



ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

ZASTOSOWANIE INSULINY GLARGINE (LANTUS®) W TERAPII CUKRZYCY TYPU 1 ORAZ W TERAPII CUKRZYCY TYPU 2

Wersja 1.00



[Redacted text block]

Projekt zakończono: 3 grudnia 2012

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

1. Wstęp	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
2. Problem zdrowotny	8
2.1. Definicja	8
2.2. Epidemiologia.....	8
2.3. Etiologia i patogenez.....	9
2.4. Diagnostyka	9
2.5. Przebieg choroby	10
2.5.1. Powikłania wczesne	11
2.5.2. Powikłania późne	12
2.6. Rokowanie	13
2.7. Leczenie.....	13
2.7.1. Cele terapeutyczne w cukrzycy.....	13
2.7.2. Ogólne zasady postępowania farmakologicznego w cukrzycy.....	14
2.7.3. Modele insulinoterapii	15
3. Wytyczne postępowania terapeutycznego w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz cukrzycy typu 2	18
3.1. Wytyczne praktyki klinicznej w Polsce.....	19
3.1.1. T1DM	19
3.1.2. T2DM	20
3.2. Wytyczne praktyki klinicznej na świecie.....	21
3.2.1. T1DM	21
3.2.2. T2DM	22
3.3. Podsumowanie.....	23
4. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	26
5. Charakterystyka ocenianych interwencji	31
5.1. Insulina glargine	31

6. Aktualny status finansowania ze środków publicznych	38
6.1. Finansowanie insuliny glargine w Polsce i w innych krajach Europy	38
6.2. Rekomendacje finansowe agencji HTA	40
7. Wstępna analiza kliniczna	43
7.1. Cel wstępnej analizy klinicznej.....	43
7.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej	43
7.2.1. T1DM	43
7.2.2. T2DM	45
8. Koszty insulinoterapii	48
8.1. Ceny leków.....	48
8.2. Koszty leków	49
8.3. Koszty [REDAKTOWANE]	51
9. Definiowanie problemu decyzyjnego	52
9.1. Populacja docelowa	52
9.2. Interwencja.....	53
9.3. Komparatory.....	54
9.4. Punkty końcowe	54
10.Uzasadnienie wyboru komparatora.....	56
10.1. T1DM	56
10.2. T2DM	56
11.Zakres analiz oceny technologii medycznej.....	58
11.1. Analiza kliniczna.....	58
11.2. Analiza ekonomiczna	59
11.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	60
12.Bibliografia.....	61
13.Spis tabel.....	66
14.Spis rysunków	67

INDEKS SKRÓTÓW

ACE	Amerykańskie Kolegium Endokrynologiczne <i>ang. American College of Endocrinology</i>
[REDACTED]	[REDACTED]
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BMI	Wskaźnik masy ciała <i>ang. Body Mass Index</i>
[REDACTED]	[REDACTED]
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CSII	Ciągły podskórny wlew insuliny <i>ang. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion</i>
[REDACTED]	[REDACTED]
EASD	Europejskie Towarzystwo do Badań nad Cukrzycą <i>ang. European Association for the Study of Diabetes</i>
[REDACTED]	[REDACTED]
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HbA1c	Hemoglobina glikowana <i>ang. Glycated hemoglobin</i>
HI	Insulina ludzka <i>ang. Human Insulin</i>
[REDACTED]	[REDACTED]
IGF	Nieprawidłowa glikemia na czczo <i>ang. Impaired Fasting Glycaemia</i>
IGT	Nieprawidłowa tolerancja glukozy <i>ang. Impaired Glucose Tolerance</i>
IIT	Intensywna insulinoterapia <i>ang. Intensive Insulin Therapy</i>

ISPAD	Międzynarodowe Stowarzyszenie ds. Cukrzycy u Dzieci i Młodzieży ang. <i>International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes</i>
LAIA	Długodziałający analog insuliny ang. <i>Long-acting Insulin Analogues</i>
MDI	Metoda wielokrotnych iniekcji insuliny ang. <i>Multiple Daily Injection</i>
MIX	Mieszanki insulinowe ang. <i>Premixed insulin</i>
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
OAD	Doustny środek przeciwcukrzycowy ang. <i>Oral Antidiabetic Drug</i>
OGTT	Test doustnego obciążenia glukozą ang. <i>Oral Glucose Tolerance Test</i>
PBAC	Australijska Agencja HTA ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
RAIA	Szybkodziałający analog insuliny ang. <i>Fast/Rapid Acting Insulin Analog</i>
[REDACTED]	[REDACTED]
T1DM	Cukrzyca typu I ang. <i>Type 1 Diabetes Mellitus</i>
T2DM	Cukrzyca typu II ang. <i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia ang. <i>World Health Organization</i>
WHR	Stosunek obwodu talii do bioder ang. <i>Waist-hip ratio</i>
ZHH	Zespół hiperglikemiczno-hipersomalny

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie insuliny glargine (IGlar) w terapii cukrzycy typu 1 (T1DM) u dzieci w wieku 2-6 lat oraz cukrzycy typu 2 (T2DM).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. Opis problemu zdrowotnego,
2. Przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. Prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. Wstępną ocenę kliniczną IGlar oraz pozostałych opcji terapeutycznych,
5. Przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego IGlar oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
6. Analizę rekomendacji dotyczących finansowania IGlar oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
7. Przedstawienie kosztów IGlar oraz pozostałych opcji terapeutycznych w warunkach polskich,
8. Wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać IGlar w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
9. Proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie IGlar ze środków publicznych.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Cukrzyca to grupa **chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią** wynikającą z **defektu wydzielania lub działania insuliny**. Przewlekła hiperglikemia prowadzi do uszkodzenia, zaburzenia czynności lub niewydolności różnych narządów, w szczególności oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. [1] Zgodnie z klasyfikacją etiologiczną zalecaną przez WHO wyróżniamy następujące typy cukrzycy: **cukrzyca typu 1 (T1DM)**, **cukrzyca typu 2 (T2DM)**, cukrzyca **o znanej etiologii** oraz cukrzyca **ciężarnych**. [2]

2.2. Epidemiologia

Według raportu GUS dotyczącego stanu zdrowia ludności Polski w roku 2009 liczba osób w wieku co najmniej 15 lat z rozpoznaną cukrzycą wyniosła około 1,7 mln osób i jest jednym z najczęściej występujących schorzeń w populacji osób starszych w Polsce. Współczynniki chorobowości wynoszą około 4,3% wśród mężczyzn oraz około 6,0% wśród kobiet. [3]. Problemem pozostają jednak nadal przypadki cukrzycy nierozpoznanej. Jedynie 50-60% przypadków stanowi tzw. cukrzyca znana, a pozostałe 40-50% - cukrzyca nieznana (nierozpoznana). [1]

Najczęściej występującym typem cukrzycy jest cukrzyca typu 2. Zgodnie z wynikami badania Poldiab przeprowadzonego w Polsce w roku 2004 u 89% pacjentów stwierdzono cukrzycę typu 2. Z kolei cukrzyca typu 1 występuje, zgodnie z wynikami badania Poldiab, jedynie u 10,1% pacjentów. U 0,9% pacjentów stwierdza się inne, niż T1DM oraz T2DM, typy cukrzycy [4].

Chorobowość z powodu cukrzycy typu 1 w Polsce szacuje się na około 0,3%. Szacuje się, że zapadalność na cukrzycę typu 1 w Polsce wynosi ponad 9 przypadków na 100 000 osób na rok i dotyczy głównie osób do 30 roku życia. Wyróżnia się dwa szczyty zachorowań: większy w wieku 10-12 lat oraz mniejszy w wieku 16-19 lat. [1]

Zapadalność na cukrzycę typu 2 w Polsce szacuje się na około 200 przypadków na 100 000 osób na rok i dotyczy głównie osób po 30. roku życia. Zapadalność wzrasta wraz z wiekiem aż do 70. roku życia, później zmniejsza się. Chorobowość wynosi w Polsce około 1,6-3,7%, a umieralność około 15 na 100 000 osób, przy czym 70% zgonów występuje z powodu powikłań sercowo-naczyniowych. [1]

Według dostępnych prognoz chorobowość cukrzycy na świecie będzie wzrastać. Szacuje się, że do roku 2030 (w porównaniu z rokiem 2010) odsetek osób dorosłych z cukrzycą wzrośnie o około 69% w krajach rozwijających się oraz o około 20% w krajach rozwiniętych. [5]

