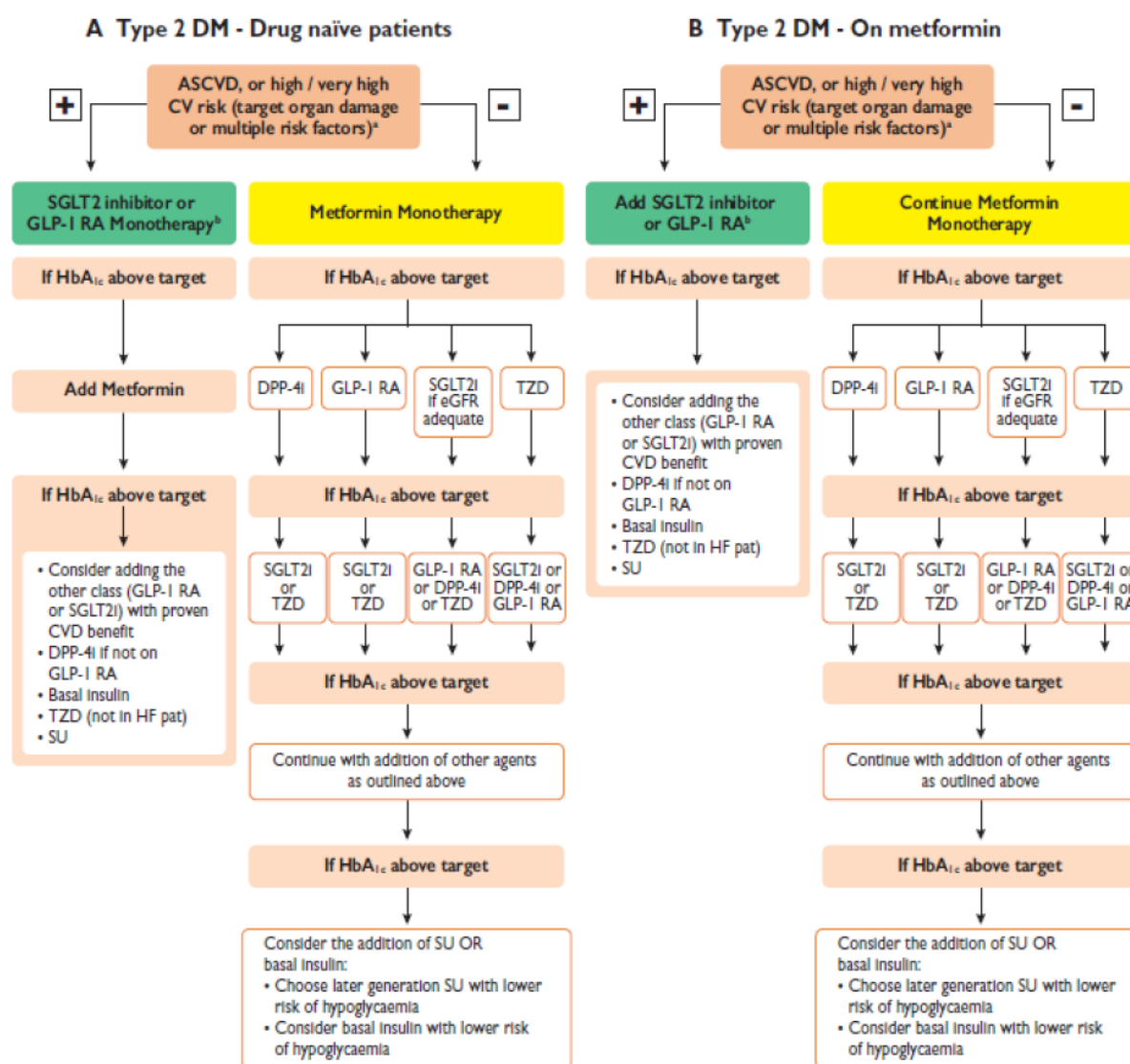
- Empagliflozyna zalecana jest u chorych z cukrzycą typu 2 i chorobami układu krążenia (ang. *cardiovascular disease*, CVD) w celu zmniejszenia ryzyka zgonu (klasa zalecenia I, poziom dowodów B);
- **agoniści receptora GLP-1:**
  - Liraglutyd, semaglutyd lub dulaglutyd zalecane są u chorych z cukrzycą typu 2 i chorobami układu krążenia, lub z bardzo wysokim/wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w celu zmniejszenia zdarzeń sercowo-naczyniowych (klasa zalecenia I, poziom dowodów A);
  - Liraglutyd zalecany jest u chorych z cukrzycą typu 2 i chorobami układu krążenia lub z bardzo wysokim/wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w celu zmniejszenia ryzyka zgonu (klasa zalecenia I, poziom dowodów B);
- **biguanidy:**
  - Metforminę należy rozważyć u pacjentów z nadwagą w cukrzycy typu 2 bez chorób układu krążenia i ze średnim ryzykiem sercowo-naczyniowym (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów C).
- **insulina:**
  - U chorych z ostrym zespołem wieńcowym ze znaczącą hiperglikemią (>10 mmol / L lub > 180 mg / dL) należy rozważyć kontrolę glikemii opartą na insulinie, a cel dostosować do chorób współistniejących (klasa zalecenia II a, poziom dowodów C);
- **tiazolidynodiony:**
  - Tiazolidynodiony nie są zalecane u chorych z niewydolnością serca (klasa zalecenia III, poziom dowodów A);
- **inhibitory DPP4:**
  - Saksagliptyna nie jest zalecana u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem niewydolności serca (klasa zalecenia III, poziom dowodów A).

Zalecenia dotyczące leczenia chorych z cukrzycą w celu zmniejszenia ryzyka niewydolności serca:

- Inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, kanagliflozyna i dapagliflozyna) są zalecane w celu obniżenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca u chorych z cukrzycą (klasa zalecenia I, poziom dowodów A).
- Metforminę należy rozważyć w leczeniu cukrzycy u pacjentów z niewydolnością serca, jeśli szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, ang. *estimated glomerular filtration rate*) jest stabilny i > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów C).

- Agoniści receptora GLP-1 (liksysenatyd, liraglutyd, semaglutyd, eksenatyd i dulaglutyd) mają neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca i można je rozważyć w leczeniu cukrzycy u chorych z niewydolnością serca (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów A).
- Inhibitory DPP4 - sitagliptyna i linagliptyna - mają neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca i można je rozważyć w leczeniu cukrzycy u chorych z niewydolnością serca (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów B).
- Insulinę można rozważyć u chorych z zaawansowaną skurczową niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF) (klasa zalecenia II b, poziom dowodów C).
- Tiazolidynodiony (pioglitazon i rozyglitazon) są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niewydolności serca u chorych z cukrzycą i nie są zalecane w leczeniu cukrzycy u chorych z wysokim ryzykiem niewydolności serca (lub z wcześniejszą niewydolnością serca) (klasa zalecenia III, poziom dowodów A).
- Inhibitor DPP4 - saksagliptyna - wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca i nie jest zalecany w leczeniu cukrzycy u chorych z wysokim ryzykiem niewydolności serca (lub z wcześniejszą niewydolnością serca) (klasa zalecenia III, poziom dowodów B).

Rys. 12. Algorytm leczenia chorych z cukrzycą typu 2.



### 2.1.7.6 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (ADA i EASD 2019, ADA i EASD 2022)

Poniżej przedstawiono zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *the American Diabetes Association*, ADA) i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (ang. *the European Association for the Study of Diabetes*, EASD) dotyczące farmakoterapii w cukrzycy typu 2 z 2018 r. oraz ich aktualizacje z 2019 i 2022 r. (ADA i EASD 2019, ADA i EASD 2022).

#### Rekomendacje ogólne

- Metformina jest preferowanym początkowym lekiem obniżającym stężenie glukozy dla większości osób z cukrzycą typu 2;

- Zalecane jest stopniowe dodawanie leków zmniejszających stężenie glukozy do terapii początkowej (tj. metformina);
- Wybór leków dodawanych do metforminy zależy od preferencji pacjenta i cech klinicznych. Ważne cechy kliniczne obejmują obecność stwierdzonej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej lub innych chorób współistniejących: niewydolności serca lub przewlekłej choroby nerek, ryzyka specyficznych działań niepożądanych leków, w szczególności hipoglikemii i przyrostu masy ciała, ale również bezpieczeństwo, tolerancję i koszty;
- Intensyfikacja leczenia poza terapią podwójną w celu utrzymania docelowych wartości glikemii wymaga rozważenia wpływu efektów ubocznych leków na choroby współistniejące, jak również obciążenia związanego z leczeniem i kosztami;
- U pacjentów, którzy potrzebują większego obniżenia stężenia glukozy za pomocą przyjmowanego we wstrzyknięciach leku, lepszym wyborem są analogi receptora GLP-1 niż insulina. Stosowanie insuliny zaleca się u pacjentów z ekstremalną i objawową hiperglikemią;
- U pacjentów, którzy nie są w stanie utrzymać docelowych wartości glikemii podczas terapii insuliną bazową w połączeniu z lekami doustnymi, można zintensyfikować leczenie za pomocą agonistów receptora GLP-1, inhibitorów SGLT2 lub insuliny poposiłkowej;
- Przy wyborze leków obniżających stężenie glukozy należy wziąć pod uwagę dostęp, koszty leczenia i zakres ubezpieczenia;
- Redukcja masy ciała może dodatkowo przyczynić się do remisji cukrzycy, zmniejszenia całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz poprawy jakości życia.

#### Rekomendacje w oparciu o nowe dowody dla wyników sercowo-naczyniowych

- U pacjentów z cukrzycą typu 2 i stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową (ang. *cardiovascular disease*, CVD), w celu redukcji poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (ang. *major adverse cardiovascular events*, MACE), niewydolności serca (ang. *heart failure*, HF) oraz poprawy funkcji nerek, należy zastosować analogi receptora GLP-1 lub inhibitory SGLT2 o udowodnionej korzyści;
- U chorych z cukrzycą typu 2, przewlekłą chorobą nerek (ang. *chronic kidney disease*, CKD), eGFR  $\geq 20$  ml/min na  $1,73 \text{ m}^2$  i UACR  $>3,0$  mg/mmol ( $>30$  mg/g) w celu redukcji poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych, niewydolności serca oraz poprawy funkcji nerek, należy wdrożyć inhibitor SGLT2 o udowodnionej skuteczności.
- U pacjentów z cukrzycą typu 2 i HF należy zastosować inhibitory SGLT2, ponieważ pozytywnie wpływają na HF i pracę nerek;
- W indywidualnych przypadkach u osób bez rozpoznanej CVD, ale w przypadku występowania licznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (m.in. wiek  $\geq 55$  lat, otyłość, nadciśnienie, palenie tytoniu, dyslipidemia lub albuminuria) w celu redukcji MACE, HF oraz poprawy funkcji nerek, można zastosować analogi receptora GLP-1 lub



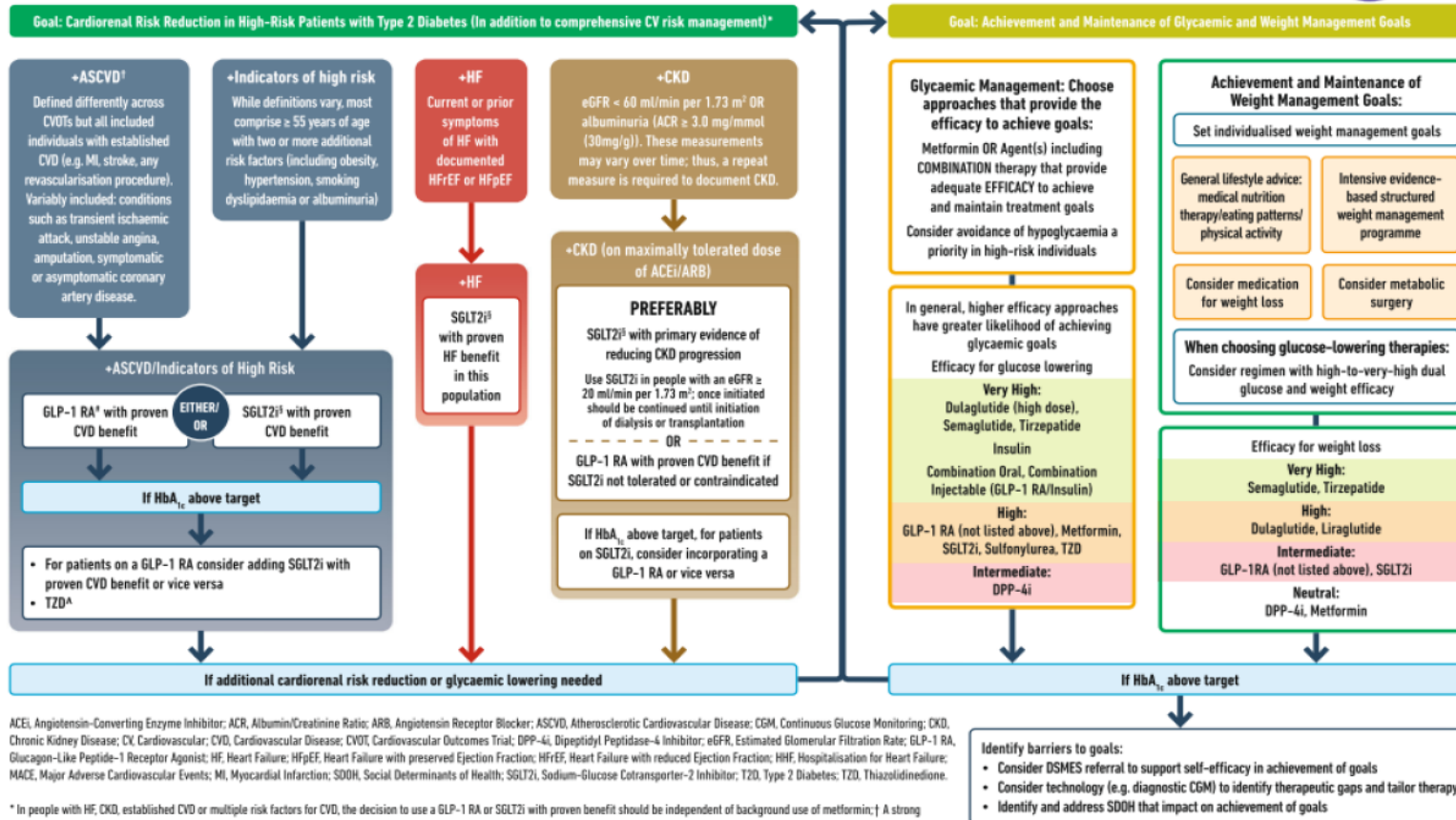
inhibitory SGLT2 o udowodnionej korzyści (decyzja powinna zostać podjęta niezależnie od kontynuacji terapii metforminą);

- U chorych z cukrzycą typu 2, HF, CKD, CVD lub licznymi czynnikami ryzyka CVD, decyzja o zastosowaniu analogów receptora GLP-1 lub inhibitorów SGLT2 o udowodnionej skuteczności, powinna zostać podjęta niezależnie od wyjściowego poziomu HbA<sub>1c</sub>;
- Generalnie, wybór leków, mających na celu poprawę wyników sercowo-naczyniowych i funkcji nerek nie powinien różnić się u osób starszych;
- U młodszych chorych (< 40 lat) z cukrzycą należy rozważyć wczesne zastosowanie terapii skojarzonej;
- U kobiet w wieku rozrodczym istotne jest poradnictwo w zakresie antykoncepcji w celu uniknięcia ekspozycji płodu na leki o działaniu teratogennym.

Rys. 13. Terapia przeciwhiperglykemiczna w cukrzycy typu 2 wg wytycznych ADA/EASD - aktualizacja z 2022 r.

**USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES**

HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIOURS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES); SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH)



ACEi, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor; ACR, Albumin/Creatinine Ratio; ARB, Angiotensin Receptor Blocker; ASCVD, Atherosclerotic Cardiovascular Disease; CGM, Continuous Glucose Monitoring; CKD, Chronic Kidney Disease; CV, Cardiovascular; CVD, Cardiovascular Disease; CVDI, Cardiovascular Outcomes Trial; DPP-4i, Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor; eGFR, Estimated Glomerular Filtration Rate; GLP-1 RA, Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist; HF, Heart Failure; HFpEF, Heart Failure with preserved Ejection Fraction; HFrEF, Heart Failure with reduced Ejection Fraction; HFrEF, Hospitalisation for Heart Failure; MACE, Major Adverse Cardiovascular Events; MI, Myocardial Infarction; SDOH, Social Determinants of Health; SGLT2i, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor; TZD, Type 2 Diabetes; TZD, Thiazolidinedione.

\* In people with HF, CKD, established CVD or multiple risk factors for CVD, the decision to use a GLP-1 RA or SGLT2i with proven benefit should be independent of background use of metformin; † A strong recommendation is warranted for people with CVD and a weaker recommendation for those with indicators of high CV risk. Moreover, a higher absolute risk reduction and thus lower numbers needed to treat are seen at higher levels of baseline risk and should be factored into the shared decision-making process. See text for details; ‡ Low-dose TZD may be better tolerated and similarly effective; § For SGLT2i, CV/renal outcomes trials demonstrate their efficacy in reducing the risk of composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, HF and renal outcomes in individuals with TZD with established/high risk of CVD; ¶ For GLP-1 RA, CVDs demonstrate their efficacy in reducing composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, stroke and renal endpoints in individuals with TZD with established/high risk of CVD.

### 2.1.7.7 Zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (CDA 2018, CDA 2020)

Poniżej przedstawiono zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *Canadian Diabetes Association*, CDA) z 2018 roku zaktualizowane w 2020 r. w zakresie farmakologicznego postępowania u chorych z cukrzycą.

#### 2.1.7.7.1 Cukrzyca typu 1 u dorosłych

- u dorosłych chorych z cukrzycą typu 1, w celu osiągnięcia celów związanych z kontrolą glikemii, zalecane jest podawanie insuliny bazowej w postaci bolusu lub CSII jako składowych intensywnego schematu leczenia cukrzycy (stopień rekomendacji A, poziom 1A);
- u chorych stosujących insulinę bazową w postaci bolusu lub CSII, zalecane jest stosowanie szybkodziałających analogów insuliny w celu zredukowania ryzyka hipoglikemii oraz poprawy HbA1c (stopień rekomendacji B, poziom 2, wyj. glulizyna w CSII: stopień rekomendacji D, konsensus);
- u chorych stosujących insulinę bazową w postaci bolusu, zamiast insuliny NPH można stosować:
  - długodziałające analogi insuliny (zamiast insuliny NPH) w celu redukcji ryzyka wystąpienia hipoglikemii (różne stopnie i poziomy rekomendacji w zależności od rodzaju insuliny);
  - insulinę degludec zamiast insuliny detemir lub glargine U-100 - w celu redukcji ryzyka wystąpienia hipoglikemii nocnej (stopień rekomendacji B, poziom 2 - insulina detemir; stopień rekomendacji C, poziom 3 - insulina glargine U-100);
- w celu zredukowania ryzyka wystąpienia hipoglikemii dużą rolę odgrywa odpowiednia edukacji chorego (stopień rekomendacji A, poziom 1A), samodzielne pomiary poziomu glukozy, również podczas snu (stopień rekomendacji D, konsensus), ciągły pomiar poziomu glukozy (stopień rekomendacji C, poziom 3).