2.3. Etiologia i patogeneza

Cukrzyca typu 1, zwana też insulinozależną spowodowana jest destrukcją komórek β trzustki wiodącą zwykle do bezwzględnego niedoboru insuliny. T1DM może być idiopatyczna lub spowodowana procesem immunologicznym. W powstawaniu choroby biorą też udział czynniki genetyczne, predysponujące do rozwoju procesu autoimmunologicznego po zadziałaniu czynnika spustowego, którym mogą być wirusy, bakterie, toksyny, białka pokarmowe i inne. O procesie autoimmunologicznym świadczy pojawienie się we krwi autoprzeciwciał przeciwwyspowych (ICA), przeciwinulinowych (IAA), przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (anty-GAD) lub przeciwko białkowej fosfatazie tyrozynowej (IA-2). Obecność przeciwciał prowadzi do stopniowego niszczenia komórek β trzustki. Konsekwencją jest stan przedcukrzycowy, charakteryzujący się krótkotrwałym upośledzeniem tolerancji glukozy, a następnie wystąpienie jawnej cukrzycy. [1]

T2DM, zwana też insulinoniezależną, związana jest z narastającą opornością mięśni szkieletowych i wątroby na insulinę, co początkowo prowadzi do wzrostu wydzielania tego hormonu przez komórki trzustki (hyperinsulinemia), a następnie do wyczerpania się ich możliwości wydzielniczych. [6] W konsekwencji poziom glukozy we krwi jest stale podwyższony, co prowadzi do uszkodzenia wielu narządów i tkanek. [1]

Etiopatogeneza T2DM jest złożona. Rolę w jej powstaniu odgrywają zarówno **czynniki genetyczne**, jak i środowiskowe, a także różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i obwodowa insulinooporność. [1] Do tej pory nie ustalono genów odpowiedzialnych za rozwój T2DM. Stwierdzono jedynie, że za zachorowanie może odpowiadać dziedziczenie wielogenowe. Z kolei za zmniejszenie wrażliwości tkanek organizmu na insulinę (insulinooporność) odpowiada uwarunkowany genetycznie defekt receptora insulinowego oraz genów kodujących białka postreceptorowe.

Do **czynników środowiskowych** predysponujących do rozwoju T2DM należą przede wszystkim otyłość (zwłaszcza typu wisceralnego) i mała aktywność fizyczna. Ryzyko rozwoju T2DM zwiększa się wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała (*body mass index*; BMI) oraz stosunku obwodu talii i bioder (*waist-hip ratio*; WHR). Ponadto u osób otyłych, w związku z nadprodukcją wolnych kwasów tłuszczowych przez trzewną tkankę tłuszczową, hamowany jest metabolizm glukozy, co skutkuje kompensacyjnym wydzielaniem insuliny przez komórki β . To z kolei doprowadza do wyczerpania rezerw komórek β i załamania metabolizmu glukozy. [1]

2.4. Diagnostyka

Na podstawie opracowanych [REDAKTOWANE], przyjętych również przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD), rozpoznanie cukrzycy możliwe w przypadku:

- występowania u pacjenta objawów cukrzycy (polidypsja, poliuria, niewyjaśniona redukcja masy ciała) oraz stwierdzenia poziomu glukozy oznaczonego o dowolnej porze (glikemia przygodna) powyżej 200 mg/dl (11,1 mmol/L); lub

- dwukrotnego stwierdzenia poziomu glukozy w surowicy na czczo (8 - 14 godzin po spożyciu ostatniego posiłku) powyżej 126 mg/dl (7,0 mmol/L), lub
- dodatniego wyniku doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT), tzn. gdy glikemia 2 godziny po obciążeniu glukozą (2hPG) przekracza 200 mg/dl (11,1 mmol/L). [1, 2, 7]

Preferowaną metodą pomiaru glikemii jest jej oznaczenie w osoczu krwi żyłnej. Badanie OGTT jest wykonywane, jeśli wyniki pomiaru glikemii przeprowadzonego jeden raz wyniesie 5,6 – 6,9 mmol/L (100 – 125 mg/dl) oraz w sytuacji uzasadnionego podejrzenia nieprawidłowej tolerancji glukozy przy glikemii <5,6 mmol/ (100 mg/dl). [1]

Od 2010 r. w zaleceniach klinicznych [redacted] w celu rozpoznania cukrzycy dopuszcza się oznaczenie HbA1c, jednak pod warunkiem spełnienia standardów diagnostycznych (tj. pomiar metodą HPLC). Rozpoznanie cukrzycy następuje gdy HbA1c >6,5%. [1, 2] Niemniej jednak, PTD nie zaleca stosowania oznaczenia HbA1c do diagnostyki cukrzycy z powodu braku wystarczającej standaryzacji metod laboratoryjnych w Polsce oraz nieustaloną wartość diagnostyczną HbA1c w rozpoznaniu cukrzycy dla polskiej populacji. [7] Kryteria rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wg PTD przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Kryteria rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wg PTD [7]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.5. Przebieg choroby

Pomimo pewnych wspólnych cech dla różnych typów cukrzycy istnieją również dość istotne odrębności, zwłaszcza pomiędzy dwoma głównymi typami tej choroby. W T1DM, o ile rozpoczyna się ona u dzieci lub w okresie dojrzewania, początek jest dość gwałtowny, a przebieg zmienny, z tendencją do wahań glikemii. Jeśli natomiast cukrzyca typu 1 po raz pierwszy pojawia się u osoby dorosłej, wówczas jej początek jest mniej gwałtowny, a przebieg bardziej stabilny. [1]

T2DM rozpoczyna się zwykle okresem insulinooporności, której następstwem jest nadmierne kompensacyjne wydzielanie insuliny, które z jednej strony pozwala na utrzymanie prawidłowych wartości glikemii, ale z drugiej strony sprzyja rozwojowi powikłań naczyniowych. W tym okresie u

większości chorych stosuje się leki doustne zwiększające wrażliwość tkanek na insulinę oraz dietę i modyfikację stylu życia. W miarę trwania choroby rezerwy wydzielnicze trzustki ulegają wyczerpaniu, co w konsekwencji doprowadza do bezwzględnego niedoboru insuliny i konieczności stosowania leków pobudzających jej uwalnianie, a następnie do rozpoczęcia insulinoterapii. [1]

Wspólną cechą poszczególnych typów cukrzycy jest utrzymująca się hyperglikemia, czyli podwyższony poziom glukozy we krwi. Manifestuje się on zazwyczaj poliurią, polidypsją, ogólnym osłabieniem, sennością, a czasem spadkiem wagi ciała, kwasicą ketonową, większą skłonnością do zakażeń oraz gorszym gojeniem się ran. W przebiegu cukrzycy, zwłaszcza nieprawidłowo leczonej lub nieleczonej, dochodzi do rozwoju powikłań, które dzieli się na wczesne i późne, o charakterze przewlekłym. [1]

2.5.1. Powikłania wczesne

Utrzymywanie się znacznie podwyższonych wartości glikemii prowadzi w krótkim czasie do rozwoju powikłań wczesnych (ostrych powikłań cukrzycy). Wśród ostrych powikłań cukrzycy wyróżnia się:

- kwasicę i śpiączkę ketonową,
- zespół hiperglikemiczno-hipersomalny,
- kwasicę mleczanową,
- hipoglikemię polekową. [1]

Do wystąpienia **kwasicy i śpiączki ketonowej** dochodzi w sytuacji nagłego i znacznego niedoboru insuliny. Cechą charakterystyczną są ciała ketonowe obecne w surowicy i moczu oraz nadmierne wytwarzanie glukozy w wątrobie. Skutkuje to hiperglikemią, utratą glukozy z moczem, diurezą osmotyczną, odwodnieniem, zaburzeniami elektrolitowymi i kwasicą metaboliczną. **Zespół hiperglikemiczno-hipersomalny (ZHH)** przejawia się zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, a także dysfunkcjami przemiany węglowodanowej, tłuszczowej i białkowej, których przyczyną jest nagły niedobór insuliny. ZHH dotyczy najczęściej osób z T2DM przy zachowanym resztkowym wydzielaniu insuliny. Przy ZHH dochodzi do hiperglikemii i odwodnienia, a osmolalność osocza wzrasta. Z kolei kwasica mleczanowa rozwija się przy beztlenowej przemianie glukozy. Stężenie kwasu mlekowego wynosi >5 mmol/L.