#### 2.1.7.7.2 Cukrzyca typu 2 u dorosłych

##### U osób z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2:

- Podczas diagnozy należy zainicjować zmianę stylu życia (stopień rekomendacji B, poziom 2). Metformina może być stosowana w trakcie diagnozy w połączeniu ze zmianą stylu życia (stopień rekomendacji D, konsensus).
- W przypadku braku osiągnięcia celu glikemicznego w ciągu 3 miesięcy po zmianie stylu życia należy rozpocząć leczenie przeciwiglikemiczne w celu redukcji ryzyka wystąpienia zdarzeń mikronaczyniowych (stopień rekomendacji A, poziom 1A). Terapia metforminą stanowi preferowane leczenie I linii z powodu niskiego ryzyka hipoglikemii i przyrostu masy ciała (stopień rekomendacji A, poziom 1A) oraz długoterminowego stosowania w praktyce klinicznej (stopień rekomendacji D, konsensus).

- Jeżeli poziom HbA1c jest wyższy niż 1,5% powyżej wartości docelowej w momencie diagnozy, jako terapię I linii należy rozważyć leczenie skojarzone metforminą i drugim lekiem przeciwhiperqlikemicznym w celu zwiększenia prawdopodobieństwa osiągnięcia celu terapeutycznego (stopień rekomendacji B, poziom 2).
- Osoby z dekompensacją metaboliczną (np. znaczna hiperglikemia, ketoza lub niezamierzona utrata masy ciała) powinny otrzymywać insulinę, w skojarzeniu z metforminą lub bez, do momentu uzyskania kontroli glikemii lub ustalenia typu cukrzycy (stopień rekomendacji D, konsensus).

### **Ponowna ocena i monitorowanie choroby**

- Kontrolę glikemii oraz stanu układu krążenia i nerek należy wykonywać regularnie (przynajmniej raz w roku).
- W celu osiągnięcia docelowego poziomu HbA1c zalecane jest dostosowanie dawki stosowanych leków, zamiana i/lub dodanie kolejnego leku przeciwhiperqlikemicznego w ciągu 3-6 miesięcy (stopień rekomendacji D, konsensus).
- Jeśli docelowy poziom glikemii nie został osiągnięty, przy stosowanych lekach przeciwhiperqlikemicznych lub indywidualnych zmianach stanu klinicznego, inne klasy leków powinny być zastosowane (poprzez dodanie lub wymianę) w celu zmniejszenia wyników sercowo-nerkowych i/lub poprawy kontroli glikemii; lub wartości glikemii powinny zostać ocenione ponownie (stopień rekomendacji D, konsensus).
- U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z dekompensacją metaboliczną (np. znaczna hiperglikemia, ketoza lub niezamierzona utrata masy ciała) należy zastosować terapię insuliną (stopień rekomendacji D, konsensus).

### **Dostosowanie leczenia u osób z cukrzycą typu 2**

- U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową, leczenie powinno obejmować leki z grupy inhibitorów SGLT-2 i analogów receptora GLP-1 z potwierdzonymi korzyściami sercowo-naczyniowymi lub nerkowymi w celu redukcji ryzyka:
  - wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (stopień rekomendacji A, poziom 1A dla liraglutytu i dulaglutytu, stopień rekomendacji A, poziom 2 dla semaglutytu podawanego podskórnym, stopień rekomendacji A, poziom 1A dla empagliflozyny stopień rekomendacji B, poziom 2 dla kanagliflozyny);
  - hospitalizacji z powodu niewydolności serca (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla empagliflozyny, kanagliflozyny i dapagliflozyny);
  - progresji nefropatii (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla empagliflozyny, kanagliflozyny i dapagliflozyny).
- U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i niewydolnością serca (zmniejszona frakcja wyrzutowa  $\leq 40\%$ ) należy zastosować inhibitory SGLT-2 w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgony z przyczyny sercowo-

naczyniowej, jeśli  $eGFR > 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (stopień rekomendacji A, poziom 1A dla dapagliflozyny, stopień rekomendacji A, poziom 1 dla empagliflozyny i kanagliflozyny).

- U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, przewlekłą chorobą nerek i  $eGFR > 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> należy zastosować inhibitory SGLT-2 w celu redukcji
  - progresji nefropatii (stopień rekomendacji A, poziom 1A dla kanagliflozyny; stopień rekomendacji A, poziom 1 dla empagliflozyny i dapagliflozyny);
  - hospitalizacji z powodu niewydolności serca (stopień rekomendacji A, poziom 1 dla empagliflozyny, kanagliflozyny i dapagliflozyny);
  - wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla kanagliflozyny, stopień rekomendacji C, poziom 3 dla empagliflozyny);

oraz rozważyć analogi receptora GLP-1 w celu redukcji ryzyka wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla liraglutylu i semaglutylu).

- U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 wymagających leczenia postępującej choroby lub dostosowania leczenia w celu kontroli glikemii, należy indywidualnie wybrać leki przeciwhiperglykemiczne zgodnie z priorytetami klinicznymi (stopień rekomendacji B, poziom 2).
  - U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w wieku powyżej 60 lat z co najmniej 2 czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego należy włączyć leki z grupy analogów GLP-1 z udowodnionymi korzyściami sercowo-naczyniowymi w celu redukcji ryzyka wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (stopień rekomendacji A, poziom 1A dla dulaglutylu; stopień rekomendacji B, poziom 2 dla liraglutylu; stopień rekomendacji C, poziom 2 dla semaglutylu) oraz z grupy inhibitorów SGLT-2 z udowodnionymi korzyściami sercowo-naczyniowymi i nerkowymi jeśli  $eGFR > 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla dapagliflozyny i kanagliflozyny) oraz progresji nefropatii (stopień rekomendacji C, poziom 3 dla kanagliflozyny i dapagliflozyny).
  - Jeśli priorytetem jest redukcja ryzyka hipoglikemii należy rozważyć włączenie leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), inhibitora SGLT-2, akarbozy i/lub pioglitazonu jako dodatkowych leków w celu poprawy kontroli glikemii przy niższym ryzyku hipoglikemii w porównaniu do innych leków (stopień rekomendacji A, poziom 1A).
  - Jeśli priorytetem jest utrata wagi należy rozważyć włączenie agonisty receptora GLP-1 i/lub inhibitora SGLT-2 jako dodatkowych leków w celu poprawy kontroli glikemii przy większej utracie masy ciała w porównaniu do innych leków stopień rekomendacji A, poziom 1A).

### **Leczenie insuliną u chorych z cukrzycą typu 2**

- W przypadku braku osiągnięcia celu glikemicznego podczas terapii bez insuliny należy rozważyć leczenie insuliną bazową w przypadku, gdy priorytetami są: zmniejszenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii i/lub konieczność przyrostu masy ciała
- U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazową, jeśli priorytetem jest zmniejszenie ryzyka hipoglikemii:
  - należy rozważyć zastosowanie długodziałających analogów insuliny (insulina glargine, insulina detemir, insulina degludec) zamiast insuliny NPH w celu redukcji ryzyka wystąpienia nocnej i objawowej hipoglikemii (stopień rekomendacji A, poziom 1A);
  - należy rozważyć stosowanie insuliny degludec i insuliny glargine U-300 zamiast insuliny glargine U-100 w celu redukcji ogólnej i nocnej hipoglikemii (stopień rekomendacji B, poziom 2 u chorych z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka wystąpienia hipoglikemii, stopień rekomendacji C, poziom 3 u pozostałych chorych) oraz ciężkiej hipoglikemii u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (stopień rekomendacji C, poziom 3).
- U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną należy dostosować dawki i/lub dodać kolejny lek (lub kolejne leki) przeciwhiperglykemiczne (doustne lub insulinę bolus), jeśli nie zostały osiągnięte cele glikemiczne (stopień rekomendacji D, konsensus):
  - należy rozważyć dodanie agonisty receptora GLP-1 przed rozpoczęciem leczenia insuliną bolus lub intensyfikacją leczenia insuliną w celu poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała, a także zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z pojedynczym lub wielokrotnym podawaniem insuliny bolusowej (stopień rekomendacji A, poziom 1A);
  - należy rozważyć dodanie inhibitora SGLT-2 w celu poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała, a także zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z dodaniem insuliny (stopień rekomendacji A, poziom 1A);
  - należy rozważyć dodanie inhibitora DPP-4 w celu poprawy kontroli glikemii bez przyrostu masy ciała lub zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z dodaniem insuliny (stopień rekomendacji B, poziom 2).
- W przypadku dodania insuliny bolusowej do leków przeciwhiperglykemicznych można użyć analogów szybko działających zamiast insuliny krótko działającej (regular) w celu poprawy kontroli glikemii (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla insuliny aspart).

### **Bezpieczeństwo farmakologii u chorych z cukrzycą typu 2**

- Terapię insuliną bolusową można rozpoczynać stopniowo (1 podanie przy 1 posiłku i dodatkowe podania w razie potrzeby) w celu uzyskania zbliżonej redukcji A1c oraz mniejszego ryzyka hipoglikemii w porównaniu z rozpoczynaniem schematu bolus przy każdym posiłku (stopień rekomendacji B, poziom 2).

- Należy poinformować chorych z cukrzycą typu 2 stosujących lub rozpoczynających terapię insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny o zapobieganiu, rozpoznawaniu i leczeniu hipoglikemii (stopień rekomendacji D, konsensus).
- Stosowanie metformina i inhibitorów SGLT-2 powinno być czasowo wstrzymane podczas ostrych chorób związanych z ryzykiem odwodnienia lub zabiegami związanymi z wysokim ryzykiem ostrego uszkodzenia nerek (stopień rekomendacji D, konsensus).
- Stosowanie inhibitorów SGLT-2 powinno być czasowo wstrzymane przed poważnym zabiegiem chirurgicznym oraz podczas ostrych infekcji i poważnych chorób w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej (stopień rekomendacji D, konsensus).

### **2.1.7.7.3 Cukrzyca u dzieci i młodzieży**

#### **Postępowanie u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1:**

- Podejrzanie cukrzycy typu 1 u dziecka powinno prowadzić do natychmiastowego potwierdzenia rozpoznania i rozpoczęcia leczenia w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa kwasicy ketonowej.
- Insulinoterapia jest podstawowym postępowaniem u chorych z cukrzycą typu 1. Można stosować różne schematy podawania insuliny, ale niewiele z nich zostało przebadanych u dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą. Wybór schematu leczenia insuliną zależy od wielu czynników: od wieku, czasu trwania cukrzycy, stylu życia rodziny, czynników społeczno-ekonomicznych, preferencji rodziny, pacjenta i lekarza. Bez względu na stosowany schemat leczenia insuliną terapia powinna być prowadzona do osiągnięcia wyznaczonego celu terapeutycznego.
- U dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą leczenie należy rozpocząć od terapii szybkodziałającymi analogami insuliny (bolus) w połączeniu z insuliną bazową (insulina o pośrednim czasie działania lub długodziałające analogi insuliny) za pomocą zindywidualizowanych schematów, które najlepiej rozwiązują praktyczne problemy życia codziennego (stopień rekomendacji D, konsensus).
- Na każdej wizycie należy ocenić stosowane leczenie pod kątem możliwości uzyskania celów glikemicznych, minimalizacji ryzyka hipoglikemii i dowolności spożywania węglowodanów (stopień rekomendacji D, konsensus). Jeśli cele te nie są osiągnięte należy zintensyfikować podejście do leczenia cukrzycy (wzmoczona edukacja, monitorowanie i kontakt z zespołem diabetologicznym), a opcje leczenia mogą obejmować: zwiększenie częstotliwości iniekcji; zmianę typu insuliny bazowej i/lub insuliny bolus, zmianę na terapię CSII.

#### **Postępowanie u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2:**

- U wszystkich dzieci z cukrzycą typu 2 należy zalecać regularną aktywność fizyczną (stopień rekomendacji B, klasa 2).
- U dzieci z cukrzycą typu 2 z HbA<sub>1c</sub> ≥9% i u chorych z ciężką dekomensacją metaboliczną należy rozpocząć terapię insuliną, którą następnie można odstawić

w momencie osiągnięcia celów glikemicznych. Należy rozpocząć leczenie metforminą w tym samym czasie, chyba że występuje kwasica (stopień rekomendacji B, klasa 2).

- U dzieci z cukrzycą typu 2, które są stabilne metabolicznie ( $HbA_{1c} < 9\%$  i brak/minimalne objawy), należy rozpocząć leczenie metforminą w połączeniu z interwencjami dotyczącymi prowadzenia zdrowego trybu życia (stopień rekomendacji D, konsensus). Jeśli nie zostały osiągnięte cele glikemiczne w ciągu 3-6 miesięcy od diagnozy, należy rozpocząć leczenie insuliną bazową (stopień rekomendacji D, konsensus). Jeśli cele glikemiczne wciąż nie zostały osiągnięte należy rozpocząć podawanie insuliny posiłkowej (stopień rekomendacji D, konsensus).

### **2.1.7.8 Wytyczne Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF 2017)**

Poniżej przedstawiono rekomendacje Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (*International Diabetes Federation, IDF*) z 2017 roku:

#### **2.1.7.8.1 Cukrzyca typu 2**

##### **Leczenie początkowe**

*Monoterapia:*

- Lekiem z wyboru wprowadzanym do terapii w pierwszej kolejności jest metformina. Zaleca się dostosowanie dawki w celu uzyskania najlepszej tolerancji.
- W przypadku nietolerancji metforminy należy rozważyć zastosowanie innych leków obniżających stężenie glukozy, przy czym preferowane są: pochodna sulfonilomocznika (z wyjątkiem glibenklamidu/gliburydu), inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy oraz inhibitory DPP-4.

*Terapia skojarzona:*

- Zaleca się rozpoczęcie terapii skojarzonej metforminą i innym lekiem obniżającym stężenie glukozy w przypadku poziomu  $HbA_{1c}$  1-2% powyżej wartości docelowej.
- Preferowane jest stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (z wyjątkiem glibenklamidu/gliburydu), inhibitorem DPP-4 lub inhibitorem SGLT-2.

*Terapia insuliną:*

- W przypadku chorych z cukrzycą typu 2 z objawami ostrej niewydolności serca zaleca się rozpoczęcie terapii insuliną w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem obniżającym stężenie glukozy.
- Rozpoczęcie terapii insuliną zaleca się od zastosowania insuliny bazowej, które może być tymczasowe.
- W przypadku rozpoczęcia terapii insuliną konieczna jest nauka dostosowywania dawki, samodzielnej kontroli i postępowania podczas wystąpienia hipoglikemii.



### **Terapia dwulekowa:**

- W przypadku niewystarczającej skuteczności monoterapii metforminą (lub innym lekiem) zaleca się dodanie drugiego leku obniżającego stężenie glukozy.
- W ramach terapii dwulekowych zaleca się stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonylmocznika (z wyjątkiem glibenklamidu/gliburydu), inhibitorem DPP-4 lub inhibitorem SGLT-2. Można również zastosować inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy. W przypadku konieczności redukcji masy ciała zaleca się zastosowanie agonisty receptora GLP-1.
- Przy wyborze odpowiedniego leku obniżającego stężenie glukozy należy uwzględnić cechy pacjenta (wiek, masa ciała, powikłania i czas trwania cukrzycy).

### **Terapia trójlekowa:**

- W przypadku niewystarczającej skuteczności terapii dwulekowej zaleca się dodanie trzeciego leku obniżającego stężenie glukozy.
- Najczęściej wybieranym lekiem w przypadku niewystarczającej skuteczności terapii dwulekowej jest insulina bazowa. Agonista receptora GLP-1 może być rozważony w przypadku niewystarczającej redukcji masy ciała.
- Terapia trójlekowa złożona z leków doustnych może być skuteczna przed rozpoczęciem leczenia insuliną.

## **2.1.7.9 Zalecenia Szkockiej Międzyuczelnianej Sieci ds. Formułowania Wytycznych (SIGN 2017, SIGN 2017 a)**

Zalecenia farmakologiczne Szkockiej Międzyuczelnianej Sieci ds. Formułowania Wytycznych (ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN*) z 2017 roku dotyczące leczenia cukrzycy zebrano poniżej.

### **2.1.7.9.1 Cukrzyca typu 1 u dorosłych**

- Zintensyfikowany schemat leczenia dorosłych chorych na cukrzycę typu 1 powinien obejmować analogi standardowe lub szybkodziałające insuliny ludzkiej;
- analogi insuliny bazowej są rekomendowane u chorych z cukrzycą typu 1, doświadczających ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz stosują zintensyfikowany schemat leczenia insuliną. U dorosłych chorych z cukrzycą typu 1, u których nie występuje ciężka lub nocna hipoglikemia, dopuszczalne jest stosowanie analogów insuliny bazowej lub insuliny NPH;
- stosowanie terapii CSII jest związane z niewielką poprawą kontroli glikemii i powinno się je rozważyć u pacjentów, którzy nie są w stanie osiągnąć swoich docelowych wartości parametrów związanych z kontrolą glikemii;
- terapię CSII należy rozważyć u chorych, którzy doświadczają nawracających epizodów ciężkiej hipoglikemii;
- w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia długotrwałych powikłań mikronaczyniowych należy zoptymalizować kontrolę glikemii.

### 2.1.7.9.2 Cukrzyca typu 2 u dorosłych

- Docelowy poziom HbA1c 7,0% (53 mmol/mol) u chorych z cukrzycą typu 2 jest zasadny w celu redukcji ryzyka chorób mikrokrążenia oraz makroangiopatii. Docelowy poziom HbA1c 6,5% (48 mmol/mol) może być odpowiedni w diagnostyce. Cel powinien być ustalany indywidualnie w celu zbalansowania korzyści i szkód, w szczególności hipoglikemii oraz przyrostu masy ciała.
- U chorych z cukrzycą typu 2 należy rozważyć leczenie metforminą w I linii.
- Pochodne sulfonilomocznika należy rozważyć jako terapię I linii w przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania.
- Pochodna sulfonilomocznika powinna być stosowana jako terapia dodana do innego leku doustnego w II linii i może być stosowana jako składnik terapii trójlekowej.
- Stosowanie pioglitazonu należy rozważyć w celu obniżenia poziomu HbA1c, zwykle jako składnik terapii dwu- lub trójlekowej.
- Pioglitazonu nie należy stosować u pacjentów z niewydolnością serca.
- Podczas długotrwałego stosowania pioglitazonu należy uwzględnić zwiększone ryzyko złamań.
- Inhibitory DPP-4 mogą być stosowane w celu obniżenia poziomu HbA1c, zwykle jako składnik terapii dwu- lub trójlekowej.
- Stosowanie inhibitorów SGLT-2 należy rozważyć jako terapię dodaną do metforminy u chorych z cukrzycą typu 2.
- Dla chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową, należy rozważyć leczenie inhibitorem SGLT-2 ze sprawdzoną korzyścią sercowo-naczyniową (obecnie empagliflozyna i kanagliflozyna).
- Zastosowanie agonisty receptora GLP-1 należy rozważyć u chorych z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (lub równoważny współczynnik pochodzenia etnicznego) w połączeniu z doustnymi lekami obniżającymi stężenie glukozy lub insuliną bazową (lub lekami doustnymi i insuliną) w leczeniu trzeciej lub czwartej linii, w przypadku braku odpowiedniej kontroli glikemii po zastosowaniu tych leków.
- Stosowanie agonisty receptora GLP-1 może stanowić alternatywę dla insuliny u chorych, u których leczenie skojarzone doustnymi lekami obniżającymi stężenie glukozy było niewystarczające.
- Dla chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową, należy rozważyć leczenie agonistą receptora GLP-1 ze sprawdzoną korzyścią sercowo-naczyniową.
- Doustne leczenie metforminą należy kontynuować po rozpoczęciu leczenia insuliną w celu utrzymania lub poprawy kontroli glikemii.
- Podczas terapii insuliną i metforminą, zalecane jest podawanie insuliny NPH przed snem.