Hipoglikemia polekowa to stan zmniejszenia glikemii do wartości $<3,0$ mmol/L (55 mg/dL). Najczęstszymi objawami są nudności, ból głowy, poty, kołatanie serca, drżenia, głód oraz objawy neuroglikopenii. Hipoglikemię dzieli się ze względu na stopień nasilenia objawów na:

- łagodną, kiedy chory sam potrafi przeciwdziałać objawom,
- umiarkowaną, kiedy chory wymaga pomocy drugiej osoby
- ciężką, z utratą przytomności, wymagającą hospitalizacji. [1]

2.5.2. Powikłania późne

Długotrwałe utrzymywanie się podwyższonej glikemii (nawet nieznacznie powyżej wartości prawidłowych) jest czynnikiem ryzyka wystąpienia późnych powikłań cukrzycy pod postacią schorzeń mikro- i makronaczyniowych. Zmiany mikronaczyniowe dotyczyć mogą praktycznie każdego narządu, ale z klinicznego punktu widzenia istotne są:

- retinopatia,
- nefropatia,
- neuropatia. [8]

Na rozwój **retinopatii** wpływają hiperglikemia i nadciśnienie tętnicze, a także procesy, które prowadzą do rozwoju stresu oksydacyjnego i nadmiernej produkcji czynników wzrostowych. Wg WHO wyróżnia się retinopatię: nieproliferacyjną z lub bez makulopatii, przedproliferacyjną oraz proliferacyjną z lub bez powikłań. Wśród innych powikłań ocznych wymienia się: porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia refrakcji, zaćmę oraz jaskrę wtórną, krwotoczną. [1]

Hiperglikemia prowadzi również do **postępującej choroby nerek**, poprzez zwiększenie przepływu krwi, powoduje, że w kłębuszkach i w naczyniach krwionośnych nerek gromadzą różne substancje (np. sorbitol), a także wpływa na wytwarzanie się wielu substancji aktywnych. Czynniki te powodują zaburzenie czynności nefronów oraz wywołują ich zapalenie. Początkowo rezultatem zaburzeń jest białkomocz, a następnie dochodzi do stwardnienia kłębuszków włóknienia miększu nerek i rozwoju ich niewydolności. Mikroalbuminuria (niewielkie ilości albuminy w moczu) jest pierwszym objawem cukrzycowego uszkodzenia nerek. [9]

Neuropatia jest natomiast najczęstszym przewlekłym powikłaniem cukrzycy. Na skutek czynników metabolicznych (hipoglikemii, stresu oksydacyjnego, niedoboru czynnika wzrostowego nerwów i jego receptora oraz innych czynników troficznych), naczyniowych (zmian reologicznych, miażdżycy, zmian w naczyniach odżywczych nerwów) oraz genetycznych dochodzi do pogarszania czynności włókien nerwowych. Wskazuje się na uogólnione symetryczne polineuropatie oraz ogniskowe i wielogniskowe neuropatie. Ze względu na obraz kliniczny wyróżniamy: przewlekłe neuropatie bólowe oraz neuropatie autonomiczne (układu krążenia, przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, narządu wzroku, zaburzenia potliwości, smaku i wydzielania wewnętrznego). Konsekwencją zmian o charakterze neuropatycznym jest również zespół stopy cukrzycowej. [1]

Z kolei do powikłań o charakterze makronaczyniowym zaliczane są: choroba niedokrwienna serca, udar mózgu, niedokrwienie kończyn dolnych i nadciśnienie tętnicze. Pacjenci z T1DM lub T2DM, u których wystąpiła mikroalbuminuria, są obciążeni wyższym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Cukrzyca z powodu insulinooporności oraz dyslipidemii aterogennej przyspiesza rozwój miażdżycy i jest jej niezależnym czynnikiem ryzyka. [1]

Inne przewlekłe powikłania cukrzycy to zmiany skórne (np. zmiany zanikowe skóry, pęcherzyca cukrzycowa), stawowe (np. zespół ograniczonej ruchomości stawów), kostne (np. osteopenia i osteoporoza) psychologiczne i psychiczne. [1]

W badaniach randomizowanych wykazano, że prawidłowa kontrola metaboliczna cukrzycy zmniejsza ryzyko rozwoju późnych powikłań cukrzycy. W badaniu DCCT wykazano, że u chorych z T1DM leczonych intensywnie mniejsze było ryzyko rozwoju powikłań mikronaczyniowych, a w dłuższej (17-letniej) obserwacji również niektórych schorzeń makronaczyniowych. [10, 11]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu UKPDS, gdzie u chorych z T2DM w grupie z wyższymi wartościami HbA1c częściej występowały powikłania mikronaczyniowe, a w obserwacyjnej analizie danych z tego badania (post-hoc) wykazano, że wraz ze wzrostem poziomu HbA1c o 1 punkt procentowy istotnie statystycznie rośnie ryzyko zawału serca, udaru mózgu i powikłań sercowo-naczyniowych ogółem.[8]

2.6. Rokowanie

Znaczenie dla rokowania T1DM ma dynamika rozwoju powikłań przewlekłych. Istotny wpływ na wzrost śmiertelności ma neuropatia wegetatywna sercowo-naczyniowa oraz nefropatia ze schyłkową niewydolnością nerek. W badaniu ██████████ wykazano, że dobra kontrola glikemii powoduje zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań mikronaczyniowych, takich jak nefropatia czy retinopatia, a także niektórych powikłań sercowo-naczyniowych.[1, 10, 11]

Na rokowanie w T2DM mają wpływ przede wszystkim powikłania sercowo-naczyniowe, których ryzyko wystąpienia wzrasta wraz ze wzrostem poziomu HbA1c. W badaniu ██████████ wykazano, że obniżenie poziomu HbA1c o 1% powoduje zmniejszenie ryzyka zawału serca o 14%, udaru mózgu o 12%, a także zgonu z powodu choroby tętnic obwodowych o 43%. [1, 12]

2.7. Leczenie

Leczenie cukrzycy ukierunkowane jest na wyrównanie poziomu glikemii za pomocą diety, modyfikacji stylu życia, doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz insuliny. Stosowanie leków obniżających poziom glikemii (doustnych lub insuliny) zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Ryzyko to w przypadku stosowania leków doustnych jest stosunkowo niewielkie, natomiast znacznie rośnie u pacjentów stosujących insulinę. Ponadto u pacjentów z T1DM ryzyko wystąpienia hipoglikemii jest wyższe niż u pacjentów z T2DM, nawet tych leczonych insuliną. [1]

2.7.1. Cele terapeutyczne w cukrzycy

Celem terapeutycznym w leczeniu cukrzycy jest wyrównanie poziomu glikemii do wartości docelowych (Tabela 2), co sprzyja zmniejszeniu ryzyka rozwoju zarówno wczesnych, jak również późnych powikłań cukrzycy.[7] Zaleca się indywidualizowanie intensywności leczenia hipoglikemizującego

(wartości docelowe glikemii oraz czas ich osiągnięcia). Należy tutaj uwzględnić stopień ryzyka hipoglikemii, stopień edukacji pacjenta oraz stosunek korzyści i ryzyka uzyskania wartości docelowych. W szczególnych sytuacjach (np. w starszym wieku lub przy obecności zaawansowanych powikłań) wartości docelowe należy osiągać stopniowo, w ciągu kilku miesięcy. U osób starszych, u których dodatkowo występują schorzenia towarzyszące, jeśli prognoza przeżycia nie osiąga 10 lat, kryteria wyrównania winny być złagodzone do stopnia, który nie pogorszy jakości życia pacjenta. [7] Nie należy zmniejszać glikemii gwałtownie, ze względu na wzrost ryzyka hipoglikemii oraz ryzyko przejściowej progresji powikłań mikroangiopatycznych (przede wszystkim retinopatii). [1]

Podstawową zasadą współczesnego leczenia cukrzycy jest postępowanie wieloczynnikowe mające na celu modyfikację stylu życia oraz diety, terapię nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych, redukcję masy ciała i pomoc w rzuceniu palenia. Istotne jest również leczenie powikłań cukrzycowych (laseroterapia, zapobieganie i leczenie nefropatii). [1, 2, 7, 13] Badania wskazują również, iż stosowanie statyn zmniejsza ryzyko wystąpienia zawału serca oraz udaru mózgu, nawet u pacjentów z wyjściowo prawidłowym poziomem cholesterolu. [13]

Tabela 2.
Kryteria kontroli glikemii i stopnia jej wyrównania

2.7.2. Ogólne zasady postępowania farmakologicznego w cukrzycy

U chorych na T1DM podanie insuliny jest leczeniem z wyboru. Zalecany model to funkcjonalna intensywna insulinoterapia realizowana za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć (MDI) lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny z wykorzystaniem osobistej pompy insulinowej (CSII). W T1DM pacjenci otrzymują insuliny bazalne o pośrednim lub wydłużonym czasie działania, do których dodaje się insuliny szybko działające w porze posiłków [1, 7]

Leczenie T2DM polega na kontroli gospodarki węglowodanowej w celu zapobiegnięcia przewlekłym powikłaniom oraz leczeniu wszystkich zaburzeń towarzyszących. Próby wyrównania glikemii rozpoczyna się od modyfikacji diety i stylu życia, następnie wdraża się doustne leki hipoglikemizujące. Istnieje kilka modeli podawania doustnych leków przeciwcukrzycowych. Zwykle zaczyna się od monoterapii, a preferowaną opcję stanowi metformina. W przypadku nietolerancji metforminy możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonylmocznika lub niektórych inhibitorów DPP-4 (zgodnie z rejestracją umożliwiającą stosowanie danego preparatu w monoterapii); w takiej sytuacji inhibitory

DPP-4 powinny być preferowane u osób z otyłością, dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń i nieprawidłową czynnością nerek. [7] W przypadku braku dobrego wyrównania glikemii dołączany jest drugi, a czasem również trzeci lek doustny z innej grupy niż dotychczas stosowane. Terapia trzema lekami nie może jednak opóźnić uzasadnionego włączenia insulinoterapii. [7] Insulinoterapię rozpoczyna się w przypadku wtórnej nieskuteczności leków doustnych (wyczerpanie się rezerw wydzielniczych komórek trzustki) lub przeciwwskazań do ich stosowania. Bezwzględnym wskazaniem do rozpoczęcia insulinoterapii w noworozpoznanej cukrzycy jest glikemia na czczo $>16,7$ mmol/L oraz obecność powikłań cukrzycy. Insulinę powinno się włączyć ponadto u kobiet w ciąży, w przypadku cukrzycy typu LADA, cukrzycy związanej z mukowiscydozą niezależnie od poziomu glikemii oraz w T2DM po nieskutecznej terapii lekami doustnymi (HbA1c $>7\%$). W cukrzycy typu 2 istnieje kilka różnych schematów insulinoterapii. [1, 7]

2.7.3. Modele insulinoterapii

Insulinoterapia zmierza do odwzorowania naturalnego dobowego rytmu wydzielania insuliny u ludzi zdrowych, u których w okresach międzyposiłkowych uwalniane są niewielkie dawki insuliny, natomiast w trakcie posiłków ma miejsce dodatkowy szybki, wzrost poziomu insuliny w odpowiedzi na bodziec pokarmowy. Stały poziom insuliny między posiłkami zapewniają tzw. insuliny bazalne, charakteryzujące się powolnym wchłanianiem z miejsca wstrzyknięcia i długim czasem działania. Wyróżnia się wśród nich insuliny długodziałające (np. insulina ultralente¹), insuliny o pośrednim czasie działania (insulina NPH) oraz długodziałające analogi insuliny ludzkiej. Natomiast wyrzut insuliny okołoposiłkowy uzyskuje się dzięki insulinom krótkodziałającym, które podawane są na około 30 min. przed spożyciem posiłku lub za pomocą szybko działających analogów insuliny stosowanych tuż przed lub w trakcie posiłku. Dostępne są również mieszanki insulinowe, które w swym składzie (w jednym podajniku) zawierają insulinę krótkodziałającą (lub szybko działający analog) oraz insulinę izofanową. [1]

Obecnie, we wszystkich modelach terapii insuliną w T2DM zalecana jest metformina, pod warunkiem braku przeciwwskazań do jej stosowania. W zależności od wzajemnej kombinacji poszczególnych typów insuliny można uzyskać różne modele insulinoterapii, dostosowane do zapotrzebowania:

Insulinoterapia prosta

Obejmuje skojarzone leczenie T2DM insuliną bazalną i lekami doustnymi (OAD). Insulinę bazalną podaje się raz dziennie, w przypadku hiperglikemii porannej - wieczorem, zaś w przypadku normoglikemii rano na czczo, natomiast w ciągu dnia pacjent przyjmuje leki doustne.[7] Jako insulinę bazalną w polskich warunkach można zastosować insulinę NPH lub LAA (długodziałający analog). Schemat ten wdrażany jest w przypadku nieskuteczności leków doustnych i traktowany bywa jako łagodne przejście od terapii doustnej do insulinoterapii. Początkowa dawka wynosi 0,2 j./kg.

¹ w Polsce niedostępna

Wyrównanie glikemii jest weryfikowane w ciągu 10–14 dni, a dawka jest zwiększana o 4 – 8 j. W przypadku, gdy dawka insuliny przekracza 40 j. na dobę, zalecane jest rozpoczęcie insulinoterapii złożonej.[1]

Insulinoterapia złożona

Zwykle po jakimś czasie możliwość skutecznego stosowania tego schematu ulega wyczerpaniu, co wymusza zmianę terapii na schemat oparty na mieszankach insulinowych (2 lub 3 wstrzyknięcia) lub intensywnej insulinoterapii.

1. Mieszanki insulinowe (MIX) - stosowane są często w terapii T2DM oraz wyjątkowo w przypadku T1DM. Mieszanki mają dwa szczyty działania, pierwszy spowodowany składową krótkodziałającą, drugi składową o pośrednim czasie działania. Ze względu na czas działania (10 - 16 godzin) wymagają małej liczby wstrzyknięć (najczęściej dwóch), ale nie zapewniają zwykle pełnej kontroli glikemii. Znajdują zastosowanie głównie u osób starszych i mniej sprawnych, u których pełne wyrównania metaboliczne jest bardzo trudne z uwagi na trudności w częstym pomiarze glikemii oraz dostosowywaniu dawek insuliny do aktualnego poziomu glikemii. [1]
2. Leczenie „intensyfikowane” jest to modyfikacja stosowania mieszanek insulinowych, co pozwala na zmiany pory posiłku popołudniowego. Jest zalecane także w przypadku, gdy dobowe zapotrzebowanie na insulinę wynosi >80 j. Polega na dodatkowym podaniu insuliny szybko lub krótko działającej przed południowym posiłkiem. [1]
3. Intensywna insulinoterapia (IIT) jest sposobem leczenia cukrzycy typu 1 oraz 2. W schemacie tym podaje się insulinę o działaniu przedłużonym lub analog długodziałający raz lub dwa razy na dobę, co zapewnia stały podstawowy poziom insuliny między posiłkami. W porze głównych posiłków podaje się natomiast krótkodziałającą insulinę lub szybko działający analog. Schemat ten naśladuje dobowy, fizjologiczny rytm wydzielania insuliny. Intensywną insulinoterapię można realizować również przy pomocy osobistej pompy do ciągłego podskórnego podawania insuliny. [1]
4. Intensywna insulinoterapia czynnościowa to modyfikacja powyższego modelu w zależności od pory i składu posiłku czy też wysiłku fizycznego i jego intensywności. Wymaga współpracy ze strony pacjenta, ponieważ to on ustala czas podania i dawkę insuliny. [1]
5. Pompy insulinowe (podające insulinę krótkodziałającą lub analog szybko działający) to coraz częściej stosowany model insulinoterapii. Pozwala na modyfikację zarówno wlewu podstawowego, jak i bolusów (tj. szybkiego, jednorazowego podania dawki leku w postaci dożylniej) okołoposiłkowych. Szczególne zastosowanie znajduje w leczeniu cukrzycy o chwiejnym przebiegu oraz w stanach, gdzie należy bezwzględnie dążyć do normoglikemii. Wytyczne PTD zalecają stosowanie pomp insulinowych w przypadku:
 - konieczności zastosowania małych dawek insuliny (np. dzieci),
 - niemożności spełnienia kryteriów dobrego wyrównania metabolicznego za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny,
 - nawracających, nieprzewidywalnych epizodów hipoglikemii,
 - „nieświadomości” hipoglikemii,

- nieregularnego stylu życia i nieregularnego spożywania posiłków,
- hiperglikemii o brzasku,
- cukrzycy przedciążowej, trudnej do wyrównania metodą wielokrotnych wstrzyknięć,
- preferencji chorego przy założeniu poniesienia kosztów leczenia pompą. [1, 7]

Natomiast przeciwwskazaniem do stosowania pomp jest niski poziom intelektualny lub edukacyjny pacjenta, brak współdziałania chorego oraz brak kontaktu z poradnią specjalistyczną. [1, 7]

Zasadą postępowania terapeutycznego w cukrzycy obecnie jest nie tylko kontrola gospodarki węglowodanowej, ale również leczenie wszystkich zaburzeń towarzyszących, takich jak: zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze i inne choroby układu krążenia. Wymagane jest także zmniejszenie masy ciała (w przypadku nadwagi lub otyłości) oraz wprowadzenie modyfikacji stylu życia poprzez zwiększenie aktywności fizycznej i wprowadzenie właściwej diety. Te wieloczynnikowe działania mają na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań. [1]

3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO W LECZENIU CUKRZYCY TYPU 1 ORAZ CUKRZYCY TYPU 2

W celu ustalenia aktualnie obowiązujących i zalecanych schematów postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów z T1DM (populacja dziecięca) oraz T2DM przeprowadzono [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 3.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w DM

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Głównym celem terapeutycznym zarówno w T1DM jak również w T2DM jest redukcja ryzyka i/lub stopnia nasilenia oddalonych w czasie (tzw. późnych) powikłań cukrzycowych, do czego dąży się poprzez systematyczną kontrolę metaboliczną pacjenta. Stopień skutecznych kontroli metabolicznych determinowany jest wieloczynnikowo, zależy między innymi od zaawansowania choroby warunkującego intensyfikację leczenia. W zależności od wyjściowego obciążenia chorobą pacjent włączany jest do terapii na różnych etapach algorytmu postępowania terapeutycznego. Leczenie cukrzycy ma, zatem charakter wysoce zindywidualizowany i wymaga podejścia wielospecjalistycznego.