- Analogi insuliny bazowej należy rozważyć, jeżeli istnieją obawy dotyczące ryzyka hipoglikemii.
- Podczas początkowej terapii insuliną, zalecane jest podawanie insuliny bazowej przed snem i dostosowanie dawki do porannego stężenia glukozy (na czczo). Jeżeli poziom HbA1c nie osiąga wartości docelowej należy rozważyć dodanie insuliny posiłkowej.
- Rozpuszczalna insulina ludzka lub szybko działający analog insuliny mogą być użyte przy intensyfikacji insulinoterapii w celu poprawy lub utrzymania kontroli glikemii.

### 2.1.7.9.3 Cukrzyca typu 1 u dzieci i młodzieży

- Dzieci i młodzież powinni mieć dostęp do programów zorganizowanej edukacji, których podstawą jest doskonalenie umiejętności rozwiązywania problemów.
- U dzieci i młodzieży można stosować analogi insuliny (szybko działające i bazowe), insulinę ludzką i insulinę NPH lub odpowiednie połączenia.
- Schemat podawania insuliny powinien być dopasowany indywidualnie do dziecka, aby osiągnąć kontrolę glikemii bez hipoglikemii.

### 2.1.7.10 Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie opisanych wytycznych w odniesieniu do miejsca **insuliny degludec** (jako długodziałającego analogu insuliny).

Tab. 11. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania insuliny degludec w leczeniu cukrzycy.

Wytyczne	Opis miejsca terapeutycznego insuliny degludec
PTD 2022	<p><b>W leczeniu cukrzycy typu 1 u dorosłych bezwzględnie zalecane jest stosowanie insuliny</b>, przy czym ze względu na mniejsze ryzyko wystąpienia hipoglikemii i większy komfort życia, <b>preferowane są analogi insuliny</b></p> <p>W leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych, <b>stosowanie długodziałającego analogu insuliny jest zalecane na 3. etapie terapii</b> z jednoczesną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych (po nieskuteczności terapii skojarzonej). W niektórych przypadkach dopuszczalne jest <b>zastosowanie insuliny po nieskuteczności monoterapii doustnym lekiem przeciwcukrzycowym</b>.</p> <p>W leczeniu cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży <b>jedynym rekomendowanym sposobem leczenia jest insulinoterapia (w tym m.in. z zastosowaniem długodziałającego analogu insuliny)</b>. W przypadku cukrzycy typu 2 insulina wymieniana jest <b>wśród rekomendowanych leków</b>.</p>
ADA 2022	<p>Zalecane jest stosowanie <b>insuliny długodziałającej w leczeniu cukrzycy typu 1. Rekomendowane jest również stosowanie insuliny w leczeniu cukrzycy typu 2</b>, najlepiej w skojarzeniu z metforminą, na późniejszych etapach (po nieskuteczności terapii doustnej).</p> <p>U dzieci i młodzieży <b>insulina jest jedynym sposobem farmakologicznego leczenia cukrzycy typu 1</b> oraz jej stosowanie jest rekomendowane <b>w cukrzycy typu 2</b> u chorych: z wyraźną hipoglikemią, z ketozą/kwasicą ketonową, bądź nieosiągających celów glikemicznych na dalszych etapach leczenia cukrzycy.</p>

Wytyczne	Opis miejsca terapeutycznego insuliny degludec
AACE/ACE 2020	Insulina jest rekomendowana na każdym etapie leczenia cukrzycy typu 2 w określonych skojarzeniach.
NICE 2022	Zalecane jest stosowanie insuliny degludec w leczeniu cukrzycy typu 1. W przypadku cukrzycy typu 2 - insulina jest rekomendowana m.in. na etapie drugiej intensyfikacji w sytuacji, kiedy metformina jest przeciwwskazana albo nie jest tolerowana, a podwójna terapia 2 lekami doustnymi nie zapewnia kontroli glikemii poniżej ustalonego progu. Wytyczne NICE 2022 zalecają rozważenie zmiany insuliny NPH na insulinę detemir lub glargine u wybranych chorych. W leczeniu dzieci i młodzieży, insulina jest zalecana w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz typu 2 (w określonych sytuacjach).
ESC/EASD 2019	Stosowanie insuliny jest rekomendowane u chorych z cukrzycą typu 2 w określonych przypadkach nieskuteczności doustnej terapii przeciw cukrzycowej, u chorych z ostrym zespołem wieńcowym ze znaczącą hiperglikemią bądź z zaawansowaną skurczową niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.
ADA i EASD 2019, ADA i EASD 2022	Zalecane jest stosowanie insuliny u chorych z ekstremalną i objawową hiperglikemią oraz w określonych przypadkach nieskuteczności terapii doustnej w leczeniu cukrzycy typu 2.
CDA 2018, CDA 2020	Wytyczne CDA rekomendują stosowanie insuliny w leczeniu cukrzycy typu 1. Podkreślają, że u chorych stosujących insulinę bazową w postaci bolusu, w celu redukcji ryzyka wystąpienia hipoglikemii, zamiast insuliny NPH można stosować długodziałające analogi insuliny. Zaznaczają także, że można stosować insulinę degludec zamiast insuliny detemir lub glargine U 100 w celu redukcji wystąpienia hipoglikemii nocnej. W leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, leczonych lekami nie insulinowymi i nieosiągających odpowiedniej kontroli glikemii, preferowane jest dodanie insuliny bazowej (zamiast mieszanek insulin bądź lub insuliny w postaci bolusu). U chorych leczonych insuliną bazową, w celu redukcji ryzyka wystąpienia nocnej, objawowej hipoglikemii preferowane jest stosowanie długodziałających analogów insuliny (insuliny degludec, glargine U-100, glargine U-300 bądź detemir). U dzieci i młodzieży, przyjmowanie insuliny jest podstawowym postępowaniem w leczeniu cukrzycy typu 1. Analogi długodziałające (m.in. insulina degludec) są rekomendowane szczególnie u dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1. U dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2, insulina zalecana jest u chorych z ciężką dekomensacją metaboliczną oraz na dalszych etapach leczenia cukrzycy.
IDF 2017	Stosowanie insuliny jest rekomendowane w przypadku chorych z cukrzycą typu 2 oraz objawami ostrej niewydolności serca oraz na dalszych etapach leczenia cukrzycy w przypadku nieskuteczności wcześniej stosowanych terapii.
SIGN 2017, SIGN 2017 a	Rekomendowane jest stosowanie analogów insuliny ludzkiej (w tym analogów długodziałających jak insulina degludec) w leczeniu cukrzycy typu 1. W leczeniu cukrzycy typu 2, insulina jest zalecana w terapii skojarzonej z lekami doustnymi na dalszych etapach leczenia cukrzycy w leczeniu trzeciej lub czwartej linii. U dzieci i młodzieży, stosowanie insuliny jest zalecane w leczeniu cukrzycy typu 1.

We wszystkich odnalezionych wytycznych, w określonych przypadkach rekomendowane jest stosowanie insuliny w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz typu 2.

W leczeniu cukrzycy typu 1, niektóre z wytycznych zalecają stosowanie analogów insuliny (PTD 2022, SIGN 2017, SIGN 2017 a), w tym analogów długodziałających, do których należy insulina degludec (ADA 2022, NICE 2022, CDA 2018, CDA 2020). W leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 stosowanie insuliny (w tym jej analogów długodziałających) jest zalecane na dalszych etapach leczenia cukrzycy, po nieskuteczności terapii doustnej (PTD 2022, ADA 2022, AACE/ACE 2020, NICE 2022, ESC/EASD 2019, ADA i EASD 2019, ADA i EASD 2022, CDA 2018, CDA 2020, IDF 2017, SIGN 2017, SIGN 2017 a). Insulina jest również rekomendowana na wcześniejszych etapach leczenia cukrzycy typu 2, w określonych przypadkach takich jak: nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania metforminy (NICE 2022), u chorych z ostrym zespołem wieńcowym ze znaczącą hiperglikemią bądź z zaawansowaną skurczową niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (ESC/EASD 2019), u chorych z ekstremalną i objawową hiperglikemią (ADA i EASD 2019, ADA i EASD 2022) oraz u chorych z objawami ostrej niewydolności serca (IDF 2017). Ponadto w wytycznych kanadyjskich u chorych przyjmujących insulinę bazową, preferowane jest stosowanie insuliny degludec (jako długodziałającego analogu insuliny) w celu redukcji ryzyka wystąpienia nocnej i objawowej hipoglikemii (CDA 2018, CDA 2020). Skupiając się na miejscu terapeutycznym insuliny degludec w wytycznych dotyczących leczenia cukrzycy u dzieci i młodzieży, insulina jest preferowaną i w większości przypadków jedyną opcją w leczeniu cukrzycy typu 1 (PTD 2022, ADA 2022, NICE 2022, CDA 2018, CDA 2020, SIGN 2017, SIGN 2017 a). W przypadku cukrzycy typu 2 - insulina jest rekomendowane m.in. w wytycznych PTD 2022, ADA 2022, NICE 2022, CDA 2018, CDA 2020, z czego w wytycznych ADA 2022 jest zalecana w przypadku chorych z wyraźną hipoglikemią, z ketozą/kwasicą ketonową bądź nieosiągających celów glikemicznych na dalszych etapach leczenia cukrzycy, a w wytycznych CDA 2018, CDA 2020 w przypadku chorych z ciężką dekomensacją metaboliczną oraz na dalszych etapach leczenia cukrzycy. Warto podkreślić, że w wytycznych klinicznych długodziałające analogi insuliny (tj. insulina degludec, insulina glargine U-100, insulina glargine U-300, insulina detemir) w większości przypadków są traktowane łącznie jako jedna grupa leków o ugruntowanej pozycji w schemacie terapeutycznym.

## 2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią:

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

### 2.2.1 Liczebność populacji docelowej

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż objęta wskazaniem rejestracyjnym opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Tresiba).

---

Mając na uwadze miejsce insulin w schematach terapeutycznych leczenia cukrzycy (patrz rozdz. 2.1.6), bardziej prawdopodobnie jest, że populacja docelowa dla insuliny degludec będzie węższa niż populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana - m.in. nie będzie obejmować chorych, którzy mają wczesną postać cukrzycy typu 2 i są leczeni dietą lub doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Uwzględniając fakt, że do końca grudnia 2022 r. insulina degludec była refundowana w Polsce, w oszacowaniu populacji docelowej posłużono się rocznymi danymi sprzedażowymi DGL (lata 2020-2022) wszystkich refundowanych, długodziałających analogów insuliny (obejmujących insuliny degludec, detemir i glargine refundowane w ramach katalogu A, grupy 14.3). Dane dotyczące 2022 r. ekstrapolowano na podstawie danych sprzedażowych DGL za styczeń-październik 2022 r.

Szczegółowe informacje dotyczące oszacowania populacji docelowej, w której wnioskowana jest refundacja preparatu Tresiba® przedstawiono w analizie wpływu na budżet (BIA Tresiba).

### 3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2.

Szczegółowe dane dotyczące insuliny degludec przedstawiono poniżej.

#### 3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące insuliny degludec.

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

Tab. 12. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</b>	<p>Tresiba®, 100 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie lub w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu, 200 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu, 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie.</p> <p>Produkt Tresiba® jest dostępny w następujących opakowaniach:</p> <p><u>100 jednostek/ml:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 wstrzykiwacz 3 ml, 05909991107840, Rp, nrEU: EU/1/12/807/001;</li> <li>• 1 wstrzykiwacz 3 ml + 7 igieł NovoFine, Rp, nrEU: EU/1/12/807/002;</li> <li>• 1 wstrzykiwacz 3 ml + 7 igieł NovoTwist, Rp, nrEU: EU/1/12/807/003;</li> <li>• 5 wstrzykiwaczy 3 ml, 05909991107857, Rp, nrEU: EU/1/12/807/004;</li> <li>• 10 wstrzykiwaczy 3 ml, Rp, nrEU: EU/1/12/807/005;</li> <li>• 5 wkładów 3 ml, 05909991107833, Rp, nrEU: EU/1/12/807/007;</li> <li>• 10 wkładów 3 ml, Rp, nrEU: EU/1/12/807/008;</li> </ul> <p><u>200 jednostek/ml:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 wstrzykiwacz 3 ml, Rp, nrEU: EU/1/13/807/009;</li> <li>• 1 wstrzykiwacz 3 ml + 7 igieł NovoFine, Rp, nrEU: EU/1/12/807/006;</li> <li>• 1 wstrzykiwacz 3 ml + 7 igieł NovoTwist, Rp, nrEU: EU/1/12/807/010;</li> <li>• 2 wstrzykiwacze 3 ml, Rp, nrEU: EU/1/012/807/012;</li> <li>• 3 wstrzykiwacze 3 ml, 05909991107864, Rp, nrEU: EU/1/12/807/013;</li> <li>• 5 wstrzykiwaczy 3 ml FlexTouch, Rp, nrEU: EU/1/12/807/016;</li> <li>• 6 wstrzykiwaczy 3 ml, Rp, nrEU: EU/1/12/807/014;</li> <li>• 6 wstrzykiwaczy 3 ml FlexTouch, Rp, nrEU: EU/1/12/807/015.</li> </ul>
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	<p>Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi insuliny do wstrzykiwań, długodziałające. Kod ATC: A10AE06.</p>
<b>Substancja czynna</b>	<p>insulina degludec*</p>
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu I u dorosłych; cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq</math>8% oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami</li> </ul>

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



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

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

### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 13. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 stycznia 2013r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 września 2017 r.
---	--

	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/12/807/001-010, EU/1/12/807/012-013, EU/1/12/807/015-016
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia.
<b>Status leku sierocego</b>	Nd
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

### 3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (glicerol, metakrezol, fenol, octan cynku, kwas solny, wodorotlenek sodu, woda do wstrzykiwań).

### 3.1.3 Przedawkowanie

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

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

### 3.1.4 Działania niepożądane

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia jest hipoglikemia.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Tab. 14. Działania niepożądane w badaniach klinicznych dla insuliny degludec.

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

\* Na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Zaburzenia układu immunologicznego*

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

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

##### *Hipoglikemia*

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

##### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) i amyloidoza skórna mogą wystąpić w miejscu wstrzyknięcia i spowodować miejscowe opóźnienie wchłaniania insuliny. Ciągła zmiana miejsca wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru może zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich reakcji lub im zapobiec.

##### *Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*

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

#### Dzieci i młodzież

W celu badania właściwości farmakokinetycznych produkt leczniczy Tresiba® stosowano u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność

produktu leczniczego Tresiba® zostały wykazane w długoterminowym badaniu, przeprowadzonym wśród dzieci w wieku powyżej 1. roku życia do poniżej 18 lat. Częstość, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych wśród dzieci nie wykazują różnic w stosunku do doświadczenia wynikającego ze stosowania produktu w populacji ogólnej.

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce produkt Tresiba® nie jest finansowany ze środków publicznych. Aktualnie na liście leków refundowanych nie znajduje się insulina degludec. Obecne jest jedynie jej połączenie z insuliną aspart (Ryzodeg®; Obwieszczenie MZ 2023).

Do dnia 31 grudnia 2022 r. produkt Tresiba był refundowany w następującym wskazaniu:

- 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 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  $\geq 8\%$  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).

### 3.2.1 Warunki refundacji dla insuliny degludec



Wnioskowane wskazanie dla preparatu Tresiba Penfil® (insulina degludec) jest tożsame ze wskazaniem objętym refundacją do 31 grudnia 2022, a więc:

- 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 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  $\geq 8\%$  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).

Tab. 15. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	

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

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu I u dorosłych; cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq 8\%</math> 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);</li> <li>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 <math>\geq 8\%</math> 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).</li> </ul>
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	„nie dotyczy”

### 3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Obecnie w Polsce insulina degludec (produkt Tresiba®) nie jest finansowana ze środków publicznych. Obecne jest jedynie jej połączenie z insuliną aspart (Ryzodeg®; Obwieszczenie MZ 2023).

Do dnia 31 grudnia 2022 r. produkt Tresiba był refundowany w następującym wskazaniu:

- 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 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  $\geq 8\%$  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).

Wnioskowane wskazanie dla preparatu Tresiba Penfil® (insulina degludec) jest tożsame ze wskazaniem objętym refundacją do 31 grudnia 2022, a więc:

- 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 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  $\geq 8\%$  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).

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
  - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
  - zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
  - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;

- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3 (Ustawa 2011).

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 13 września 2022 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2023 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2023 roku ustalono na 3 490 PLN (Rozporządzenie 2022).

[Redacted content]

Tab. 17. Uwzględniona w analizie cena insuliny degludec.

Zawartość opakowania	CZB, PLN	UCZ*, PLN	CHB**, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	WDŚ, PLN	Koszt NFZ, PLN
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

\* VAT 8%; \*\* marża hurtowa 5%; CZB - cena zbytu netto; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD - cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

### 3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Insulina degludec (Tresiba®) była wcześniej oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w następujących wskazaniach:

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

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



Tab. 18. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy (typu 1 i typu 2).