W analizie wytycznych skupiono się na ustaleniu obowiązujących ścieżek terapeutycznych w T1DM (zgodnie z wnioskiem refundacyjnym wyłącznie dla populacji dziecięcej) oraz T2DM, a także określeniu warunków przełączania pacjenta pomiędzy poszczególnymi szczeblami algorytmu postępowania leczniczego. Z uwagi na zbieżny charakter zaleceń sformułowanych przez poszczególne towarzystwa przy opisie uwzględniono [REDAKTOWANE]

3.1. Wytyczne praktyki klinicznej w Polsce

W Polsce zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego opracowane zostały przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Najnowsza edycja wytycznych opublikowana została w 2012 r. i zawiera rekomendacje dotyczące leczenia T1DM oraz T2DM.

3.1.1. T1DM

Zgodnie z zaleceniami sformułowanymi przez PTD jedynym sposobem postępowania farmakologicznego w terapii T1DM (bez względu na wiek) jest insulinoterapia. Zalecanym modelem jest intensywna insulinoterapia przy zastosowaniu **wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (MDI)** lub **ciągłego podskórnego wlewu** przy użyciu osobistej pompy insulinowej (CSII).

Schemat MDI polega na wielokrotnym (przedposiłkowym i korygującym) podawaniu insuliny krótkodziałających w połączeniu z insuliną bazową o przedłużonym działaniu podawaną najczęściej raz na dobę, przed snem. W obu przypadkach na rynku dostępne są zarówno preparaty ludzkich insuliny (NPH oraz HI), jak również analogów ludzkich insuliny (LAA i RAA). Choć wytyczne PTD nie wskazują w sposób jednoznaczny na opcję preferowaną w terapii T1DM u dzieci, to wspominają, że ryzyko epizodów hipoglikemii zmniejsza się poprzez zastosowanie analogów insuliny oraz osobistej pompy insulinowej. Zarówno analogii insuliny, jak również pompy insulinowe, pozwalają dodatkowo ograniczyć tzw. zjawisko brzasku (zjawisko porannej hipoglikemii związane ze spadkiem poziomu insuliny łącznie ze wzrostem sekrecji hormonów antagonistycznych). Zgodnie z rekomendacją PTD u najmłodszych pacjentów ze względu na precyzję dawkowania i komfort życia korzystniejszy jest ciągły wlew podskórny.

Insulinoterapia powinna stanowić jeden z elementów kompleksowej opieki nad pacjentem, w skład której poza postępowaniem farmakologicznym wchodzić powinna również terapia behawioralna, mająca na celu zmianę stylu życia, oraz ciągła edukacja pacjentów i ich opiekunów, mająca na celu umożliwienie samokontroli glikemicznej chorego.

Leczenie cukrzycy typu 1 powinno prowadzić do wyrównania gospodarki węglowodanowej. Docelowy poziom HbA1c wynosi $\leq 6,5\%$; glikemia na czczo i przed posiłkami powinna mieścić się w zakresie 3,9-6,1 mmol/L, a 2 godziny po posiłku w samokontroli poniżej 7,8 mmol/L.

3.1.2. T2DM

Ponieważ T2DM ma charakter progresywny sposób postępowania z pacjentem, a tym samym intensyfikacja leczenia, zależy od stopnia zaawansowania choroby. Zgodnie z zaleceniami PTD początkowym etapem leczenia T2DM jest modyfikacja stylu życia, polegająca na zmianie nawyków żywieniowych oraz zwiększeniu aktywności fizycznej.

Od chwili rozpoznania T2DM istnieją wskazania do rozpoczęcia terapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD). Nieinsulinową terapię farmakologiczną rozpoczyna się od stosowania monoterapii OAD. Lekiem z wyboru rekomendowanym przed PTD jest metformina, a w razie jej nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania rozważyć można pochodne sulfonylomocznika lub leki inkretynowe (doustnego DPP-4 lub dożylnego GLP-1). Gdy skuteczność monoterapii OAD ulega wyczerpaniu (wartości HbA1c zaczynają przekraczać docelową wartość progową), w kolejnym kroku rozważyć można intensyfikację leczenia poprzez wdrożenie doustnej terapii skojarzonej: dwulekowej lub trójlekowej zawsze z zastosowaniem metforminy i jednego/dwóch leków o innych mechanizmach działania.

Etap intensyfikacji leczenia poprzez wdrożenie doustnej terapii kombinacyjnej może zostać pominięty, szczególnie w przypadku braku osiągnięcia normoglikemii (kilkukrotnie potwierdzone utrzymującego się stanu hiperglikemii), zgodnie z rekomendacjami PTD pacjent może od razu zostać zakwalifikowany do rozpoczęcia insulinoterapii. W pierwszym kroku stosuje się insulinę bazową o przedłużonym działaniu (ludzką lub analog insuliny) podawaną raz na dobę w połączeniu z OAD (preferencyjnie metformina). Polskie wytyczne nie wyodrębniają opcji preferowanej spośród preparatów ludzkich insulin oraz analogów długodziałających. W przypadku trudności z osiągnięciem normoglikemii rekomendowanym postępowaniem jest zwiększenie dawkowania insulin (do dwóch razy na dobę) lub włączenie mieszanek insulinowych (ludzkich lub analogów). W kolejnym kroku intensyfikacji leczenia do schematu insulina bazowa + OAD dodawana jest insulina krótkodziałająca. W pierwszym etapie rozważa się dodanie insuliny krótkodziałającej w porze obiadowej, przy dalszym braku kontroli glikemicznej rozważyć należy model wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (intensywna insulinoterapia).

W wybranych przypadkach, kiedy wdrożenie insuliny było zbyt długo odwołane, etap stosowania insuliny bazowej w połączeniu z OAD może zostać pominięty i pacjent kwalifikowany jest od razu do terapii mieszankami insulinowymi lub alternatywnie do intensywnej insulinoterapii.

W T2DM cele leczenia ustala się indywidualnie, w zależności od stopnia zaawansowania choroby i czasu jej trwania, wieku pacjenta oraz współistniejących powikłań. U dzieci i młodzieży oraz w przypadku krótkotrwałej cukrzycy leczenie powinno prowadzić do obniżenia poziomu HbA1c do wartości $\leq 6,5\%$. U indywidualnych pacjentów zaleca się dążenie do poziomu poniżej $6,1\%$, o ile jest to możliwe bez istotnego zwiększenia częstości hipoglikemii. W przypadku osób starszych w wieku powyżej 70 lat z wieloletnią cukrzycą i licznymi powikłaniami zaleca się dążenie do poziomu HbA1c $\leq 8\%$. Jeżeli u chorego na cukrzycę w wieku powyżej 65 lat przewiduje się przeżycie dłuższe niż 10 lat, realizując ogólne cele leczenia należy dążyć do stopniowego wyrównania cukrzycy, przyjmując jako docelową wartość $\leq 7\%$.

3.2. Wytyczne praktyki klinicznej na świecie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.2.1. T1DM

Wytyczne postępowania w T1DM opracowane zostały w dokumentach wydanych przez [REDACTED] oraz w pracy zbiorowej [REDACTED]. Zgodnie z brzmieniem dokumentów, analogicznie jak w przypadku polskich wytycznych, rekomendowane postępowanie terapeutyczne w populacji dziecięcej opiera się na wdrożeniu intensywnej insulinoterapii osiągananej za pomocą MDI lub CSII. Wytyczne nie wskazują spośród nich preferowanego modelu postępowania, wskazując jednocześnie, że dobór odpowiedniej metody terapeutycznej powinien pozostać zindywidualizowany i uwarunkowany preferencją pacjenta (lub opiekuna) oraz skutecznością kontroli glikemicznej.

Żadne z wytycznych nie wskazały opcji preferowanej pomiędzy preparatami ludzkich insuliny oraz analogów insuliny (zarówno wśród insuliny bazowych, jak również bolusowych). Dobór rodzaju insulinoterapii powinien być poparty odpowiedzią pacjenta na leczenie (osiąganie docelowych wartości HbA1c) oraz komfortem życia. Jednocześnie insulinoterapia powinna stanowić jeden z elementów całego pakietu postępowania terapeutycznego, do którego zaliczane są nie mniej ważne postępowanie edukacyjne oraz terapia behawioralna.