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 80/2022 z dnia 22 sierpnia 2022 roku	Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 tabletek, kod GTIN 05909991138509, we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek $\geq$ 55 lat dla mężczyzn, $\geq$ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%. Rada Przejrzystości uważa zaproponowany instrumentu dzielenia ryzyka za niewystarczający. <u>Główne argumenty decyzji:</u> Korzystny wpływ na śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową i cukrzycą typu 2
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2022 z dnia 1 sierpnia 2022 roku	Suliqua (insulinum glarginum + lixisenatidum) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA1c $>7\%$	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suliqua, Insulinum glarginum + Lixisenatidum, Roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml + 50 mcg/ml, 3 wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991315924,</li> <li>• Suliqua, Insulinum glarginum + Lixisenatidum, Roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml + 33 mcg/ml, 3 wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991315948,</li> </ul> we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA1c $>7\%$ . <u>Główne argumenty decyzji:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dostępność w Polsce agonistów receptora GLP-1 o udokumentowanych korzyściach klinicznych,</li> <li>• Brak dowodów na wpływ wnioskowanego leku na istotne klinicznie punkty końcowe,</li> <li>• Wzrost wydatków płatnika publicznego,</li> </ul> Istotna różnica w poziomie refundacji w stosunku do innych agonistów GLP-1 i flozyn.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2021 z dnia 18 października 2021 roku</p> <p>Rekomendacja nr 121/2021 z dnia 18 października 2021 r.</p>	<p>Rybelsus (semaglutidum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c <math>\geq</math> 8%, z otyłością definiowaną jako BMI <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek <math>\geq</math> 55 lat dla mężczyzn, <math>\geq</math> 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Rybelsus (semaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c <math>\geq</math> 8%, z otyłością definiowaną jako BMI <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek <math>\geq</math> 55 lat dla mężczyzn, <math>\geq</math> 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, wyłącznie pod warunkiem (...)</p> <p>Semaglutyd (produkt leczniczy Ozempic, roztwór do wstrzykiwań) jest objęty refundacją i jest finansowany (w węższym niż wnioskowane) wskazaniu w brzmieniu: cukrzyca typu 2 przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c <math>\geq</math> 8%, z otyłością definiowaną jako BMI <math>\geq</math> 35 kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ponadto, w dniu 12 lutego 2021 produkt leczniczy Ozempic (semaglutyd) uzyskał warunkowo pozytywną rekomendację w zakresie jego finansowania (Rekomendacja nr 14/2021) w populacji tożsamej z ocenianą w niniejszym wniosku dla leku Rybelsus (semaglutyd w postaci tabletek). Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, które wskazują, iż stosowanie semaglutylu u pacjentów z cukrzycą typu 2 istotnie wpływa na redukcję poziomu HbA1c w porównaniu zarówno do placebo, stosowanego z insuliną i metforminą, jak i w porównaniu do inhibitorów SGLT-2. Należy natomiast podkreślić, że nie dla wszystkich punktów końcowych, w tym odnoszących się do osiągnięcia HbA1c &lt; 7% czy redukcji masy ciała, uzyskano istotną statystycznie przewagę wyników względem inhibitorów SGLT-2. Niewątpliwie ograniczeniem analizy klinicznej jest brak wnioskowania w oparciu o wyniki badań dla specyficznej subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu 2, wskazanej we wniosku refundacyjnym. Ograniczenie to jest podstawową przyczyną, dla której uzasadnione jest dążenie do zrównania kosztów terapii lekiem Rybelsus do poziomu kosztów terapii najtańszym z inhibitorów SGLT -2. Uwzględniono również oszacowania w analizie ekonomicznej wskazujące, że (...). Z kolei wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują (...). Niemniej należy zauważyć, iż zużycie leku oszacowane na podstawie wskazań i danych o populacji, która może zastosować ten lek, jest wielokrotnie wyższe niż przedstawiają to oszacowania wnioskodawcy (ok. 60 tys. pacjentów przy ewentualnym objęciu refundacją zyskuje uprawnienie do refundacji leku ze względu na przyjęte wskazania, a powyższy wynik przedstawiono dla populacji (...).odpowiednio w I i II roku refundacji). Ze względu na</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
		<p>spodziewany wpływ na budżet płatnika, wielokrotnie wyższy niż zaprognozowano w analizach wnioskodawcy, zasadne jest wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy całkowity wpływ na budżet płatnika z tytułu refundacji ww. technologii. W opinii ujęto również, że większość odnalezionych wytycznych klinicznych zaleca zastosowanie agonistów receptora GLP-1 przy otyłości pacjentów, a także w przypadku współwystępującej choroby sercowo-naczyniowej lub ryzyku wystąpienia takich chorób. Agoniści receptora GLP-1 w odnalezionych zaleceniach znajdują miejsce także na dalszych etapach leczenia: w terapii dwulekowej, trójlekowej oraz insulinoterapii prostej i złożonej. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, ale także zaproponowaną cenę wnioskowanej technologii, zasadnym wydaje się finansowanie leku Rybelsus (semaglutyd) wyłącznie pod warunkiem (...).</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 11 października 2021 roku</b> <b>Rekomendacja nr 119/2021 z dnia 15 października 2021 r.</b></p>	<p>Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek <math>\geq 55</math> lat dla mężczyzn, <math>\geq 60</math> lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu zgodnym z poniższym: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c <math>\geq 8\%</math>, z otyłością definiowaną jako BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek <math>\geq 55</math> lat dla mężczyzn, <math>\geq 60</math> lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, (...) i wydawania w aptece (...) pod warunkiem (...) oraz wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczyłby całkowity budżet płatnika na refundację ocenianej technologii. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii lekowej we wnioskowanym wskazaniu i widzi konieczność doprecyzowania i ujednoczenia wskazań dla wszystkich analogów GLP-1 znajdujących się w jednej grupie limitowej oraz konieczność (...) i wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowity budżet na refundację ocenianej technologii. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. produkt leczniczy Trulicity w dawkach 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg i 4,5 mg jest refundowany w zakresie wskazań „Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c <math>\geq 8\%</math>, z otyłością definiowaną jako</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
		<p>BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek <math>\geq 55</math> lat dla mężczyzn, <math>\geq 60</math> lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu".</p> <p>Wniosek dotyczy rozszerzenia obowiązującego wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Trulicity o następujące grupy chorych: po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m<sup>2</sup>; po niepowodzeniu leczenia insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>. Wskazanie wnioskowane znosi także warunek leczenia co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy przy utrzymaniu warunku dotyczącego bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji pacjentów z BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> oraz zastępuje warunek poziomu HbA1c <math>\geq 8\%</math> wymogiem niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy typu 2. Negatywnie należy się odnieść do brzmienia wnioskowanego wskazania, w którym w porównaniu z obecnie obowiązującym wskazaniem refundacyjnym dla produktu leczniczego Trulicity m.in. zrezygnowano z odniesienia do poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) i w jego miejsce zamieszczono nieprecyzyjny zapis o „niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy”. Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie diabetologii takie rozwiązanie może prowadzić do niewłaściwej interpretacji wskazania refundacyjnego, a w efekcie do niestosowania refundacji u części pacjentów spełniających warunki lub włączania pacjentów niezależnie od poziomu HbA1c. Dodatkowo Rada Przejrzystości w swoim stanowisku podkreśliła potrzebę ujednoczenia wskazań refundacyjnych wszystkich analogów GLP-1 znajdujących się w jednej grupie limitowej. Jednocześnie pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, w której przedstawiono jedno badanie kliniczne z randomizacją (RCT) częściowo obejmujące populację zgodną z wnioskowaną - REWIND. Jest to badanie, w którym porównywano stosowanie dulaglutynu w dawce 1,5 mg/tydzień (DUL) względem placebo (PLC). Badanie REWIND wykazało wyższość terapii DUL względem PLC po 5,4 latach obserwacji w zakresie liczby udarów mózgu ogółem, liczby udarów mózgu niezakończonych zgonem, liczby złożonych zdarzeń mikronaczyniowych w nerce, a także dla złożonego punktu końcowego MACE, na który składało się wystąpienie: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udaru mózgu niezakończony zgonem. Profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
		<p>Rozpatrzono wyniki analizy ekonomicznej, w której stosowanie produktu leczniczego Trulicity w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce leczenia standardowego jest (...)Oszacowany ICUR dla porównania DUL vs PLC (...).</p> <p>Natomiast należy podnieść, że oszacowanie potencjalnej wielkości sprzedanych opakowań nie przystaje do potrzeby zdrowotnej w populacji, która jest wielokrotnie wyższa niż prognozowana w analizach wnioskodawcy. Eksperti kliniczni wskazują, że liczebność populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy będą przyjmować produkt leczniczy Trulicity po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane, wyniesie około 20-50 tys. chorych. Oszacowania te są (...)od oszacowań wnioskodawcy.</p> <p>Z tego względu wynik oszacowań wnioskodawcy jest obarczony znaczną niepewnością, a z ewentualną refundacją powinno wiązać się z (...) i wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowite koszty refundacji ocenianej technologii lekowej.</p> <p>Wytyczne kliniczne pozytywnie odnoszą się do stosowania terapii agonistami receptora GLP-1 w przypadku współwystępującej choroby sercowo-naczyniowej lub ryzyka wystąpienia takich chorób. W wytycznych refundacyjnych wskazuje się na skuteczność dulaglutylu. W większości obejmują one stosowanie dulaglutylu w skojarzeniu dwu- lub trójlekowym, a jedynie IQWiG G-BA 2019 zaleca dulaglutyl także w monoterapii. Rekomendacja CADTH 2016 uzależnia stosowanie dulaglutylu od zrównania kosztów terapii z najtańszą dostępną alternatywą z uwagi na to, że dulaglutyl jest technologią kosztowo-nieefektywną. Ewentualne rozszerzenie obowiązującego wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Trulicity byłoby zasadne we wskazaniu o brzmieniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c <math>\geq 8\%</math>, z otyłością definiowaną jako BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek <math>\geq 55</math> lat dla mężczyzn, <math>\geq 60</math> lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, jako leków dostępnych w aptece na receptę. Warunkiem powyższego jest jednak (...) oraz wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczyłby całkowity budżet płatnika na refundację ocenianej technologii.</p>
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr</b>	Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco



Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>36/2021 z dnia 29 marca 2021 roku Rekomendacja nr 36/2021 z dnia 2 kwietnia 2021 r.</p>	<p>dorostych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny.</p>	<p>kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny na dotychczas proponowanych warunkach.</p> <p>Pod uwagę wzięto wyniki oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa opartej na badaniach przedstawionych w poprzednim raporcie Agencji dotyczącym wnioskowanego wskazania w 2018 roku. Ponadto uwzględniono wyniki badań włączonych do przeglądu (Bataineh 2019 oraz SITA-CANA). W pierwszym z badań wykazano brak istotnej różnicy w zmianie średniego stężenia HbA1c, średniego stężenia trójglicerydów oraz średniego stężenia cholesterolu HDL pomiędzy grupami KAN + MET względem GLI + MET po 16 tygodniach leczenia. W drugim z badań (badanie obserwacyjne) pod koniec trwającego 26. tygodni okresu obserwacji zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść KAN dla punktów końcowych: zmiany stężenia HbA1c względem wartości początkowych, zmiany stężenia FPG, zmiany masy ciała oraz BMI, zmiany wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi. Niemniej wyniki te z uwagi na niższą jakość badania SITA-CANA (jednoramienne, retrospektywne badanie obserwacyjne) są traktowane z ostrożnością. Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa, hipoglikemia o ciężkim stopniu nasilenia występowała istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych stosujących KAN+MET niż w grupie stosującej GLI+MET oraz z porównywalną częstością względem PLC+MET+SU, InsGLAR+MET+SU oraz SITA+MET+SU. Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej, stosowanie KAN w miejsce komparatorów jest (...). Analiza wpływu na budżet wskazuje na (...). Jednak ze względu na założenia dotyczące populacji docelowej, możliwe jest nawet dwukrotne niedoszacowanie populacji, a w konsekwencji niedoszacowanie wpływu na budżet płatnika. Wobec stanowiska Rady Przejrzystości oraz ze względu na istotność problemu zdrowotnego, Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualne finansowanie ze środków publicznych leku Invokana w ocenianym wskazaniu (...).</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 16/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku Rekomendacja nr 16/2021 z dnia 19 lutego 2021 r.</p>	<p>Tresiba (insulinum degludecum) we wskazaniu: cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq</math>8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5, wkłady 3 ml, kod GTIN: 05909991107833,</li> <li>• Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3, wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991107864,</li> </ul> <p>we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia,</li> </ul>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq 8\%</math>,</li> <li>• cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,</li> <li>• cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).</li> </ul> <p>w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go z 30% poziomem odpłatności w ramach refundacji aptecznej (...).</p> <p>Aktualnie insulina degludec jest finansowana ze środków publicznych w populacji z cukrzycą typu 1 u dorosłych, cukrzycą typu 2 u pacjentów dorosłych leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq 8\%</math>, cukrzycą typu 2 u pacjentów dorosłych leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO). Oceniany wniosek dotyczy rozszerzenia wskazań refundacyjnych o populację pediatryczną, młodzież i dzieci powyżej 1. roku życia.</p> <p>Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się głównie na wynikach porównania bezpośredniego insuliny degludec (IDec) z insuliną detemir (IDet) w populacji pediatrycznej w wieku od 1 do 17 r.ż. z cukrzycą typu 1 na podstawie badania BEGIN Young 1.</p> <p>Zgodnie z wynikami badania BEGIN Young 1, dla okresu obserwacji wynoszącego 26 tyg., potwierdzono hipotezę badania i wykazano niemniejszą skuteczność insuliny degludec w porównaniu do insuliny detemir w zakresie zmiany hemoglobiny glikowanej HbA1c względem wartości początkowych. Po 52 tyg. obserwacji, zmiany HbA1c względem wartości początkowych były porównywalne w obu grupach, przy czym różnice nie były istotne statystycznie. Po 52 tyg. obserwacji, wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir w zakresie redukcji stężenia glukozy na czczo (FPG) i samodzielnego pomiaru glukozy we krwi (SMPG). Różnice dla 26 tyg. okresu obserwacji dla FPG i SMPG nie osiągnęły istotności statystycznej. Wykazano także, iż w 52 tyg. okresie obserwacji pacjenci stosujący insulinę degludec wymagali 30% mniej insuliny bazowej i 18% mniej insuliny łącznie (insuliny bazowej i insuliny aspart) niż pacjenci z grupy insuliny detemir.</p> <p>W ramach analizy bezpieczeństwa, po 52 tyg. terapii, w grupie IDeg raportowano istotnie statystycznie mniej niż w grupie IDet epizodów: hiperglikemii z objawami, hiperglikemii z ketozą oraz stwierdzono istotnie statystycznie większy wzrost wyniku odchylenia</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
		<p>standardowego masy ciała u pacjentów leczonych insuliną degludec w porównaniu do insuliny detemir.</p> <p>Niemniej należy podkreślić, że nie zidentyfikowano badań umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec z insuliną glargine, a także badań pozwalających ocenić skuteczności i bezpieczeństwo insuliny degludec w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2, co stanowi główne ograniczenie przeprowadzonej analizy.</p> <p>Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej (...). Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazała (...).</p> <p>Biorąc pod uwagę ograniczenia oceny skuteczności klinicznej oraz wyniki analizy ekonomicznej i finansowej i związane z nimi niepewności, objęcie refundacją ocenianej technologii można uznać za zasadne (...).</p>
<p><b>Rekomendacja nr 14/2021 z dnia 12 lutego 2021 r.</b></p> <p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2021 z dnia 8 lutego 2021 roku</b></p>	<p>Ozempic (semaglutidum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c <math>\geq</math> 8%, z otyłością definiowaną jako BMI <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek <math>\geq</math> 55 lat dla mężczyzn, <math>\geq</math> 60 lat dla</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ozempic (semaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c <math>\geq</math> 8%, z otyłością definiowaną jako BMI <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek <math>\geq</math> 55 lat dla mężczyzn, <math>\geq</math> 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, wyłącznie pod warunkiem (...).</p> <p>Wskazanie, którego dotyczy zlecenie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Ozempic (semaglutyd), jednocześnie lek ten znajduje się aktualnie na liście leków refundowanych i jest finansowany (w węższej niż wnioskowana) populacji chorych z cukrzycą typu 2 przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c <math>\geq</math> 8 %, z otyłością definiowaną jako BMI <math>\geq</math> 35 kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.</p> <p>Pod uwagę wzięto także wyniki analizy klinicznej, które wskazują, iż stosowanie semaglutylu u pacjentów z cukrzycą typu 2 istotnie wpływa na redukcję poziomu HbA1c i masy ciała w porównaniu zarówno do placebo, stosowanych razem z insuliną i metforminą, jak i inhibitorów SGLT-2.</p> <p>Niewątpliwie ograniczeniem jest, że wnioskowanie w oparciu o dostępne dowody naukowe wiąże się z niepewnością, głównie w odniesieniu do braku wyników badań dla specyficznej subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu 2, wskazanej we wniosku refundacyjnym.</p>



Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu	<p>Ograniczenie to jest podstawową przyczyną, dla której uzasadnione jest dążenie do zrównania kosztów terapii lekiem Ozempic do poziomu kosztów terapii najtańszym z inhibitorów SGLT2.</p> <p>Uwzględniono oszacowania w analizie ekonomicznej wskazujące, że (...).Z kolei analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują (...).</p> <p>W opinii ujęto również, że większość odnalezionych wytycznych klinicznych zaleca zastosowanie agonistów receptora GLP-1 przy otyłości pacjentów, a także w przypadku współwystępującej choroby sercowo-naczyniowej lub ryzyku wystąpienia takich chorób. Agoniści receptora GLP-1 w odnalezionych zaleceniach znajdują miejsce także na dalszych etapach leczenia: w terapii dwulekowej, trójlekowej oraz insulinoterapii prostej i złożonej.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, ale także zaproponowaną cenę wnioskowanej technologii, zasadnym wydaje się finansowanie leku Ozempic (semaglutyd) wyłącznie pod warunkiem (...).</p>
<p><b>Rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r.</b></p> <p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2020 z dnia 14 września 2020 roku</b></p>	<p>Forxiga (dapagliflozinum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub</li> <li>2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub</li> <li>3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:</li> </ol>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym pod warunkiem (...).</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści zdrowotne dla pacjentów z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.</p> <p>Do analizy klinicznej włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące dapagliflozyna (DAPA) z placebo. Wyniki wskazują na korzyść z zastosowania wnioskowanej technologii m. in. w zakresie występowania zdarzeń opisanych jako: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca; złożonego punktu „nerkowego” czy hospitalizacji z powodu niewydolności serca.</p> <p>W zakresie analizy ekonomicznej oszacowany ICUR wskazuje, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza względem placebo. Jednocześnie technologia jest kosztowo-użyteczna, gdy szacowany ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenia budżetu płatnika publicznego, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji (wykluczenie całej populacji pacjentów z problemami nerkowymi).</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq</math> 55 lat dla mężczyzn, <math>\geq</math>60 lat dla kobiet,</li> <li>• dyslipidemia,</li> <li>• nadciśnienie tętnicze,</li> <li>• palenie tytoniu,</li> <li>otyłość.</li> </ul>	<p>Mając na uwadze ograniczenia związane z przedstawionymi danymi w ramach analizy klinicznej oraz wątpliwości co do rzeczywistej liczby pacjentów, którzy będą stosować lek Forxiga w ramach refundacji, w opinii Prezesa zasadne jest (...) co ma na celu zabezpieczenie budżetu płatnika publicznego związanych z refundacją leku Forxiga.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 44/2019 z dnia 7 czerwca 2019 r.</b> <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2019 z dnia 3 czerwca 2019 roku</b></p>	<p>Fiasp® (insulinum aspartum) we wskazaniu: cukrzyca typu I</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego FIASP (insulinum aspartum) we wskazaniu: cukrzyca typu 1</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p> <p>Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej technologii oparto na 3 badaniach RCT porównujących szybciej działającą insulinę aspart (FIAsp) z insuliną aspart (IAsp) stosowaną jako wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MIDI) - badanie Onset 1 lub stosowana w ciągłym podskórnym wlewie insuliny (pompa insulinowa, CSII) - badanie Onset 4 i Onset 5.</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wykazały, że szybciej działająca insulina aspart (FIAsp) nie jest gorsza od insuliny aspart (IAsp) w zakresie zmiany redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c w grupie pacjentów, u których stosowano wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI) przed posiłkiem (pre). Ponadto wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść FIAsp w zakresie: wyrównania glikemii wyrażonej wartością HbA1c do wartości nie wyższej niż 7,0%, w przypadku FIAsp stosowanego przed posiłkiem (FIAsp PRE) w postaci wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (MDI). Należy jednak wskazać w przypadku FIAsp stosowanego po rozpoczęciu posiłku (FIAsp POST) podawanego przez MDI nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic względem IAsp w odsetku pacjentów z docelowym poziomem HbA1c &lt;7,0%. Ponadto zaobserwowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść FIAsp POST w zakresie docelowego poziomu HbA1c &lt;7,0% i brak hipoglikemii ciężkiej, docelowy poziom HbA1c <math>\leq</math>6,5%, docelowy poziom HbA1c <math>\leq</math>6,5% i brak hipoglikemii ciężkiej, docelowy poziom HbA1c <math>\leq</math>6,5% i brak hipoglikemii ciężkiej i przyrostu masy ciała &lt;3,0%.</p> <p>Należy jednak podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami, do których należą m.in. w badaniu Onset 4 nie testowano żadnej hipotezy badawczej oraz nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby, ponadto badanie obejmowało niewielką liczbę pacjentów, a okres leczenia był stosunkowo krótki (6 tygodni); badania RTC Onset 1 i Onset</p>

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

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
		<p>z insuliną glargine, semaglutyd rzadziej powodował ciężką lub potwierdzoną stężeniem glukozy we krwi hipoglikemię.</p> <p>Inkrementalny wpływ na budżet płatnika pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianego leku jest znaczący i sięga kilkudziesięciu milionów w zależności od roku analizy. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji.</p>
<p>Rekomendacja nr 29/2019 z dnia 30 kwietnia 2019 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 roku</p>	<p>Forxiga® (dapagliflozyna) we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA<sub>1c</sub> ≥8%</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga® (dapagliflozyna) we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA<sub>1c</sub> ≥8%, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści zdrowotne dla pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA<sub>1c</sub> ≥8% stosujących dapagliflozynę.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie dapagliflozyny (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w miejsce insuliny bazowej (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w wariantcie bez uwzględnienia RSS generuje wyższe koszty dla płatnika publicznego.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenia budżetu płatnika publicznego, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji, tym samym zalecane jest pogłębienie przedstawionej propozycji wnioskodawcy w zakresie instrumentu dzielenia ryzyka.</p>
<p>Rekomendacja nr 27/2019 z dnia 30 kwietnia 2019 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 roku</p>	<p>Ryzodeg® (insulinum degludecum+insulinum aspartum) we wskazaniach: cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej, cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA<sub>1c</sub> ≥8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, ale pod warunkiem obniżenia ceny leku.</p> <p>Wyniki badania potwierdziły, że Ryzodeg® (IDegAsp) nie jest gorszy niż komparatory (insuliny Detemir+Aspart w cukrzycy typu 1 oraz w cukrzycy typu 2: insuliny BIAspart, z lub bez doustnych leków przeciwcukrzycowych) lub insuliny Glargine+Aspart z lub bez doustnych leków przeciwcukrzycowych w zakresie redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub>.</p>

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



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

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

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
<p>Rekomendacja nr 60/2016 z 29 września 2016 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2016 z dnia 26 września 2016 r.</p>	<p>Abasaglar® (insulina glargine) 100j./ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 10 wkładów po 3 ml we wskazaniu:</p> <p>- cukrzyca typu 2</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.</p> <p>Prezes Agencji, przychyliając 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.</p> <p>Wytyczne kliniczne wskazują, że insuliny z grupy długodziałających analogów insuliny (ang. <i>long acting analogues</i>, LAA) mają podobną skuteczność jak insuliny NPH (ang. <i>neutral protamine hagedorn</i>, insulina bazalna o pośrednim i długim czasie działania). Wartość dodana wynika przede wszystkim z rzadszych iniekcji, co jest szczególnie ważne w przypadku pacjentów mających problemy z samodzielnią iniekcją insuliny oraz ze zmniejszenia ryzyka występowania epizodów hipoglikemii. Pomimo dużej liczby badań, dowody na skuteczność insuliny glargine (IG) są umiarkowanej jakości. Dla wielu punktów końcowych wyniki metaanaliz odnoszące się do skuteczności nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, a wyniki cząstkowe poszczególnych badań wskazywały czasem na odmienny kierunek zależności pomiędzy porównywanymi terapiami.</p> <p>Większość porównań wskazała na efektywność kosztową schematów zawierających Abasaglar®. Interpretując wyniki należy pamiętać o niewielkiej ilości dowodów naukowych wskazujących na wyższość ocenianej interwencji nad komparatorami, która jest podstawą do przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów.</p>
<p>Rekomendacja nr 29/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r.</p>	<p>Komboglyze®, Saksagliptyna+Metforminy chlorowodorek, 2,5 mg + 1000 mg, 60 tabletek powlekanych oraz Komboglyze®, Saksagliptyna+Metforminy chlorowodorek, 2,5 mg + 850 mg, 60 tabletek powlekanych we wskazaniach:</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Komboglyze® w analizowanych wskazaniach.</p> <p>Na podstawie stanowiska Rady Przejrzystości brak jest dowodów naukowych dobrej jakości, które wskazywałyby na istotny klinicznie wpływ wnioskowanej technologii na pierwszorzędowe punkty końcowe w porównaniu do aktualnie refundowanych komparatorów, a ze względu na działanie immunosupresyjne niepewny staje się stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego. Wnioskodawca w analizach wykazał statystycznie istotną skuteczność wnioskowanej technologii w odniesieniu do zmiany masy ciała, jednakże wynik ten nie stanowi zmiany o znaczeniu istotnym klinicznie.</p>



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

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<p>sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>;</p> <p>W skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>.</p>	<p>pełnotekstowej, przez co wnioskowanie o efektywności klinicznej terapii na jego podstawie ma ograniczoną wiarygodność.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 245/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</b></p> <p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 344/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</b></p>	<p>Trajenta® (linagliptyna) (EAN: 5909990896141) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Trajenta® w analizowanym wskazaniu. Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, iż odnalezione dowody naukowe nie wskazują na przewagę linagliptyny lub przewaga ta jest niewielka nad dotychczas stosowanymi terapiami. Linagliptyna jest lekiem z grupy DPP-4 (inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4), stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 i o zbliżonej do nich skuteczności.</p> <p>Bardzo wysokie koszty terapii nie są uzasadnione istotną korzyścią kliniczną dla pacjenta. Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 215/2014 z dnia 15 września 2014 r.</b></p>	<p>Levemir®, Penfill®, 5x3 ml, EAN 5909990005741 we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Levemir®, Penfill®, 5x3 ml, EAN 5909990005741 we wskazaniu cukrzyca typu 2. Prezes Agencji rekomenduje kontynuację refundowania wnioskowanej interwencji w leczeniu cukrzycy typu 2, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 268/2014 z dnia 15 września 2014 r.</p>		<p>refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64).</p>
<p>Rekomendacja nr 211/2014 z dnia 8 września 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 262/2014 z dnia 8 września 2014 r.</p>	<p>Invokana®, kanaglifozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana®, kanaglifozyna, tabl. powł., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168; we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana:</p> <p>1. w dwulekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>;</p> <p>2. w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Invokana®, kanaglifozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana®, kanaglifozyna, tabl. powł., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168; we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana:</p> <p>1. w dwulekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>;</p> <p>2. w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>.</p>
<p>Rekomendacja nr 212/2014 z dnia 8 września 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr</p>	<p>Lantus® (insulina glargine) (EAN: 5909990617555, 5909990895717) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus® (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555 oraz Lantus® (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717, we</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
264/2014 i 265/2014 z dnia 8 września 2014 r.		wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. Rada proponuje utrzymanie dotychczasowych wskazań do finansowania leku. Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego refundacja wnioskowanej technologii mogłaby wielokrotnie obciążyć budżet przeznaczony 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.
Rekomendacja nr 210/2014 z dnia 1 września 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 261/2014 z dnia 1 września 2014 r.	Ristaben® (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., EAN 5901549324730, we wskazaniach: 1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA <sub>1c</sub> >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35kg/m <sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ristaben® (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., EAN 5901549324730, we wskazaniach: 1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA <sub>1c</sub> >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35kg/m <sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych; 2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA <sub>1c</sub> >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą >20 lat)

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

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

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



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



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

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
201/2013 z dnia 23 września 2013 r.	sulfonilomocznika, z określonym poziomem $HbA_{1c} \geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z $BMI \geq 35$ $kg/m^2$ .	
Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.	Forxiga®, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga®, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884 w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 92/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 146/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.	Levemir® (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz $HbA_{1c} \geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levemir® (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml; EAN 5909990005741, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz $HbA_{1c} \geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2013 z dnia 18 marca 2013 r.	Lantus® (insulina glargine) we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z $HbA_{1c} \geq 8\%$ i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus® (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkł. do wstrzykiwaczy OptiPen/Click® Star po 3 ml (kod EAN 5909990895717) oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar® po 3 ml (kod EAN 5909990617555), we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z $HbA_{1c} \geq 8\%$ i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat.

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

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą	
Stanowisko RK nr 24/9/2010 z dnia 12 kwietnia 2010 r.	Wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2 jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych z 50% odpłatnością.
Stanowisko RK nr 23/8/2010 z dnia 29 marca 2010 r.	Saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Stanowisko RK nr 20/6/2010 z dnia 15 marca 2010 r.	Liraglutidum (Victoza®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku liraglutyd (Victoza®), roztwór do wstrzykiwań, 6mg/ml, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Stanowisko RK nr 11/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.	Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Stanowisko RK nr 32/10/2009 z dnia 11 maja 2009 r.	Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.
Stanowisko RK nr 11/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r.	Sitagliptyna (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sitagliptyny (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.
Stanowisko RK nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Insulina glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych, zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.
Stanowisko RK nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Insulina detemir (Levemir® Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny detemir (Levemir® Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami:

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

[...] fragment zaczerpiony

### 3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

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

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

Tab. 19. Rekomendacje refundacyjne dla insuliny degludec w leczeniu cukrzycy typu 1 i typu 2.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
SMC 2015	Cukrzyca u młodzieży i dzieci w wieku od 1 roku życia	Negatywna rekomendacja SMC ze względu na brak złożenia wymaganych dokumentów.
SMC 2016	Cukrzyca u dorosłych	Insulina degludec (Tresiba®) <b>została zaakceptowana</b> do stosowania.
AWMSG 2022	Cukrzyca u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 1 roku życia	Insulina degludec (Tresiba®) <b>jest rekomendowana</b> w leczeniu cukrzycy u dorosłych pacjentów, młodzieży i dzieci w wieku od 1 roku życia.
NCPE 2015	Cukrzyca u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 1 roku życia	Insulina degludec (Tresiba®) <b>nie jest rekomendowana</b> w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 1 roku życia. Wg NCPE insulina degludec nie jest kosztowo-efektywna w porównaniu z insuliną glargine w leczeniu cukrzycy.

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

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
TLV 2013	Cukrzyca typu 1 i typu 2	Produkt Tresiba® (insulina degludec) <b>powinien być finansowany</b> dla pacjentów z cukrzycą typu 1 i dla pacjentów z cukrzycą typu 2, u których inna insulinoterapia nie jest wystarczająca do osiągnięcia celów leczenia z powodu hipoglikemii.
FHI 2015	Cukrzyca typu 1	Norweska Agencja Leków stwierdziła, że insulina degludec (Tresiba®) nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wpisania na listę refundacyjną w leczeniu cukrzycy typu 1.
FHI 2016	Cukrzyca typu 1	Norweska Agencja Leków <b>zatwierdziła</b> zwrot kosztów dla insuliny degludec (Tresiba®).
FHI 2019	Cukrzyca typu 2	Tresiba® (insulina degludec) <b>nie została zatwierdzona</b> w leczeniu cukrzycy typu 2.^

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



### 3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Obecnie w Polsce w wykazie leków refundowanych znajduje się dziewięć grup limitowych obejmujących leki stosowane w leczeniu cukrzycy (Obwieszczenie MZ 2023):

- 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich,
- 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny,
- 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina,
- 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika,
- 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza,
- 85.0, Hormony trzustki - glukagon,
- 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny,
- 252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1,
- 258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP4.

**Preparat Tresiba® nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych i nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych (Obwieszczenie MZ 2023).**

W poniższej tabeli umieszczono zestawienie aktualnie refundowanych grup leków wraz ze wskazaniami objętymi refundacją. Zestawienie wszystkich technologii medycznych stosowanych w leczeniu cukrzycy wraz z poziomem finansowania przedstawiono w Aneksie 7.1.

**Tab. 20. Zestawienie aktualnie refundowanych grup leków, stosowanych w leczeniu cukrzycy, wraz z dokładnymi zakresami wskazań.**

Numer grupy	Nazwa grupy	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
14.1	Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	Cukrzyca (z wyjątkiem niektórych leków, zawierających <i>Insulinum aspartum</i> , które są refundowane tylko w cukrzycy typu 1)	-
14.3	Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	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 o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)	-

Numer grupy	Nazwa grupy	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
15.0	Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	Cukrzyca*	Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy
16.0	Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	Cukrzyca	-
17.0	Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	Cukrzyca	-
85.0	Hormony trzustki - glukagon	Cukrzyca	-
251.0	Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq$ 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1)potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3)obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek $\geq$ 55 lat dla mężczyzn, $\geq$ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość**	-
252.0	Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq$ 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1)potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3)obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek $\geq$ 55 lat dla mężczyzn, $\geq$ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu	-

Numer grupy	Nazwa grupy	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
258.0	258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące).	-

\* Niektóre preparaty metforminy wskazane są także w leczeniu nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi oraz w leczeniu zespołu policystycznych jajników; \*\* dapagliflozyna i empagliflozyna refundowane są również w leczeniu przewlekłej niewydolności serca, a dapagliflozyna dodatkowo w leczeniu przewlekłej choroby nerek.

## 4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (Rozporządzenie MZ).

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

### 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

W Polsce w leczeniu cukrzycy refundowane są następujące leki przeciwcukrzycowe (Obwieszczenie MZ 2023):

- insuliny;
- inhibitory DPP-4;
- agoniści receptora GLP-1;
- glukagon;
- inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza);
- inhibitory SGLT-2 (flozyny: empagliflozyna, dapagliflozyna, kanagliflozyna);
- metformina;
- pochodne sulfonylomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, insulina degludec wskazana jest w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia (Tresiba ChPL). Obecnie w Polsce w leczeniu cukrzycy dostępnych jest kilka grup leków, w tym insuliny i doustne leki przeciwcukrzycowe, z których wiele objętych jest refundacją.

We wszystkich odnalezionych wytycznych, w określonych przypadkach rekomendowane jest stosowanie insuliny w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz typu 2.

W leczeniu cukrzycy typu 1 zalecane jest stosowanie analogów insuliny (PTD 2022, SIGN 2017, SIGN 2017 a), w tym analogów długodziałających, do których należy insulina degludec (ADA 2022, NICE 2022, CDA 2018, CDA 2020). Według wytycznych dotyczących leczenia cukrzycy u dzieci i młodzieży, insulina jest preferowaną i w większości przypadków jedyną opcją w leczeniu cukrzycy typu 1 (PTD 2022, ADA 2022, NICE 2022, CDA 2018, CDA 2020, SIGN 2017, SIGN 2017 a).

Zgodnie z wytycznymi polskimi oraz zagranicznymi, stosowanie insuliny (w tym jej analogów długodziałających) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 jest rekomendowane na dalszych etapach leczenia cukrzycy, po nieskuteczności terapii doustnej (PTD 2022, ADA

2022, AACE/ACE 2020, NICE 2022, ESC/EASD 2019, ADA I EASD 2019, ADA I EASD 2022, CDA 2018, CDA 2020, IDF 2017, SIGN 2017, SIGN 2017 a). W przypadku cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży - insulina jest rekomendowana m.in. w wytycznych PTD 2022, ADA 2022, NICE 2022, CDA 2018, CDA 2020.

### Cukrzyca typu 1

Zgodnie z polskimi wytycznymi, dotyczącymi leczenia cukrzycy typu 1, zarówno u dzieci, młodzieży jak i dorosłych bezwzględnie rekomendowana jest insulinoterapia (PTD 2022). Uwzględniając fakt, że mechanizm działania właściwego komparatora powinien być jak najbardziej zbliżony do mechanizmu działania interwencji, można wnioskować, że odpowiednim komparatorem dla insuliny degludec powinna być inna insulina.

Zgodnie z polskimi wytycznymi dotyczącymi ogólnych zasad postępowania u chorych na cukrzycę typu 1, **preferowane jest stosowanie analogów insuliny ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii i większy komfort życia** (PTD 2022).

Insulina degludec jest długodziałającym analogiem insuliny ludzkiej, przeznaczonym do podskórnego podawania raz na dobę (Tresiba ChPL, MP). Mechanizm jej działania polega na swoistym wiązaniu się z ludzkimi receptorami insuliny i wywieraniu efektu farmakologicznego właściwego dla insuliny ludzkiej. Działanie insuliny polega natomiast na zmniejszaniu stężenia glukozy we krwi w momencie, gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych ułatwiając wychwyt glukozy i hamując jednocześnie uwalnianie glukozy z wątroby. Po wstrzyknięciu podskórnym insulina degludec tworzy rozpuszczalne multiheksamery, przez co powstaje źródło, z którego jest ona nieprzerwanie i powoli wchłaniania do krwioobiegu, dzięki czemu jej działanie jest długotrwałe w porównaniu do insulin krótkodziałających (Tresiba ChPL). Odnosząc się do insulin krótkodziałających, jako potencjalnego komparatora insuliny degludec, nie wydaje się aby wprowadzenie finansowania kolejnego długodziałającego analogu insuliny wpłynęło w sposób znaczący na rynek insulin krótkodziałających lub insulin o pośrednim czasie działania, ponieważ powyższe typy insulin stosowane są w różnych kontekstach klinicznych. Wyklucza to możliwość uznania ich za odpowiedni komparator. Ludzka insulina izofanowa (NPH) również nie stanowi odpowiedniego komparatora dla insuliny degludec w analizowanym wskazaniu, ponieważ po wycofaniu refundacji insuliny degludec, populacja chorych uprzednio stosująca tę insulinę najprawdopodobniej zaczęła stosować inne insuliny długodziałające, a co za tym idzie nie wpłynęło to na rynek insuliny NPH. Stąd można sądzić, że po ponownym wprowadzeniu insuliny degludec na listę leków refundowanych w Polsce, rynek insulin NPH również nie ulegnie zmianom - insulinę degludec będą stosować chorzy uprzednio leczeni insuliną glargine lub detemir. Uwzględniając dodatkowo mechanizm działania insuliny degludec oraz jej działanie farmakodynamiczne w organizmie człowieka, a także fakt, że w niektórych wytycznych stosowanie insuliny degludec jest zalecane wymiennie w stosunku do insuliny glargine oraz insuliny detemir, tj. innych insulin długodziałających (NICE 2022, CDA 2018, CDA 2020), uznano że odpowiednim komparatorem dla insuliny degludec w leczeniu cukrzycy typu 1, zarówno u dzieci, młodzieży jak i dorosłych będą inne refundowane długodziałające analogi insuliny.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ, w Polsce obecnie refundowane są 2 długodziałające analogi insuliny - insulina detemir oraz insulina glargine. Należy

---

oczekiwać, że w praktyce medycznej przede wszystkim one mogą zostać zastąpione przez ocenianą technologię. Obydwie stanowią więc odpowiednie komparatory dla insuliny degludec w leczeniu cukrzycy typu 1.

### Cukrzyca typu 2

Mając na uwadze pozycję insulin we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych klinicznych (patrz rozdz. 2.1.7) jako leków, które nie są alternatywą dla leków doustnych, a w większości przypadków kolejnym etapem leczenia (m.in. od etapu 3 w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego dla cukrzycy typu 2), w niniejszej analizie nie rozważano doustnych leków przeciwcukrzycowych jako technologii alternatywnych dla insuliny degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy typu 2.

Analogicznie jak w przypadku cukrzycy typu 1, przewiduje się, że wprowadzenie długodziałającego analogu insuliny nie będzie w sposób znaczący wpływać na rynek insulin krótko- lub szybko działających, stąd nie będą one stanowić komparatora dla insuliny degludec, ponieważ te grupy insulin podawane są w różnych kontekstach klinicznych. Insulina NPH również nie stanowi odpowiedniego komparatora na insuliny degludec w analizowanym wskazaniu, ponieważ zgodnie z wnioskowanym wskazaniem stosowanie insuliny degludec musi być poprzedzone stosowaniem insuliny NPH - wspomniane insuliny są więc stosowane na innych etapach leczenia. Biorąc pod uwagę przytoczone argumenty, tak jak we wskazaniu dotyczącym leczenia cukrzycy typu 1, odpowiednim komparatorem dla ocenianej interwencji, zarówno w populacji dorosłych, jak i dzieci oraz młodzieży, będą inne aktualnie refundowane, długodziałające analogi insuliny - insulina detemir oraz insulina glargine.