Zgodnie z wytycznymi w leczeniu cukrzycy T1DM zaleca się dążenie do poziomu HbA1c $\leq 7,5\%$ [REDACTED]. O ile jest to bezpieczne i nie wiąże się z obniżeniem jakości życia chorego

należy dążyć do jak największego obniżenia poziomu HbA1c i dlatego też [REDAKT] nie rekomenduje docelowego poziomu HbA1c. Wytyczne zalecają, aby glikemia na czczo była w zakresie [REDAKT] [REDAKT] oraz [REDAKT] lub [REDAKT]

3.2.2. T2DM

Zalecenia postępowania w T2DM opracowane zostały przez wszystkie towarzystwa uwzględnione w analizie wytycznych. Algorytm postępowania terapeutycznego zaproponowany w dokumentach opracowanych przez nie jest zbieżny z zaproponowanym w Polsce przez PTD.

Zgodnie z nim u wszystkich pacjentów rekomenduje się bezwzględnie modyfikację stylu życia z uwzględnieniem zmian nawyków żywieniowych oraz wzmożenie aktywności ruchowej. Rozpoznanie T2DM stanowi podstawę do rozważenia rozpoczęcia postępowania farmakologicznego [REDAKT] [REDAKT]. Leczenie farmakologiczne rozpoczyna się od stosowania OAD. Wszystkie wytyczne jako opcję pierwszego wyboru wskazują na metforminę. Alternatywę dla niej w przypadku braku tolerancji lub obecności przeciwwskazań do jej zastosowania stanowią pochodne sulfonylomocznika, DPP-4/GLP-1 lub tiazolidinediony [REDAKT]. Brak właściwej kontroli glikemicznej przy zastosowaniu monoterapii OAD stanowi podstawę do zintensyfikowania leczenia poprzez dodanie do metforminy drugiego leku o innych mechanizmie działania. Terapię dwulekową można w kolejnym rzucie wzmocnić poprzez dodanie trzeciego leku [REDAKT]. Alternatywę dla postępowania dwulekowego i/lub trójlekowego, szczególnie przy ciągłym braku kontroli glikemicznej objawiającej się hiperglikemiami i/lub znacznie podniesionym poziomem glukozy w surowicy krwi [REDAKT] stanowi insulinoterapia. Początkowo inicjowana jest insulinoterapia prosta polegająca na dodaniu do dotychczas stosowanych OAD insuliny bazalnej [REDAKT]. W wyborze rodzaju insuliny bazowej wytyczne [REDAKT] oraz [REDAKT] nie preferują żadnej z dostępnych opcji. Z kolei [REDAKT] oraz [REDAKT] rekomendują w pierwszej kolejności rozpoczęcie terapii od insuliny ludzkiej (NPH), długodziałające analogii insuliny stanowią dla niej alternatywę tylko w wybranych sytuacjach klinicznych. [REDAKT] włączenie terapii LAA (insuliną glargine lub insuliną detemir uważa za zasadne tylko w przypadku istnienia podwyższonego ryzyka hipoglikemii. W dokumencie [REDAKT] wskazano, że stosowanie LAA należy rozważyć u pacjentów, którzy nie są w stanie samodzielnie wykonywać zastrzyków systemem do podania NPH i/lub którzy wymagają dwukrotnych (w ciągu doby) podań insuliny. Wg [REDAKT] LAA stanowią również alternatywę dla pacjentów, u których dochodzi do częstych objawowych hipoglikemii. Terapię LAA można włączyć również po niepowodzeniu insuliny NPH (brak właściwej redukcji HbA1c, pojawiające się hipoglikemie).

Alternatywę dla insuliny bazowych stosowanych w połączeniu z OAD stanowią mieszanki insulinowe [REDAKT]. Mieszanki insulinowe (ludzkie lub zawierające analogi insuliny ludzkich) należy rozważyć przede wszystkim, gdy wartości HbA1c wynosi $\geq 9,0\%$ [REDAKT]. Mieszanki insulinowe mogą być również włączone na drodze intensyfikacji leczenia (kolejny krok w algorytmie postępowania), kiedy terapia insuliną bazową (NPH lub LAA) w połączeniu z OAD przestała zapewniać właściwą kontrolę

glikemiczną. W tym schemacie terapeutycznym stanowią one alternatywę dla następnego poziomu intensyfikacji insulinoterapii, którym jest dodanie do insuliny bazowej insuliny w bolusie [REDACTED]. [REDACTED] Terapia insuliną bazową w połączeniu z insuliną posiłkową (z lub bez OAD) składa się na insulinoterapię intensywną.

Wszystkie wytyczne podkreślają, że cele terapeutyczne w przypadku T2DM powinny być ustalane indywidualnie. [REDACTED] ogólnym celem leczenia jest dążenie do wyrównania cukrzycy i osiągnięcia poziomu HbA1c poniżej 7% i poziomu FPG w zakresie 3,9-7,2 mmol/L. U indywidualnych pacjentów zaleca się dążenie do poziomu < 6,5%, o ile nie wiąże się to z istotnym zwiększeniem częstości hipoglikemii. U osób z poważnymi hipoglikemiami w wywiadzie, licznymi powikłaniami oraz krótką oczekiwaną długością życia zalecany docelowy poziom HbA1c jest wyższy i wynosi < 8%. Podobne zalecenia odnośnie docelowego poziomu HbA1c znajdują się w pozostałych wytycznych [REDACTED] rekomenduje określenie docelowego poziomu HbA1c na poziomie <6,5%.

3.3. Podsumowanie

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz pozostałych towarzystw zagranicznych rekomendowanym postępowaniem terapeutycznym w:

1. T1DM (populacji dziecięcej) jest:

- a. Wdrożenie intensywnej insulinoterapii osiągananej za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (ludzkiej lub analogów insuliny w postaci odpowiedniej kombinacji preparatów krótko- oraz pośrednio/długodziałających) lub ciągłych wlewów podskórnych za pomocą osobistej pompy.
- b. Dobór właściwej opcji (MDI lub CSII) powinien mieć charakter zindywidualizowany i dostosowany do preferencji pacjentów/opiekunów oraz odpowiedzi na leczenie mierzonej skutecznością kontroli glikemicznej.
- c. Realizując ogólne cele leczenia należy dążyć do stopniowego wyrównania cukrzycy, przyjmując najniższą możliwą wartość docelową poziomu HbA1c.

2. T2DM jest:

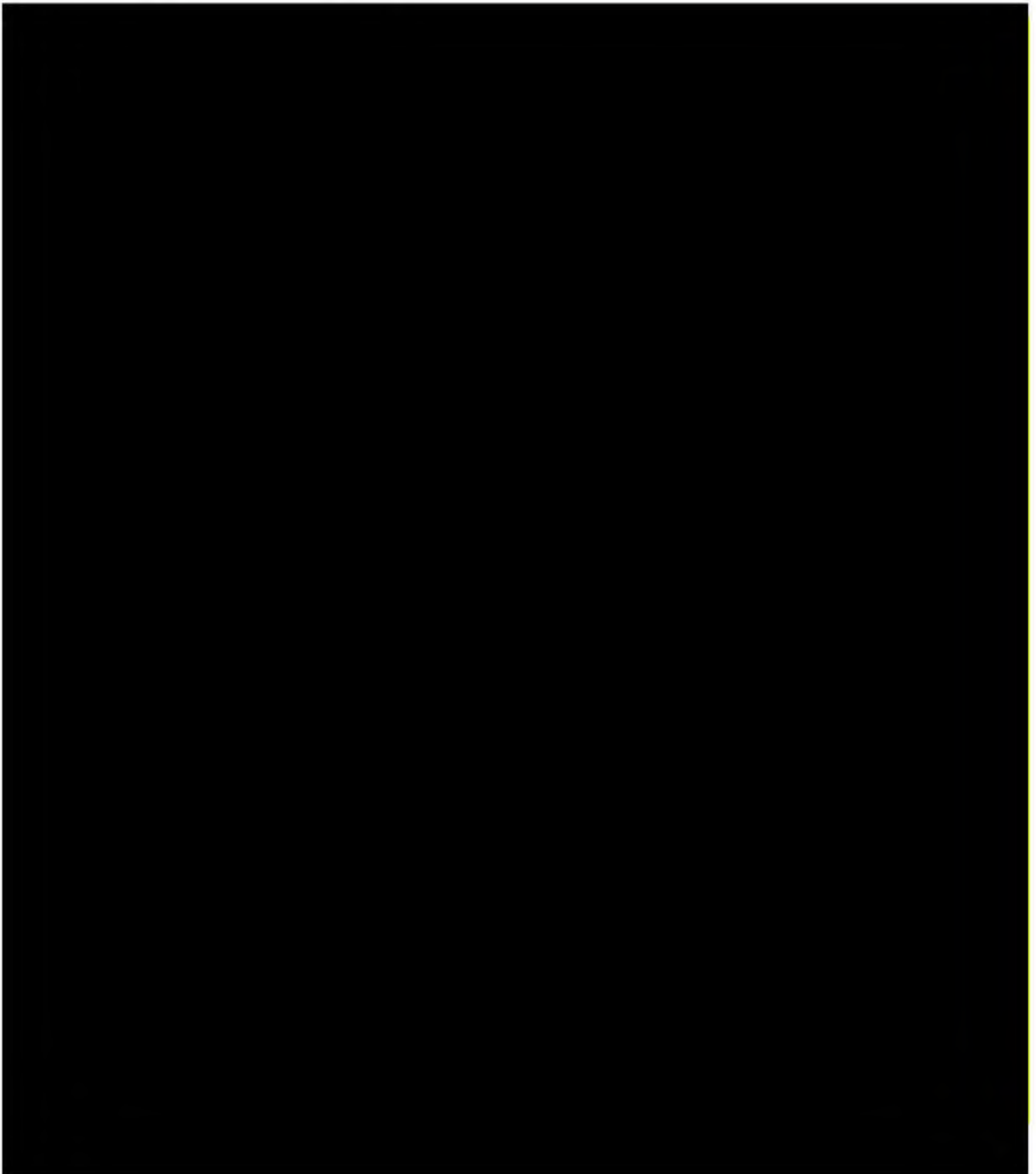
- a. Modyfikacja stylu życia na każdym etapie postępowania farmakologicznego.
- b. Rozpoczęcie terapii farmakologicznej od podania OAD w monoterapii (preferencyjnie metforminy) z możliwością intensyfikacji terapii poprzez wprowadzenie terapii skojarzonej metforminy z lekiem o innym mechanizmie działania.
- c. Rozpoczęcie insulinoterapii, gdy terapia OAD przestaje zapewniać właściwą kontrolę:
 - i. W pierwszym etapie na drodze dodawania do OAD insuliny bazowej tj. NPH lub LAA, które przez większość wytycznych traktowane są jako preparaty opcjonalne (brak preferencji), natomiast [REDACTED] i [REDACTED] preferują rozpoczynanie terapii od NPH, rezerwując LAA dla wybranych subpopulacji (wysokie ryzyko hipoglikemii, brak kontroli glikemii podczas terapii NPH, konieczność podania NPH 2 razy na dobę).
 - ii. Alternatywnie poprzez zastosowanie mieszanek insulinowych.