**Podsumowując, na podstawie wytycznych klinicznych - krajowych i zagranicznych, uwzględniając mechanizm działania i farmakodynamikę insuliny degludec, a także brzmienie wnioskowanego wskazania refundacyjnego, stwierdzono że odpowiednie komparatory dla insuliny degludec (Tresiba®) w leczeniu:**

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

stanowią insulina detemir oraz insulina glargine, refundowane w Polsce w tożsamym - z wnioskowanym - wskazaniu (Obwieszczenie MZ 2023).

## 4.2 Charakterystyka komparatorów

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

### 4.2.1 Insulina glargine

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące insuliny glargine. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie EMA dla produktu Toujeo (ChPL Toujeo) (wg komunikatu DGL za styczeń-grudzień 2021 r. (Komunikat DGL) długodziałająca insulina glargine, którego dotyczy najwyższa kwota refundacji).

Tab. 21. Charakterystyka technologii alternatywnej - insulina glargine.

<p><b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</b></p>	<p>Toujeo SoloStar 300 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu Toujeo DoubleStar 300 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu Klarowny, bezbarwny roztwór.</p> <p>Produkt Toujeo dostępny jest w następujących opakowaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 wstrzykiwacz 3 ml DoubleStar, 05909991396565, Rp, nr EU : EU/1/00/133/037</li> <li>• 10 wstrzykiwaczy 3 ml DoubleStar, 05909991412562, Rp, nr EU: EU/1/00/133/041</li> <li>• 5 wstrzykiwaczy 1,5 ml SoloStar, 05909991215026, Rp, nr EU: EU/1/00/133/035</li> <li>• 3 wstrzykiwacze 1,5 ml SoloStar, 05909991215019, Rp, nr EU: EU/1/00/133/034</li> <li>• 1 wstrzykiwacz 1,5 ml SoloStar, 05909991215002, Rp, nr EU: EU/1/00/133/033</li> <li>• 10 wstrzykiwaczy 1,5 ml SoloStar, 05909991231538, Rp, nr EU: EU/1/00/133/036</li> <li>• 9 wstrzykiwaczy 3 ml DoubleStar, 05909991396596, Rp, nr EU: EU/1/00/133/040</li> <li>• 6 wstrzykiwaczy 3 ml DoubleStar, 05909991396589, Rp, nr EU: EU/1/00/133/039</li> <li>• 3 wstrzykiwacze 3 ml DoubleStar, 05909991396572, Rp, nr EU : EU/1/00/133/038</li> </ul>
<p><b>Kod ATC i nazwa grupy</b></p>	<p>Kod ATC: A10AE04 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, produkty długodziałające.</p>
<p><b>Substancja czynna</b></p>	<p>Insulina glargine</p>
<p><b>Wskazanie</b></p>	<p>Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat.</p>
<p><b>Dawkowanie</b></p>	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Produkt leczniczy Toujeo jest insuliną bazalną przeznaczoną do stosowania raz na dobę, o dowolnej, ale najlepiej zawsze o tej samej porze.</p> <p>Dawkowanie (dawkę oraz porę stosowania) należy ustalić indywidualnie.</p>

	<p>U pacjentów z cukrzycą typu 1 produkt leczniczy Toujeo musi być stosowany w skojarzeniu z krótko- i/lub szybko działającą insuliną w celu pokrycia zapotrzebowania na insulinę w czasie posiłków.</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2 produkt leczniczy Toujeo można stosować również w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi.</p> <p>Moc produktu leczniczego jest wyrażona w jednostkach. Jednostki te odnoszą się do produktu leczniczego Toujeo i nie są tym samym co jednostki międzynarodowe lub jednostki wyrażające moc innych analogów insuliny (patrz punkt 5.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego).</p> <p><u>Elastyczność pory podawania</u></p> <p>W razie potrzeby istnieje możliwość zmiany czasu podawania produktu leczniczego Toujeo, do 3 godzin przed lub po ustalonej porze podawania produktu leczniczego (patrz punkt 5.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego). W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego zaleca się pomiar stężenia cukru we krwi, a następnie postępowanie według ustalonego schematu dawkowania raz na dobę. Należy poinformować pacjentów, że nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.</p> <p><u>Rozpoczęcie leczenia</u></p> <p><i>Pacjenci z cukrzycą typu 1</i></p> <p>Produkt leczniczy Toujeo należy stosować raz na dobę wraz z insuliną podawaną bezpośrednio przed posiłkami. Wymagane jest indywidualne ustalenie dawki.</p> <p><i>Pacjenci z cukrzycą typu 2</i></p> <p>Zalecana początkowa dawka dobową to 0,2 jednostki/kg mc. Następnie wymagane jest indywidualne ustalenie dawki.</p> <p><u>Zamiana pomiędzy insuliną glargine 100 jednostek/ml oraz produktem leczniczym Toujeo</u></p> <p>Insulina glargine 100 jednostek/ml oraz produkt leczniczy Toujeo nie są biorównoważne i nie są bezpośrednio wymienne.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zamiana z insuliny glargine 100 jednostek/ml na produkt leczniczy Toujeo może być przeprowadzona jednostka za jednostką insuliny, ale w celu osiągnięcia zamierzonego stężenia glukozy w osoczu, może być konieczne podanie większej (o około 10 do 18%) dawki produktu leczniczego Toujeo.</li> <li>• W przypadku zamiany z produktu leczniczego Toujeo na insulinę glargine 100 jednostek/ml, dawka powinna być zmniejszona (o około 20%), w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.</li> </ul> <p>Zaleca się ściśle kontrolowanie parametrów metabolicznych w okresie zamiany produktu leczniczego oraz przez pierwsze tygodnie stosowania nowego schematu leczenia.</p> <p><u>Zamiana z innej insuliny bazalnej na produkt leczniczy Toujeo</u></p> <p>Po zamianie schematu dawkowania z zastosowaniem insuliny o pośrednim czasie działania lub insuliny o długim czasie działania na schemat z użyciem produktu leczniczego Toujeo, może być konieczna zmiana dawki insuliny bazalnej oraz dostosowanie dawki jednocześnie stosowanego leczenia przeciwcukrzycowego (dawka i czas podawania dodatkowych insulin krótko działających lub szybko działających analogów insuliny albo zmiana dawki innych stosowanych leków przeciwcukrzycowych).</p>
--	---



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zamiana z insuliny bazalnej podawanej raz na dobę na produkt leczniczy Toujeo podawany raz na dobę może być przeprowadzona jednostka za jednostką insuliny, na podstawie dawki poprzednio stosowanej insuliny bazalnej.</li> <li>• Zamiana z insuliny bazalnej podawanej dwa razy na dobę na produkt leczniczy Toujeo podawany raz na dobę. Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Toujeo wynosi 80% całkowitej dawki dobowej insuliny bazalnej, której stosowanie jest przerywane.</li> </ul> <p>U pacjentów otrzymujących wcześniej duże dawki insuliny po zastosowaniu produktu leczniczego Toujeo, ze względu na występowanie przeciwciał insuliny ludzkiej, może nastąpić poprawa reakcji na insulinę.</p> <p>Zaleca się ścisłe kontrolowanie parametrów metabolicznych w okresie zamiany produktu leczniczego oraz przez pierwsze tygodnie stosowania nowego schematu leczenia.</p> <p>W miarę poprawy parametrów metabolicznych i zwiększonej wrażliwości na insulinę może być konieczna dalsza korekta dawkowania. Weryfikacja dawki insuliny może okazać się także niezbędna w przypadku zmiany masy ciała pacjenta, jego trybu życia, zmiany pory stosowania insuliny lub wystąpienia innych okoliczności, które mogą mieć wpływ na częstość występowania hipoglikemii lub hiperglikemii (patrz punkt 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego).</p> <p><u>Zamiana produktu leczniczego Toujeo na inną insulinę bazalną</u></p> <p>W okresie zamiany leku oraz przez pierwsze tygodnie stosowania nowego schematu leczenia zaleca się nadzór lekarski oraz ścisłe monitorowanie parametrów metabolicznych. W przypadku zamiany produktu leczniczego Toujeo na inny produkt leczniczy, należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi tego produktu.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Leczenie produktem leczniczym Toujeo można stosować u młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat, na takich samych zasadach jak u dorosłych pacjentów. Przy zmianie insuliny bazalnej na produkt leczniczy Toujeo należy indywidualnie rozważyć zmniejszenie dawki insuliny bazalnej i doposażkowej, aby zminimalizować ryzyko hipoglikemii. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Toujeo u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p>Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów zostało przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>
Droga podania	<p>Produkt leczniczy Toujeo podaje się tylko podskórnie.</p> <p>Produkt leczniczy Toujeo należy podawać podskórnie przez wstrzyknięcie w powłoki brzuszne, okolice mięśnia naramiennego lub udo.</p> <p>Kolejne miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie określonego pola wstrzykiwania produktu leczniczego w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej (patrz punkty 4.4 i 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego).</p> <p>Produktu leczniczego Toujeo nie wolno podawać dożylnie, gdyż przedłużone działanie produktu zależy od podania go do tkanki podskórnej. Dożylne wstrzyknięcie zazwyczaj stosowanej dawki podawanej podskórnie może spowodować wystąpienie ciężkiej hipoglikemii.</p> <p>Produktu leczniczego Toujeo nie wolno podawać w pompach insulinowych.</p>

	<p>Produkt leczniczy Toujeo jest dostępny w dwóch wstrzykiwaczach. Okienko dawki wskazuje liczbę jednostek insuliny gotowych do wstrzyknięcia. Wstrzykiwacze Toujeo SoloStar i Toujeo DoubleStar zostały specjalnie zaprojektowane dla produktu leczniczego Toujeo, dlatego nie jest wymagane ponowne przeliczanie dawki dla każdego wstrzykiwacza.</p> <p>Przed użyciem wstrzykiwacza Toujeo SoloStar lub wstrzykiwacza Toujeo DoubleStar należy uważnie zapoznać się z instrukcją użycia wstrzykiwacza zawartą w ulotce dla pacjenta (patrz punkt 6.6 Charakterystyki Produktu Leczniczego).</p> <p>Za pomocą wstrzykiwacza Toujeo SoloStar można wstrzyknąć jednorazowo dawkę insuliny od 1 do 80 jednostek z dokładnością do 1 jednostki.</p> <p>Za pomocą wstrzykiwacza Toujeo DoubleStar można wstrzyknąć jednorazowo dawkę insuliny od 2 do 160 jednostek z dokładnością do 2 jednostek.</p> <p>W przypadku zmiany wstrzykiwacza Toujeo SoloStar na wstrzykiwacz Toujeo DoubleStar, jeśli poprzednia dawka pacjenta była liczbą nieparzystą (na przykład 23 jednostki), wówczas dawkę należy zwiększyć lub zmniejszyć o jedną jednostkę (w tym przypadku 24 lub 22 jednostki).</p> <p>Wstrzykiwacz Toujeo DoubleStar jest zalecany dla pacjentów potrzebujących co najmniej 20 jednostek na dobę (patrz punkt 6.6 Charakterystyki Produktu Leczniczego).</p> <p>Produktu leczniczego Toujeo nie wolno pobierać z wkładu wstrzykiwacza Toujeo SoloStar lub wstrzykiwacza Toujeo DoubleStar przy użyciu strzykawki, ponieważ może to spowodować ciężkie przedawkowanie (patrz punkty 4.4, 4.9 i 6.6 Charakterystyki Produktu Leczniczego).</p> <p>Należy założyć nową sterylną igłę przed wykonaniem każdego wstrzyknięcia. Ponowne użycie igły powoduje zwiększenie ryzyka jej zatkania, co może skutkować podaniem za małej dawki lub przedawkowaniem (patrz punkt 4.4 i 6.6 Charakterystyki Produktu Leczniczego).</p> <p>Aby zapobiegać ewentualnemu przenoszeniu chorób, wstrzykiwacz do insuliny musi być używany tylko przez jednego pacjenta, nawet jeśli igła jest wymieniana (patrz punkt 6.6 Charakterystyki Produktu Leczniczego).</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Podstawowe działanie insuliny, także insuliny glargine polega na regulowaniu metabolizmu glukozy. Insulina i jej analogi zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzenie obwodowego zużycia glukozy, szczególnie przez mięśnie szkieletowe i tkankę tłuszczową oraz poprzez hamowanie wytwarzania glukozy w wątrobie. Insulina hamuje lipolizę w komórkach tłuszczowych, hamuje proteolizę białek i nasila syntezę białek.</p>

#### 4.2.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny insuliny glargine.

Tab. 22. Status rejestracyjny insuliny glargine.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 czerwca 2000.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 lutego 2015.</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/00/133/033-041.</p>
--------------------------------------	--

Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat.
Status leku sierocego	Nie.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.

#### 4.2.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: cynku chlorek, metakrezol, glicerol, kwas solny (do ustalenia Ph), sodu wodorotlenek (do ustalenia Ph) czy wodę do wstrzykiwań.

#### 4.2.1.3 Przedawkowanie

##### Objawy

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

##### Postępowanie w przedawkowaniu

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

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

#### 4.2.1.4 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Następujące działania niepożądane były obserwowane w badaniach klinicznych przeprowadzonych z zastosowaniem produktu leczniczego Toujeo (patrz punkt 5.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego) oraz w czasie obserwacji klinicznych podczas stosowania insuliny glargine 100 jednostek/ml.

Hipoglikemia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym podczas leczenia insuliną, może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania.

##### Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane opisane w badaniach klinicznych zostały podane według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości występowania (bardzo często:  $\geq 1/10$ ; często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ; niezbyt często  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ; rzadko:  $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ; bardzo rzadko:  $< 1/10000$ ; nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Tab. 23. Zestawienie działań niepożądanych, opisanych w badaniach klinicznych, według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości występowania.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje alergiczne		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia					
Zaburzenia układu nerwowego					zaburzenia smaku	
Zaburzenia oka				zaburzenia widzenia retinopatia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		lipohipertrofia	lipo-atrofia			amyloidoza skórna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łączne					bóle mięśniowe	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		odczyny w miejscu wstrzyknięcia		obrzęki		

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

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

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

### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Reakcje nadwrażliwości typu wczesnego na insulinę występują rzadko. Tego typu reakcjom na insulinę (w tym na insulinę glargine) lub na substancje pomocnicze mogą towarzyszyć np.: uogólnione reakcje skórne, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, niedociśnienie oraz wstrząs i mogą stanowić one zagrożenie dla życia. W badaniach klinicznych produktu leczniczego Toujeo u dorosłych pacjentów, częstość występowania reakcji nadwrażliwości była podobna u pacjentów leczonych produktem leczniczym Toujeo (5,3%) i u pacjentów leczonych insuliną glargine 100 jednostek/ml (4,5%).

### *Zaburzenia oka*

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

Długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko rozwoju retinopatii cukrzycowej. Jednakże intensyfikacja leczenia insuliną z nagłą poprawą kontroli glikemii może wiązać się z przemijającym nasileniem retinopatii cukrzycowej. U pacjentów z retinopatią proliferacyjną, szczególnie u osób nieleczonych metodą fotokoagulacji, ciężka hipoglikemia może stać się przyczyną przemijającej ślepoty.

### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić lipodystrofia, która opóźnia miejscowe wchłanianie insuliny. Regularne zmiany miejsca wstrzykiwań w ramach określonego obszaru mogą zapobiec lub zmniejszyć występowanie takich reakcji.

### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić: zaczerwienienie, ból, świąd, pokrzywka, obrzęki lub stan zapalny. Większość odczynów w miejscu wstrzyknięcia insuliny ustępuje zwykle w ciągu kilku dni lub kilku tygodni. W badaniach klinicznych produktu leczniczego Toujeo u dorosłych pacjentów, częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia była podobna u pacjentów leczonych produktem leczniczym Toujeo (2,5%) i u pacjentów leczonych insuliną glargine 100 jednostek/ml (2,8%).

Insulina może rzadko powodować obrzęki, szczególnie gdy wcześniej występujące zaburzenia metaboliczne zostały wyrównane intensywną insulinoterapią.

## 4.2.2 Insulina detemir

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące insuliny detemir. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie EMA dla produktu Levemir® (ChPL Levemir).

Tab. 24. Charakterystyka technologii alternatywnej - insulina detemir.

<p><b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie</b></p>	<p>Levemir®, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie (Penfill®) oraz w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu (FlexPen®, InnoLet®, FlexTouch®)</p> <p><u>Levemir® Penfill®</u> 1 ml roztworu zawiera 100 jednostek insuliny detemir* (równoważne 14,2 mg). 1 wkład zawiera 3 ml odpowiadające 300 jednostkom.</p> <p><u>Levemir® FlexPen®/Levemir® InnoLet®/Levemir® FlexTouch®</u> 1 ml roztworu zawiera 100 jednostek insuliny detemir* (równoważne 14,2 mg). 1 fabrycznie napelniony wstrzykiwacz zawiera 3 ml odpowiadające 300 jednostkom.</p> <p>Produkt Levemir® jest dostępny w opakowaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 wkład 3 ml Penfill, Rp, 05909990008155, nr EU: EU/1/04/278/001</li> <li>• 5 wkładów 3 ml Penfill, Rp, 05909990005741, nr EU: EU/1/04/278/002</li> <li>• 10 wkładów 3 ml Penfill, Rp, 05909990008179, nr EU: EU/1/04/278/003</li> <li>• 1 wstrzykiwacz 3 ml, Rp, 05909990008186, nr EU: EU/1/04/278/004</li> <li>• 5 wstrzykiwaczy 3 ml, Rp, 05909990008193, nr EU: EU/1/04/278/005</li> <li>• 10 wstrzykiwaczy 3 ml, Rp, 05909990008209, nr EU: EU/1/04/278/006</li> <li>• 1 wstrzykiwacz 3 ml, Rp, 05909990008223, nr EU: EU/1/04/278/007</li> <li>• 5 wstrzykiwaczy 3 ml, Rp, 05909990008230, nr EU: EU/1/04/278/008</li> <li>• 10 wstrzykiwaczy 3 ml, Rp, 05909990008247, nr EU: EU/1/04/278/009</li> <li>• 1 wstrzykiwacz 3 ml + 7 igieł NovoFine, Rp, nr EU: EU/1/04/278/010</li> <li>• 1 wstrzykiwacz 3 ml + 7 igieł NovoTwist, Rp, nr EU: EU/1/04/278/011</li> <li>• 1 wstrzykiwacz 3 ml FlexTouch, Rp, nr EU: EU/1/04/278/012</li> <li>• 5 wstrzykiwaczy 3 ml FlexTouch, Rp, nr EU: EU/1/04/278/013</li> <li>• 10 wstrzykiwaczy 3 ml FlexTouch, Rp, nr EU: EU/1/04/278/014</li> <li>• 1 wstrzykiwacz 3 ml FlexTouch + 7 igieł NovoFine, Rp, nr EU: EU/1/04/278/015</li> <li>• 1 wstrzykiwacz 3 ml FlexTouch + 7 igieł NovoTwist, Rp, nr EU: EU/1/04/278/016</li> </ul>
<p><b>Kod ATC i nazwa grupy</b></p>	<p>Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi insuliny do wstrzykiwań, długodziałające. Kod ATC: A10AE05.</p>
<p><b>Substancja czynna</b></p>	<p>insulina detemir</p>
<p><b>Wskazanie</b></p>	<p>Levemir® jest wskazany w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia.</p>
<p><b>Dawkowanie</b></p>	<p>Siła działania analogów insuliny, w tym insuliny detemir, wyrażana jest w jednostkach, natomiast siła działania ludzkich insuliny wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych. 1 jednostka insuliny detemir odpowiada 1 jednostce międzynarodowej ludzkiej insuliny.</p> <p>Levemir® może być stosowany samodzielnie, jako insulina bazowa (baza) lub w skojarzeniu z insuliną szybkodziałającą (bolus). Może także być stosowany</p>