iii. W kolejnym etapie na drodze dodania do insuliny bazowej insuliny posiłkowej (krótkodziałającej insuliny ludzkiej lub szybko działającego analogu insuliny ludzkiej). Jeżeli mieszanki nie były wcześniej stosowane mogą stanowić alternatywę do schematu insulina bazowa + insulina posiłkowa po niepowodzeniu schematu insulina bazowa + OAD.

Cele terapeutyczne ustala się indywidualnie, w zależności od stopnia zaawansowania choroby i czasu jej trwania, wieku pacjenta oraz współistniejących powikłań. Należy dążyć do osiągnięcia jak najniższego poziomu HbA1c bez istotnego zwiększenia częstości hipoglikemii i obniżenia jakości życia chorego.

Schemat postępowania w T2DM przedstawiony został na rysunku poniżej (Rysunek 1)

Rysunek 1.
Schemat postępowania terapeutycznego w T2DM



4. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA W POLSCE

Ocenę aktualnie istniejącej praktyki klinicznej w Polsce z zakresu leczenia pacjentów z T2DM przedstawiono w oparciu o wyniki opracowanego [REDAKTOWANE] badania [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Celami przeprowadzonego badania były:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Zgodnie z wynikami badania, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Wśród [REDAKTOWANE] pacjentów, dla których dostępne były dane, [REDAKTOWANE] choruje na T2DM. U pozostałych pacjentów [REDAKTOWANE] stwierdzono T1DM. Wyniki badania wskazują, że cukrzyca typu [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE]. Niezależnie od wieku i płci pacjenci z T2DM obciążeni są [REDAKTOWANE]. Średni czas trwania leczenia u osób stosujących insulinoterapię wynosi [REDAKTOWANE]. Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Charakterystyka pacjentów [REDAKTOWANE]

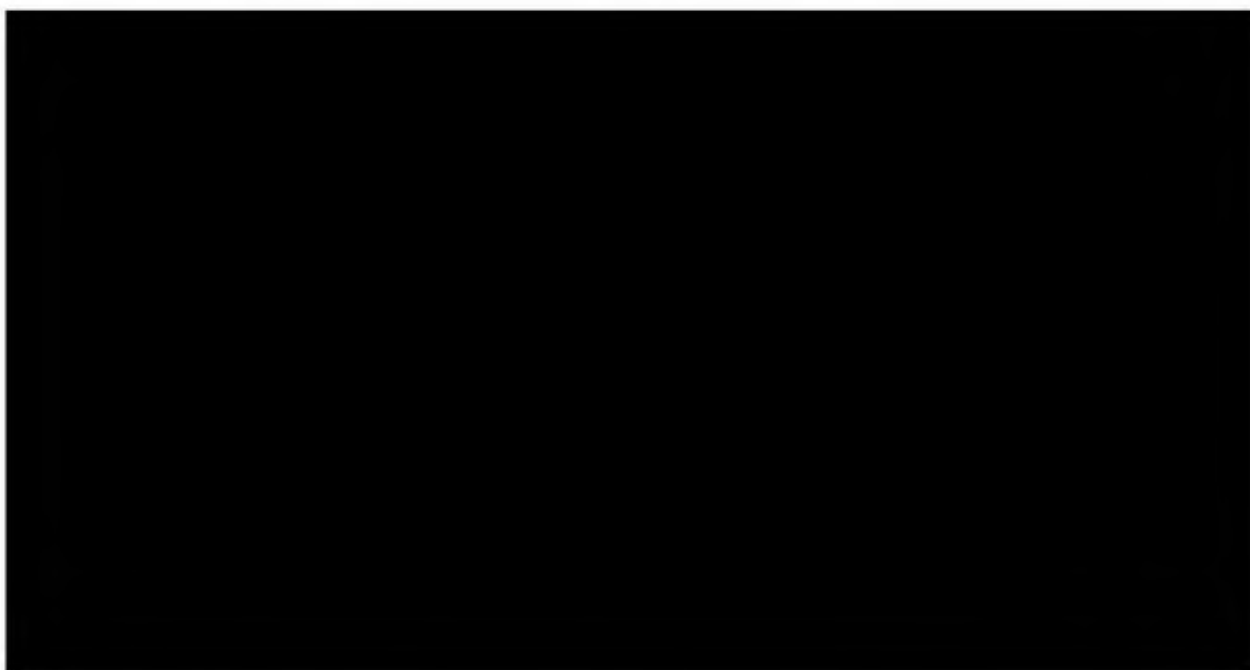
Parametr	Wartość
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Do najczęściej występujących powikłań wśród chorych z T2DM zalicza się [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE]. Jedynie u [REDAKTOWANE] z T2DM lekarze wskazali brak towarzyszących powikłań. Około [REDAKTOWANE] było hospitalizowanych w związku z cukrzycą.

Ponadto wyniki badania wskazują, że [REDACTED] pacjentów przebyło w przeszłości [REDACTED] lub [REDACTED]
[REDACTED]

W ramach badania lekarze zostali poproszeni o wskazanie liczby pacjentów otrzymujących leczenie [REDACTED]. Na tej podstawie wyznaczono odsetek pacjentów stosujących [REDACTED]. Wyniki wskazują, że do najczęściej stosowanych [REDACTED] oraz [REDACTED] Najczęściej stosowaną [REDACTED] są [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Rysunek 2.
Udział [REDACTED] w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 z insulinoterapią [REDACTED]



Dalsze pytania skierowane do lekarzy pozwoliły na wyznaczenie [REDACTED] poszczególnych [REDACTED]. Zaprezentowane wyniki badania przedstawiają [REDACTED] stosowanych u pacjentów zarówno z T1DM, jak i T2DM. Poniżej zaprezentowano [REDACTED]
[REDACTED]