	<p>w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i/lub agonistami receptora GLP-1.</p> <p>Podczas stosowania produktu leczniczego Levemir® w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub po dołączeniu do leczenia agonistami receptora GLP-1, u <b>dorosłych</b> zalecane jest stosowanie raz na dobę w dawce początkowej 0,1-0,2 jednostki/kg lub 10 jednostek. Dawka produktu Levemir® powinna być dostosowywana indywidualnie do potrzeb pacjenta.</p> <p>Podczas dołączania agonisty receptora GLP-1 do leczenia produktem leczniczym Levemir® zalecane jest zmniejszenie dawki produktu leczniczego Levemir® o 20%, w celu obniżenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Następnie, dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta.</p> <p>W celu ustalenia dawki <b>dla dorosłych</b>, dostosowanej do indywidualnych potrzeb pacjenta zalecane są dwa schematy (patrz Tab. 25 i Tab. 26).</p> <p>Jeżeli Levemir® stosowany jest jako insulina bazowa w schemacie baza-bolus, powinien być podawany raz lub dwa razy na dobę w zależności od zapotrzebowania pacjenta. Dawkę produktu Levemir® należy dostosowywać indywidualnie.</p> <p>Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w czasie równocześnie występujących chorób.</p> <p>Podczas dostosowywania dawki w celu poprawy kontroli glikemii, pacjenci powinni zostać poinformowani i wyczuleni na możliwe objawy hipoglikemii.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Levemir® może być stosowany u młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia. W przypadku zmiany insuliny bazowej na Levemir®, należy rozważyć, indywidualnie dla każdego pacjenta, zmniejszenie dawki insuliny bazowej (baza) i insuliny podawanej jako bolus, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.</p> <p>U dzieci i młodzieży zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy we krwi o dostosowanie dawki produktu Levemir® do indywidualnych potrzeb.</p>
Droga podania	<p>Levemir® jest długodziałającym analogiem insuliny stosowanym jako insulina bazowa. Levemir® jest podawany tylko podskórnie. Produktu Levemir® nie wolno podawać dożylnie, gdyż może spowodować ciężką hipoglikemię. Należy także unikać podania domięśniowego. Levemir® nie może być stosowany w pompach insulinowych.</p> <p>Levemir® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym w okolicę brzucha, udo, ramię, okolicę mięśnia naramiennego lub okolicę pośladkową. Miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii. Długość działania będzie się różnić w zależności od dawki, miejsca wstrzyknięcia, przepływu krwi, temperatury i poziomu aktywności fizycznej. Wstrzyknięcie może być wykonane o dowolnej porze dnia, ale każdego dnia o tej samej porze. Pacjentom wymagającym dwóch dawek w celu osiągnięcia optymalnej kontroli stężenia glukozy we krwi na dobę, wieczorną dawkę można podawać wieczorem lub przed snem.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Levemir® jest rozpuszczalnym, długodziałającym analogiem insuliny o wydłużonym czasie działania, stosowanym jako insulina bazowa.</p> <p>Działanie produktu Levemir® polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi występuje, gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, ułatwiając wychwyt glukozy i hamując jednocześnie uwalnianie glukozy z wątroby.</p>

\* Insulina detemir otrzymywana jest w *Saccharomyces cerevisiae* w wyniku rekombinacji DNA.



Tab. 25. Zalecenia dotyczące dostosowywania dawki dla dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Średnie SMPG przed śniadaniem	Dostosowanie dawki produktu Levemir®
>10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+8 jednostek
9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+6 jednostek
8,1-9,0 mmol/l (145-163 mg/dl)	+4 jednostki
7,1-8,0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+2 jednostki
6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+2 jednostki
4,1-6,0 mmol/l (73-108 mg/dl)	Bez zmiany dawki (glikemia docelowa)
Jeśli jeden pomiar SMBPG	
3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	-2 jednostki
<3,1 mmol/l (<56 mg/dl)	-4 jednostki

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

Tab. 26. Zalecenia dotyczące uproszczonego, samodzielnego dostosowywania dawki dla dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

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

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

#### 4.2.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny insuliny detemir

Tab. 27. Status rejestracyjny insuliny detemir.

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

#### 4.2.2.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (glicerol, fenol, metakrezol, cynku octan, disodu fosforan dwuwodny, chlorek sodu, kwas solny, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań).

### 4.2.2.3 Przedawkowanie

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

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

### 4.2.2.4 Działania niepożądane

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

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

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Tab. 28. Działania niepożądane z badań klinicznych dla insuliny detemir.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość - działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często - reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe, pokrzywka, wysypka, wykwity skórne
	Bardzo rzadko - reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często - hipoglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko - neuropatia obwodowa (bolesna neuropatia)
Zaburzenia oka	Niezbyt często - zaburzenia refrakcji
	Niezbyt często - retinopatia cukrzycowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często - lipodystrofia
	Częstość nieznana - amyloidoza skórna*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często - reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często - obrzęk

\* Na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

#### *Reakcje anafilaktyczne*

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

#### *Hipoglikemia*

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

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) i amyloidoza skórna mogą wystąpić w miejscu wstrzyknięcia i spowodować miejscowe opóźnienie wchłaniania insuliny. Ciągła

zmiana miejsca wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru może zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich reakcji lub im zapobiec.

#### Dzieci i młodzież

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

## 5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Należy podkreślić, że **najbardziej wiarygodnymi punktami końcowymi, są tzw. „twarde” punkty końcowe**, które obrazują istotne efekty zdrowotne, odgrywające ważną rolę w danej chorobie. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT za istotne klinicznie uznaje się następujące efekty: zgony, zachorowania bądź wyleczenia, jakość życia, działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe) lub incydenty medyczne (Jakubczyk 2011).

Na łamach *Journal of the American Medical Association* przedstawiono pracę, w której analizowano udział badań klinicznych prowadzonych lub planowanych w zakresie diabetologii od 2004 roku, w których pierwotne punkty końcowe były istotne dla pacjenta. Należy tutaj wymienić: zgon, ważne powikłania kliniczne (zawał, udar mózgu, niewydolność serca), czy też jakość życia pacjenta. Porównano ilość tego typu badań, z badaniami, w których punktem końcowym były zdarzenia zastępcze w stosunku do powikłań klinicznych (jak np. pogrubienie kompleksu *intima media* tętnicy szyjnej, stężenia cholesterolu, HbA<sub>1c</sub>) czy też wyłącznie pomiary laboratoryjne (np. zmiana stężeń insuliny). W wyniku analizy 436 badań, autorzy publikacji doszli do wniosku, że wyniki, oparte w większości na punktach zastępczych, charakteryzują się mniejszą wiarygodnością niż te oparte na twardych punktach końcowych. Przykładem wątpliwości, jakie mogą powstać przy wybraniu punktów końcowych niezorientowanych na pacjenta, są badania nad potencjałem hipoglikemizującym niektórych leków. Mimo obniżenia HbA<sub>1c</sub> wpływ na powikłania sercowo-naczyniowe rozglitazonu czy muraglitazaru może być niekorzystny (Gandhi 2008, Vademecum 2008).

Według niektórych doniesień **sytuacja idealna to taka, w której badania kliniczne przeprowadzane są wyłącznie dla uzyskania twardych punktów końcowych** np. śmiertelności ogólnej. Czas trwania takich badań byłby jednak bardzo długi, a co za tym idzie, wiązałyby się one z niebotycznie wysokimi kosztami. Z uwagi na to stosuje się surogaty, które nie są idealnym odzwierciedleniem, a jedynie przybliżeniem rzeczywistości. Posługiwanie się surogatami wymaga więc szczególnej ostrożności (Farkowski 2016).

Według publikacji AOTMiT, dotyczącej podejścia światowych agencji HTA do istotności klinicznej punktów końcowych, **posługiwanie się zastępczymi punktami końcowymi (surogatami) jest dopuszczalne, o ile twarde punkty końcowe nie są dostępne, a dowody potwierdzają korelację pomiędzy zastępczymi a twardymi punktami końcowymi** (stanowisko Węgier, AOTMiT 2019).

Wobec zgromadzonych dowodów oraz mając na uwadze największą wiarygodność wyników opartych na twardych punktach końcowych, w analizie w ocenie skuteczności uwzględniano następujące punkty końcowe:

- złożony punkt końcowy dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych;

- zgon z jakiegokolwiek przyczyny;
- zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych z wykluczeniem nieokreślonych przyczyn śmierci;
- zawał serca niezakończony zgonem;
- udar niezakończony zgonem;
- niestabilna dławica piersiowa prowadząca do hospitalizacji chorego;
- ciężka hipoglikemia;
- czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego;
- inne parametry.

W przypadku oceny bezpieczeństwa poszukiwano badań oceniających m.in. następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia;
- nowotwory.

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

## 6 Podsumowanie

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

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

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

Tab. 29. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli chorzy z cukrzycą typu 1; dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq 8\%</math> oraz z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO);</li> <li>• dzieci powyżej 1. roku życia i młodzież z cukrzycą typu 1 u; dzieci powyżej 1. roku życia i młodzież z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq 8\%</math> oraz z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).</li> </ul>
Interwencja (I)	Insulina degludec (Tresiba®, ██████████)
Komparator AL.	Długodziałające analogi insuliny: <ul style="list-style-type: none"> <li>• insulina glargine;</li> <li>• insulina detemir.</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>• złożony punkt końcowy dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych;</li> <li>• zgon z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>• zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe;</li> <li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li> <li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych z wykluczeniem nieokreślonych przyczyn śmierci;</li> </ul>

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zawał serca niezakończony zgonem;</li> <li>• udar niezakończony zgonem;</li> <li>• niestabilna dławica piersiowa prowadząca do hospitalizacji chorego;</li> <li>• ciężka hipoglikemia;</li> <li>• czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego;</li> <li>• inne parametry.</li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane;</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane;</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia;</li> <li>• nowotwory.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane z grupą kontrolną,</li> <li>• opracowania wtórne,</li> <li>• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li> </ul>



## 7 Aneks

### 7.1 Refundowane technologie medyczne

Tab. 30. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu cukrzycy w Polsce (Obwieszczenie MZ 2023).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawar-tość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędo-wa cena zbytu	Cena hurto-wa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso-wania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejstra-cyjnych objętych refundacją	Po-ziom odpłat-ności	Wysokość dopłaty świadcze-niobiorcy
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich											
Insulinum aspartum	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	1 fiol. a 10 ml	05909991378059	66,42	69,74	79,79	63,92	Cukrzyca typu I		ryczałt	19,07
Insulinum aspartum	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909991306298	110,92	116,47	129,13	95,88	Cukrzyca typu I		ryczałt	37,25
Insulinum aspartum	Insulin aspart Sanofi, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	10 wstrzykiwaczy 3 ml SoloStar	05909991429171	173,26	181,92	198,58	191,76	Cukrzyca		ryczałt	14,82
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkt.po 3 ml	05909990879915	114,48	120,20	132,86	95,88	Cukrzyca		ryczałt	40,98
Insulinum aspartum	NovoMix 50 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkt.po 3ml	05909990614981	114,48	120,20	132,86	95,88	Cukrzyca		ryczałt	40,98

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawar-tość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędo-wa cena zbytu	Cena hurto-wa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso-wania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestra-cyjnych objętych refundacją	Po-ziom odpłat-ności	Wysokość dopłaty świadcze-niobiorcy
Insulinum aspartum	NovoRapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991369668	66,42	69,74	79,79	63,92	Cukrzyca		ryczałt	19,07
Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkt.po 3 ml	05909990451814	111,13	116,69	129,35	95,88	Cukrzyca		ryczałt	37,47
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j. /ml	1 fiol.po 10 ml	05909990008483	70,20	73,71	83,76	63,92	Cukrzyca		ryczałt	23,04
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j. /ml	5 wkt.po 3 ml	05909990008575	107,46	112,83	125,49	95,88	Cukrzyca		ryczałt	33,61
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m. /ml	5 wstrz. SoloStar po 3 ml	05909990617197	108,00	113,40	126,06	95,88	Cukrzyca		ryczałt	34,18
Insulinum humanum	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m. /ml	5 wkt.po 3 ml	05909990237920	78,47	82,39	95,05	95,05	Cukrzyca		ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m. /ml	10 wkt.po 3 ml	05909990958566	158,54	166,47	183,13	183,13	Cukrzyca		ryczałt	8,00
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m. /ml	5 wkt.po 3 ml	05909990853113	82,16	86,27	98,93	95,88	Cukrzyca		ryczałt	7,05

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawar-tość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkt.po 3 ml	05909990958573	158,54	166,47	183,13	183,13	Cukrzyca		ryczałt	8,00
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990853311	82,16	86,27	98,93	95,88	Cukrzyca		ryczałt	7,05
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkt.po 3 ml	05909990958580	158,54	166,47	183,13	183,13	Cukrzyca		ryczałt	8,00
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990853519	85,57	89,85	102,51	95,88	Cukrzyca		ryczałt	10,63
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkt.po 3 ml	05909990958597	158,54	166,47	183,13	183,13	Cukrzyca		ryczałt	8,00
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990852413	85,57	89,85	102,51	95,88	Cukrzyca		ryczałt	10,63
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkt.po 3 ml	05909990958603	158,54	166,47	183,13	183,13	Cukrzyca		ryczałt	8,00

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990852116	85,57	89,85	102,51	95,88	Cukrzyca		ryczałt	10,63
Insulinum humanum	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990246014	82,26	86,37	99,03	95,88	Cukrzyca		ryczałt	7,15
Insulinum humanum	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990246717	82,26	86,37	99,03	95,88	Cukrzyca		ryczałt	7,15
Insulinum humanum	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990247011	82,26	86,37	99,03	95,88	Cukrzyca		ryczałt	7,15
Insulinum humanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990348923	78,47	82,39	95,05	95,05	Cukrzyca		ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672448	79,27	83,23	95,88	95,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672585	79,27	83,23	95,88	95,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawar-tość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum humanum	Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672363	79,27	83,23	95,88	95,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990238323	78,47	82,39	95,05	95,05	Cukrzyca		ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990348121	78,47	82,39	95,05	95,05	Cukrzyca		ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909991022921	79,27	83,23	95,88	95,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909991023027	79,27	83,23	95,88	95,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909991023126	79,27	83,23	95,88	95,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawar-tość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m. /ml	5 wkt.po 3 ml	05909991023324	79,27	83,23	95,88	95,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m. /ml	5 wkt.po 3 ml	05909991022525	79,27	83,23	95,88	95,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m. /ml	5 wkt.po 3 ml	05909991022822	79,27	83,23	95,88	95,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00
Insulinum lisprum	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m. /ml	5 wkt.po 3 ml	05909990692422	114,70	120,44	133,10	95,88	Cukrzyca		ryczałt	41,22
Insulinum lisprum	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m. /ml	5 wkt.po 3 ml	05909990455010	115,35	121,12	133,78	95,88	Cukrzyca		ryczałt	41,90
Insulinum lisprum	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m. /ml	5 wkt.po 3 ml	05909990455614	115,35	121,12	133,78	95,88	Cukrzyca		ryczałt	41,90
Insulinum lisprum	Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j. /ml	10 wstrz. 3 ml SoloStar	05909991333553	173,03	181,68	198,34	191,76	Cukrzyca		ryczałt	14,58

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawar-tość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum lisprum	Liprolog, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	1 fiol. a 10 ml	05909990005482	57,67	60,55	70,59	63,92	Cukrzyca		ryczałt	9,87
Insulinum lisprum	Liprolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990005536	170,00	178,50	195,16	191,76	Cukrzyca		ryczałt	11,40
Insulinum lisprum	Liprolog Junior KwikPen, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	05907677973123	84,24	88,45	101,11	95,88	Cukrzyca		ryczałt	9,23
Insulinum lisprum	Liprolog KwikPen, roztwór do wstrz., 200 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	05999885490165	170,00	178,50	195,16	191,76	Cukrzyca		ryczałt	11,40
14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny											
Insulinum degludecum	Tresiba, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfill)	05909991107833	181,44	190,51	206,17	152,97	Cukrzyca u dorosłych #; Cukrzyca u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży ##		30%	99,09
Insulinum degludecum	Tresiba, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 200 j/ml	3 wstrzykiwacze po 3 ml (FlexTouch)	05909991107864	217,73	228,62	245,42	183,56	Cukrzyca u dorosłych #; Cukrzyca u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży ##		30%	116,93

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawar-tość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum degludecum + Insulinum aspartum	Ryzodeg, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml Penfill	05909991371562	149,85	157,34	173,01	152,97	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 \$		30%	65,93
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfill)	05909990005741	181,44	190,51	206,17	152,97	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 \$		30%	99,09
Insulinum glarginum	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909991201982	272,65	286,28	305,94	305,94	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 \$\$		30%	91,78
Insulinum glarginum	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml	05909990895717	169,56	178,04	193,70	152,97	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 \$\$		30%	86,62
Insulinum glarginum	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990617555	169,56	178,04	193,70	152,97	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 \$\$		30%	86,62
Insulinum glarginum	Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml	05909991231538	481,14	505,20	528,44	458,91	Cukrzyca #		30%	207,20



# 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 o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO); \$ cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$  oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO); \$\$ cukrzyca typu 1 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); \* cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c  $\geq 7,5\%$  oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość; ^ przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF  $\leq 40\%$ ) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów; <3> Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, albuminurią  $\geq 200$  mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii; \*\* cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c  $\geq 7,5\%$ , z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu; ^^ w doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą; cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c  $> 7\%$  (przez co najmniej 3 miesiące).

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	9
Tab. 2. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2 (Korzeniowska 2009). ....	17
Tab. 3. Charakterystyka kliniczna cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży. .	18
Tab. 4. Powikłania cukrzycowe (Szczeklik 2019). ....	22
Tab. 5. Występowanie cukrzycy w populacji osób dorosłych w Polsce w latach 2013-2018 (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach; dane GUS i NFZ) (NFZ 2019). ....	25
Tab. 6. Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę w populacji dzieci i młodzieży w latach 2013-2018 (dane GUS i NFZ; NFZ 2019).....	27
Tab. 7. Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę w populacji osób dorosłych w latach 2013-2018 (NFZ 2019). ....	28
Tab. 8. Prognoza zachorowalności (w tys.) na cukrzycę dla lat 2019-2025 (NFZ 2019). ....	29
Tab. 9. Liczba pacjentów (w tys.) i koszt refundacji świadczeń (w mln zł) udzielonych z powodu cukrzycy w populacji dzieci i młodzieży w Polsce w latach 2013-2018 (na podstawie danych NFZ; NFZ 2019).....	33
<b>Tab. 10. Obciążenie chorobą w Polsce w 2019 r. – DALY, YLL, YLD (liczba/współczynnik na 100 000 osób).</b> ....	34
Tab. 11. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania insuliny degludec w leczeniu cukrzycy.	70
Tab. 12. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	74
Tab. 13. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	76
Tab. 14. Działania niepożądane w badaniach klinicznych dla insuliny degludec.....	78
Tab. 15. Wnioskowany sposób finansowania. ....	80
Tab. 16. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	80
Tab. 17. Uwzględniona w analizie cena insuliny degludec. ....	82
Tab. 18. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy (typu 1 i typu 2). ....	84
Tab. 19. Rekomendacje refundacyjne dla insuliny degludec w leczeniu cukrzycy typu 1 i typu 2. ....	113
Tab. 20. Zestawienie aktualnie refundowanych grup leków, stosowanych w leczeniu cukrzycy, wraz z dokładnymi zakresami wskazań. ....	116
Tab. 21. Charakterystyka technologii alternatywnej - insulina glargine. ....	122
Tab. 22. Status rejestracyjny insuliny glargine.....	125
Tab. 23. Zestawienie działań niepożądanych, opisanych w badaniach klinicznych, według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości występowania. ....	128
Tab. 24. Charakterystyka technologii alternatywnej - insulina detemir. ....	130
Tab. 25. Zalecenia dotyczące dostosowywania dawki dla dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. ....	132

Tab. 26. Zalecenia dotyczące uproszczonego, samodzielnego dostosowywania dawki dla dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. ....	132
Tab. 27. Status rejestracyjny insuliny detemir. ....	132
Tab. 28. Działania niepożądane z badań klinicznych dla insuliny detemir. ....	134
Tab. 29. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	138
Tab. 30. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu cukrzycy w Polsce (Obwieszczenie MZ 2023). ....	140

## Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm rozpoznawania cukrzycy (Szczeklik 2019, Sieradzki 2022).....	16
Rys. 2. Przewidywane roczne współczynniki zachorowalności na cukrzycę typu 1 wśród dzieci i młodzieży w wieku 0-19 lat - dane na 2021 r. (IDF 2021).....	25
Rys. 3. Liczba dorosłych osób chorych na cukrzycę wg płci i grup wiekowych (NFZ 2019)..	26
Rys. 4. Porównanie liczby nowych przypadków i zgonów. ....	28
Rys. 5. Średni wiek w chwili diagnozy w porównaniu do średniej wieku w Polsce (basiw.mz.gov.pl) .....	29
Rys. 6. Udział poszczególnych typów cukrzycy w kolejnych latach ( <a href="http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/cukrzyca">http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/cukrzyca</a> ). ....	30
Rys. 7. Najczęstsze kombinacje wykupionych substancji czynnych, stosowanych w leczeniu cukrzycy, przez dorosłych pacjentów w 2018 r. (NFZ 2019). ....	31
Rys. 8. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio nieleczonych farmakologicznie (PTD 2022). ....	44
Rys. 9. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio leczonych metforminą (PTD 2022). ....	45
Rys. 10. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2. Modele rozpoczęcia i intensyfikacji insulinoaterapii (PTD 2022). ....	45
Rys. 11. Algorytm postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2 wg wytycznych AACE/ACE z 2020 r. (AACE/ACE 2020). ....	52
Rys. 12. Algorytm leczenia chorych z cukrzycą typu 2. ....	58
Rys. 13. Terapia przeciwhiperglykemiczna w cukrzycy typu 2 wg wytycznych ADA/EASD - aktualizacja z 2022 r. ....	61

## Bibliografia

- AACE/ACE 2020** Garber A. J., et al., Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 management algorithm - 2020 executive summary. *Endocr Pract*, 2020, 26(1):107-139.
- ADA 2022** American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes -2022. *Diabetes Care* 1;45(Suppl 1).
- ADA i EASD 2019** Buse J. B., et al., 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020, 63(2):221-228. Erratum in: *Diabetologia*. 2020, 63(8):1667.
- ADA i EASD 2022** Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022 Sep 24. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2. Epub ahead of print. PMID: 36151309.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AOTMiT 2019** Tataro T., Misiak J., Rędownicz M. Podejście światowych agencji HTA do istotności klinicznej punktów końcowych. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) 2019.
- AOTMiT Lantus** Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulinum glargine) w terapii cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku 2-6 lat oraz w terapii cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4350-1/2013. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/014/AWA/014\\_AWA\\_OT\\_4350\\_1\\_LANTUS\\_2013.03.07.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/AWA/014_AWA_OT_4350_1_LANTUS_2013.03.07.pdf) [dostęp 17.10.2022 r.]
- AWMSG 2022** All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Insulin degludec (Tresiba®). <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/insulin-degludec-tresiba/> [dostęp 18.10.2022 r.]
- Bodalski 2000** Bodalski J., Przewlekłe powikłania cukrzycy u dzieci i młodzieży - sposoby zapobiegania. *Przewodnik Lekarza*, 2000, 8, 42-46.
- CADTH 2017** Canadian Drug Expert Committee. Insulin degludec (Tresiba®). [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0521\\_Tresiba\\_complete\\_Nov-22-17\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0521_Tresiba_complete_Nov-22-17_e.pdf) [dostęp 18.10.2022 r.]
- CDA 2018** Canadian Diabetes Association. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1): S1-S325. <http://guidelines.diabetes.ca/cpg> [dostęp 21.10.2022 r.]
- CDA 2020** Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Lipscombe L., et al., Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update. *Can J Diabetes*, 2020, 44(7): 575-591.
- Chen 2012** Chen L., Magliano D. J., Zimmet P. Z., The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives, *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2012, 8, 228-236.

<b>ChPL Levemir</b>	Levemir. Charakterystyka Prroduktu Leczniczego. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/levemir-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/levemir-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 19.10.2022 r.]
<b>ChPL Toujeo</b>	Toujeo (insulina glargine). Charakterystyka Produktu Leczniczego <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/toujeo-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/toujeo-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp 19.10.2022 r.]
<b>ChPL Tresiba</b>	Charakterystyka Prospektu Leczniczego Tresiba. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tresiba-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tresiba-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 18.10.2022 r.]
<b>Couper 2018</b>	Couper J. J., Haller M. J., Greenbaum C. J., ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents, <i>Pediatric Diabetes</i> October 2018; 19 (Suppl. 27): 20-27.
<b>Czech 2010</b>	Czech A, Tatoń J. Epidemia cukrzycy oraz kosztów ekonomiczno-społecznych- dlaczego w Polsce nie wykorzystuje się skutecznych programów prewencji cukrzycy typu 2-„Inertia Preventiva”. <i>Medycyna Metaboliczna</i> . 2010;14(1):43-8.
<b>Drapała 2014</b>	Drapała A, Karczewicz E, Zalewska H, Gierczyński J, Grylewicz 18. J, Sielicki P. Cukrzyca - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. Raport Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Warszawa 2014.
<b>Dragowski 2014</b>	Dragowski P, Czyżewska U, Cekała E, Lange P, Zadykowicz R, Sójka A, Brzezińska J. Cukrzyca jako problem społeczny i ekonomiczny. <i>Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu</i> 2 (39) 2014. <a href="http://www.przegląd.amp.edu.pl/uploads/2014/2/167_2_39_2014.pdf">http://www.przegląd.amp.edu.pl/uploads/2014/2/167_2_39_2014.pdf</a> [dostęp 17.10.2022 r.]
<b>DZ 2018</b>	Departament Zdrowia. Informacja o wynikach kontroli - profilaktyka i leczenie cukrzycy typu 2. KZD.430.007.2017. <a href="https://www.nik.gov.pl/plik/id,16361,vp,18887.pdf">https://www.nik.gov.pl/plik/id,16361,vp,18887.pdf</a> [dostęp 18.10.2022 r.]
<b>ESC/EASD 2019</b>	Cosentino F., et al., 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. <i>Eur Heart J</i> , 2020, 41(2):255-323.
<b>Farkowski 2016</b>	Farkowski M. Surogaty zamiast twardych punktów końcowych. <i>Świat lekarza</i> 2016 <a href="https://swiatlekarza.pl/surogaty-zamiast-twardych-punktow-koncowych/">https://swiatlekarza.pl/surogaty-zamiast-twardych-punktow-koncowych/</a> [dostęp: 13.12.2022 r.]
<b>Farsani 2013</b>	Farsani F., van der Aa M. P., van der Vorst M. M. J., et al., Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches, <i>Diabetologia</i> , 2013, 56, 1471-1488.
<b>FHI 2015</b>	Insulin degludec (Tresiba®). <a href="https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/T/Tresiba_Diabetes1_2015.pdf">https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/T/Tresiba_Diabetes1_2015.pdf</a> [dostęp 18.10.2022 r.]
<b>FHI 2016</b>	Insulin degludec (Tresiba®). <a href="https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/T/Tresiba_T1D_2016.pdf">https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/T/Tresiba_T1D_2016.pdf</a> [dostęp 18.10.2022 r.]
<b>FHI 2019</b>	Insulin degludec (Tresiba®). <a href="https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/T/Tresiba_T2DM_2019.pdf">https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/T/Tresiba_T2DM_2019.pdf</a> [dostęp 18.10.2022 r.]
<b>Filipek 2019</b>	Filipek B. Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy. <i>Farm Pol</i> 2009;65(6):425-38.

- [http://www.ptfarm.pl/pub/File/FP/6\\_2009/10\\_\\_postepy%20w%20farmakoterapii%20cukrzycy%20typu%202.pdf](http://www.ptfarm.pl/pub/File/FP/6_2009/10__postepy%20w%20farmakoterapii%20cukrzycy%20typu%202.pdf) [dostęp 17.10.2022 r.]
- Gandhi 2008** Gandhi GY, Murad MH, Fujiyoshi A, et al. Patient-Important Outcomes in Registered Diabetes Trials. *JAMA*. 2008;299(21):2543-2549. doi:10.1001/jama.299.21.2543
- G-BA 2014** Gemeinsamer Bundesausschuss. Insulin degludec (Tresiba®). <https://www.g-ba.de/beschluesse/2074/> [dostęp 18.10.2022 r.]
- G-BA 2015** Gemeinsamer Bundesausschuss. Insulin degludec (Tresiba®). <https://www.g-ba.de/beschluesse/2309/> [dostęp 18.10.2022 r.]
- G-BA 2019 b** Gemeinsamer Bundesausschuss. Insulin degludec (Tresiba®). <https://www.g-ba.de/beschluesse/3866/> [dostęp 18.10.2022 r.]
- G-BA 2019a** Gemeinsamer Bundesausschuss. Insulin degludec (Tresiba®). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/415/#beschluesse> [dostęp 18.10.2022 r.]
- Goran 2008** Goran M. I., Davis J., Shabi G., Low Prevalence of Pediatric Type 2 Diabetes: Where's the Epidemic? *J Pediatr.*, 2008, 152(6), 753-755.
- Grzeszczak 2010** Grzeszczak W. Patogeneza i leczenie chorych na cukrzycę typu 2. Co nowego opublikowano na ten temat w pierwszej połowie 2010 roku? *Choroby Serca i Naczyni* 2010;7(3):118-25.
- Haines 2007** Haines L., Wan K. C., Lynn R., et al., Rising Incidence of Type 2 Diabetes in Children in the U.K., *Diabetes Care*, 2007, 30(5), 1097-101.
- HAS 2014** Haute Autorité de Santé (HAS). Insulin degludec (Tresiba®). [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12822\\_TRESIBA\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT12822.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12822_TRESIBA_PIC_INS_Avis3_CT12822.pdf) [dostęp 18.10.2022 r.]
- HAS 2017** Haute Autorité de Santé (HAS). Insulin degludec (Tresiba®). [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16576\\_TRESIBA\\_QD\\_INS\\_Avis1\\_CT16576.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16576_TRESIBA_QD_INS_Avis1_CT16576.pdf) [dostęp 18.10.2022 r.]
- HAS 2018** Haute Autorité de Santé (HAS). Insulin degludec (Tresiba®). [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16983\\_TRESIBA\\_PIC\\_EI\\_Avis2\\_CT16983.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16983_TRESIBA_PIC_EI_Avis2_CT16983.pdf) [dostęp 18.10.2022 r.]
- HAS 2019** Haute Autorité de Santé (HAS). Insulin degludec (Tresiba®). [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17265\\_TRESIBA\\_PIC\\_REEV\\_Avis2\\_CT17265.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17265_TRESIBA_PIC_REEV_Avis2_CT17265.pdf) [dostęp 18.10.2022 r.]
- ICD 10** Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, ICD-10 [www.icd10.pl/](http://www.icd10.pl/) [dostęp 17.10.2022 r.]
- IDF 2017** International Diabetes Federation, 2017. IDF Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care. <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html> [dostęp 21.10.2022 r.]
- IDF 2021** International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, Tenth edition 2021. <https://diabetesatlas.org/en/resources/> [dostęp 17.10.2022 r.]
- Jakubczyk 2011** M. Jakubczyk, M. Niewada. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie 2011.
- Kalyani 2017** Kalyani R. R., Golden S. H., Cefalu W. T., Diabetes and Aging: Unique Considerations and Goals of Care, *Diabetes Care Volume*, 2017, 40, 440-443.

<b>Kawalec 2004</b>	Kawalec P, Pilc A. Analiza kosztów leczenia powikłań cukrzycy poniesionych przez płatnika w Polsce w 2002 roku. <i>Diabetologia Praktyczna</i> 2004;5(1):9-14.
<b>Komunikat DGL</b>	Raport refundacyjny, dotyczący woty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2021 r. <a href="https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8147.html">https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8147.html</a> [dostęp: 19.10.2022 r.]
<b>Korzeniowska 2009</b>	Korzeniowska K, Jabłocka A. Cukrzyca (Część II). <i>Farmacja Współczesna</i> 2009; 2:36-41. <a href="http://www.akademiamedycyny.pl/wp-content/uploads/2016/05/200901_Farmacja_002.pdf">http://www.akademiamedycyny.pl/wp-content/uploads/2016/05/200901_Farmacja_002.pdf</a> [dostęp 17.10.2022 r.]
<b>Mayer-Davies 2018</b>	Mayer-Davies E. J., Khkoska A. R., Jefferies C., ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents, <i>Pediatric Diabetes</i> October, 2018; 19 (Suppl. 27): 7-19.
<b>MP</b>	<i>Medycyna Praktyczna. Insulina degludec.</i> <a href="https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=5132">https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=5132</a> [dostęp: 25.10.2022 r.]
<b>MP 2022</b>	Katra B. Niedocukrzenie (hipoglikemia). <i>Medycyna Praktyczna.</i> <a href="http://cukrzyca.mp.pl/sytuacjeshczegolne/show.html?id=65984">http://cukrzyca.mp.pl/sytuacjeshczegolne/show.html?id=65984</a> [dostęp 17.10.2022 r.]
<b>MPZ 2022</b>	Raport Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski. <a href="http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2021/69/akt.pdf">http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2021/69/akt.pdf</a> [dostęp: 18.10.2022 r.]
<b>NCPE 2015</b>	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Insulin degludec (Tresiba®). <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/insulin-degludec-tresiba/">http://www.ncpe.ie/drugs/insulin-degludec-tresiba/</a> [dostęp 17.10.2022 r.]
<b>NFZ 2019</b>	NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii. Warszawa, listopad 2019. <a href="https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=45">https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=45</a> [dostęp 18.10.2022 r.]
<b>NICE 2022</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. NICE guideline. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng17">https://www.nice.org.uk/guidance/ng17</a> [dostęp: 21.10.2022 r.]
<b>NICE 2022 a</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Type 1 diabetes in adults: management. NICE guideline. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng28">https://www.nice.org.uk/guidance/ng28</a> [dostęp: 21.10.2022 r.]
<b>NICE 2022 b</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management. NICE guideline. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng18">https://www.nice.org.uk/guidance/ng18</a> [dostęp: 21.10.2022 r.]
<b>NIK 2018</b>	Najwyższa Izba Kontroli. NIK o profilaktyce i leczeniu cukrzycy typu 2. <a href="https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/nik-o-profilaktyce-i-leczeniu-cukrzycy-typu-2.html">https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/nik-o-profilaktyce-i-leczeniu-cukrzycy-typu-2.html</a> [dostęp 17.10.2022 r.]
<b>Nowakowski 2002</b>	Nowakowski A. Epidemiologia cukrzycy. <i>Diabetologia Praktyczna</i> 2002;3(4):181-5.
<b>Obwieszczenie MZ 2023</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-</a>



- dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r [dostęp: 02.01.2023 r.]
- Otto-Buczowska 2015** Otto-Buczowska E., Janusz-Chobot P., Cukrzyca u dzieci. Dla Pacjentów. Medycyna Praktyczna. <https://www.mp.pl/pacjent/pediatrica/choroby/cukrzyca/72410,cukrzyca-u-dzieci> [dostęp: 25.10.2022 r.]
- PBAC 2013** PBS (PBAC) Insulin degludec (Tresiba®). <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/insulin-psd-march-2013.pdf> [dostęp 18.10.2022 r.]
- PTD 2022** Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych z cukrzycą 2022. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Current Topics in Diabetes, 2022, 2(1): 1-134.
- Reinehr 2013** Reinehr T., Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents, World Journal of Diabetes, 2013, 4(6), 270-281.
- Rozporządzenie 2022** Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 13 września 2022 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2023 r. Dz.U. 2022 poz. 1952. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20220001952/O/D20221952.pdf> [dostęp: 16.09.2022 r.]
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2021 poz 74.
- Sieradzki 2004** Sieradzki J. Postępy w diabetologii w 2003 roku. Medycyna Praktyczna 2004;1:129-37. <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=16305> [dostęp 17.10.2022 r.]
- Sieradzki 2022** Sieradzki 2022- Cukrzyca. Rozpoznanie. Algorytm rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.1>. [dostęp 17.10.2022 r.]
- SIGN 2017** Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2017), Management of diabetes. A national clinical guideline, <https://www.sign.ac.uk/media/1054/sign116.pdf> [dostęp 27.08.2020 r.]
- SIGN 2017 a** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 154. Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. A national clinical guideline. 2017. <https://www.sign.ac.uk/media/1090/sign154.pdf> [dostęp:21.10.2022 r.]
- SMC 2015** Scottish Medicines Consortium (SMC). Insulin degludec (Tresiba®). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/insulin-degludec-tresiba-nonsubmission-106015/> [dostęp 18.10.2022 r.]
- SMC 2016** Scottish Medicines Consortium (SMC). Insulin degludec (Tresiba®). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/insulin-degludec-tresiba-resubmission-85613/> [dostęp 18.10.2022 r.]
- Szczeklik 2019** Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.
- Thalange 2015** Thalange N, Deeb L, Iotova V, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. 2015;16(3):164-176.

- TLV 2013** Tandvårds Läkemedelsförmånsverket. <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2013-06-24-tresiba-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html> [dostęp: 25.09.2020 r.]
- UKPDS 1998** Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352:837-53.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Vademecum 2008** Diabetologia, doniesienia naukowe. Badania kliniczne w diabetologii - jakie punkty końcowe? Vademecum. Biuletyn naukowy 2008 <https://biuletyn.servier.pl/18154/badania-kliniczne-w-diabetologii-jakie-punkty-koncowe> [dostęp: 13.12.2022 r.]
- WHO 2019** World Health Organization. (2019). Classification of diabetes mellitus. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182> [dostęp 17.10.2022 r.]
- WHO 2022** World Health Organization (WHO). [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1) [dostęp: 17.10.2022 r.]
- Witek 2012** Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Matecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults – a pilot study. Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce – program pilotażowy. Diabetologia Kliniczna 2012;1(1):3-11.
- WPROST 2020** Cukrzyca typu 2 u dzieci. Jak się objawia? Zdrowie i Medycyna. Wprost. <https://zdrowie.wprost.pl/cukrzyca/10308299/cukrzyca-typu-2-u-dzieci-jak-sie-objawia.html> [dostęp 17.10.2022 r.]
- ZN 2013** Zorginstituut Nederland. Insulin degludec (Tresiba®). <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2013/11/29/insuline-degludec-diabetes-mellitus-tresiba-bij-diabetes-mellitus-bij-volwassenen> [dostęp 18.10.2022 r.]