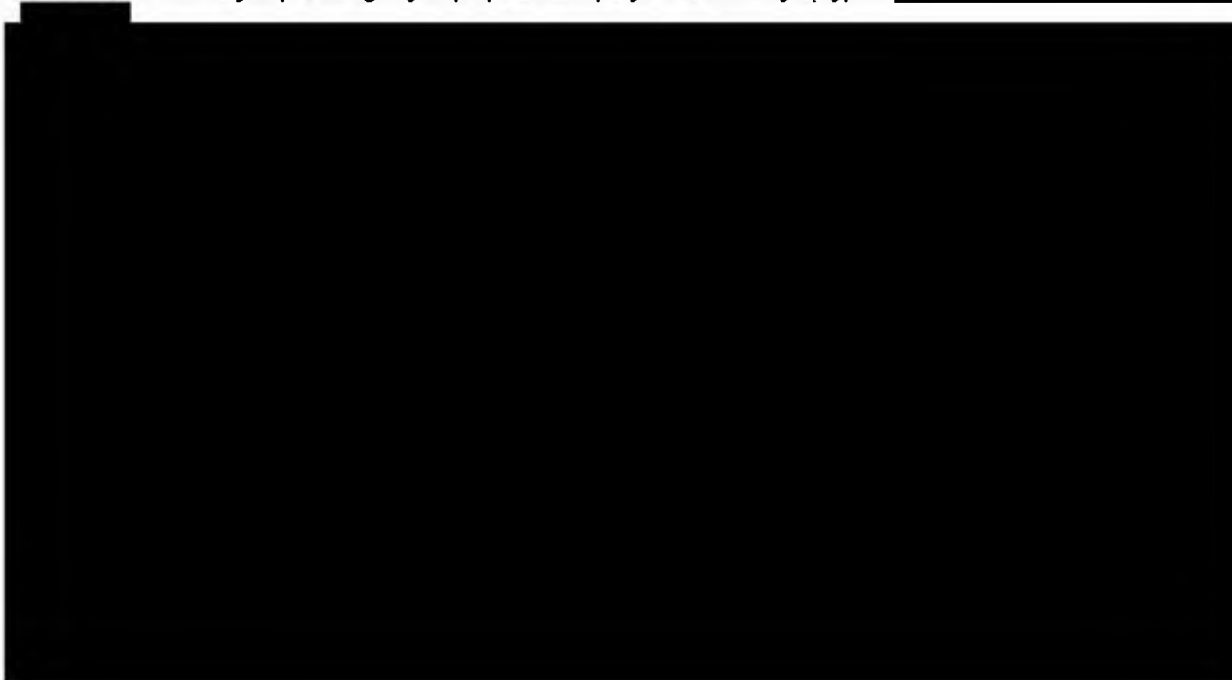
przez poszczególnych lekarzy specjalistów. Spośród preparatów należących do [REDACTED] oraz [REDACTED] lekarze specjaliści - diabetolodzy najwyżej ocenili preparat Lantus. Lekarze [REDACTED]

Tabela 6.
Ocena dotychczasowej terapii [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Schemat dawkowania poszczególnych preparatów w T2DM jest zróżnicowany [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Rysunek 3.
Liczba dawek dobowych poszczególnych preparatów u pacjentów z cukrzycą typu 2 [REDACTED]



Według opinii lekarzy, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Rysunek 4.



5. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI

5.1. Insulina glargine

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy: insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, produkty długo działające (ATC: A10AE04). [22]

Mechanizm działania: podstawowe działanie IGLar 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 oraz proteolizę i nasila syntezę białek. IGLar rozpuszcza się całkowicie w kwaśnym pH roztworu do iniekcji. Po podaniu do tkanki podskórnej kwaśny roztwór jest neutralizowany, co prowadzi do powstania mikroprecypitatu, z którego uwalniane są w sposób ciągły małe ilości IGLar, zapewniając przedłużone działanie leku i utrzymanie jego stężenia w surowicy krwi na stałym, przewidywalnym poziomie. IGLar jest metabolizowana do 2 aktywnych metabolitów: M1 i M2. [22, 23]

Wskazania do stosowania: wskazanie rejestracyjne IGLar obejmuje leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych. [22, 23]

Dawkowanie i sposób podania: IGLar wstrzykuje się podskórną, raz na dobę, zawsze o tej samej porze. Dawkowanie należy ustalić indywidualnie. U pacjentów z T2DM insulinę glargine można stosować w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. [22, 23]

Przeciwwskazania: zgodnie z ChPL do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych. [22]

Działania niepożądane: najczęstszym ($\geq 1/10$) działaniem niepożądanym występującym w leczeniu IGLar jest hipoglikemia. Do częstych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) działań niepożądanych należy lipohypertrofia oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia. [22]

Rejestracja: pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie całej Unii Europejskiej IGLar uzyskała w dniu 9 czerwca 2000 roku, po raz ostatni zostało ono przedłużone dnia 9 czerwca 2010 roku. Na terenie Stanów Zjednoczonych zarejestrowano IGLar w dniu 20 kwietnia 2000 roku. [22, 23]

Status refundacyjny: insulina glargine (Lantus) znajduje się w wykazie leków refundowanych w Polsce. Refundowana jest w cukrzycy typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia. [24]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Lantus, Optisulin) [25]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 7.

_____ dostępne w Polsce.

_____	_____	_____	Status refundacyjny	Wytwórca
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

[Redacted text block]

Tabela 8.

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

[Redacted text block]

6. AKTUALNY STATUS FINANSOWANIA ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH

6.1. Finansowanie insuliny glargine w Polsce i w innych krajach Europy

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dn. 26 października 2012 roku IGLar jest finansowana w Polsce ze środków publicznych w ramach listy leków refundowanych. Obecne wskazanie refundacyjne dotyczy wyłącznie chorych powyżej 6 r.ż. z T1DM. Terapia IGLar w cukrzycy typu 2 nie wchodzi aktualnie w zakres świadczeń gwarantowanych. [REDACTED]

Zazwyczaj dotyczą one niepowodzenia wcześniejszej terapii (najczęściej NPH) zdefiniowanego, jako nie uzyskanie określonego poziomu HbA1c i/lub obecność hipoglikemii. [REDACTED]

Tabela 9.
Status refundacyjny IGLar w innych krajach europejskich.

Kraj	Refundacja	Restrykcje refundacyjne	Poziom refundacji	Szczegóły
Polska	TAK/NIE	x	70%	Dotyczy tylko T1DM >6 r.ż.
Austria	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Belgia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bułgaria	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Cypr	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■

Szwecja	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■

6.2. Rekomendacje finansowe agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych insuliny w terapii T1DM oraz T2DM. W tym celu przeszukane zostały strony internetowe agencji HTA działających w Polsce (AOTM), Wielkiej Brytanii (NICE), Szkocji (NHS Scotland), Australii (PBAC) oraz Kanadzie (CADTH).

Wśród odnalezionych dokumentów zawierających rekomendacje refundacyjne w terapii T1DM oraz T2DM, żaden nie dotyczył [REDACTED]. Wynika to z faktu, że należą one do grupy leków o ugruntowanej pozycji na rynku, od dawna dostępnych w leczeniu otwartym, a w takich sytuacjach agencje niezwykle rzadko opiniują zasadność umieszczania preparatów na wykazach świadczeń gwarantowanych.

We wszystkich agencjach oceniano natomiast możliwość refundowania LAA (IGlar [redacted] w terapii T1DM oraz T2DM. W Polsce Rada Konsultacyjna AOTM w stanowiskach [redacted] oraz [redacted] opowiedziała się za warunkowym tymczasowym finansowaniem obu preparatów przez okres dwóch lat ze środków publicznych w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2. [69–72]

Wśród zagranicznych agencji HTA jedynie kanadyjski CADTH nie przychylił się do finansowania ze środków publicznych LAA, argumentując swoje stanowisko [redacted]

[redacted] [47–49] Brytyjskie agencje HTA (NICE oraz NHS Scotland) przyznały bezwarunkową refundację obu preparatów w terapii T1DM, a w przypadku T2DM wyznaczyły natomiast grupę pacjentów, dla których lek ten powinien być współfinansowany ze środków publicznych. W grupę tą wpisują się pacjenci, którzy przy iniekcjach insuliny potrzebują pomocy medycznej oraz którzy doświadczają epizodów hipoglikemii wpływających znacząco na ich styl życia. Pozytywną rekomendację w sprawie finansowania terapii IGlar [redacted] wydał również australijski PBAC, stanowisko to dotyczy zarówno T1DM, jak również T2DM i nie nakłada dodatkowych obostrzeń na poziom refundowania obu preparatów. [50–55]

Szczegóły oraz podsumowanie dotyczące rekomendacji finansowych przedstawiają tabele poniżej. (Tabela 10, Tabela 11, Tabela 12).

Tabela 10.
Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących IGlar, [redacted] w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz typu 2

Insulina	Rekomendacje dotyczące finansowania terapii T1DM oraz T2DM				
	AOTM	NICE	NHS Scotland	PBAC	CADTH
IGlar	POZYTYWNA*	POZYTYWNA *	POZYTYWNA *	POZYTYWNA	NEGATYWNA
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*rekomendowana warunkowo

Przeprowadzono wstępną ocenę możliwości [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Podstawowe informacje dotyczące poszczególnych badań wskazują na potencjalną możliwość [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 13
Charakterystyka badań dla T1DM [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

7.2.2. T2DM

W ramach przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie [REDACTED]
[REDACTED] Szczegółowy opis przeglądów systematycznych zamieszczony został w dokumencie analizy klinicznej.

Na podstawie referencji zidentyfikowanych [REDACTED] odnaleziono [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Populację docelową w większości badań stanowili pacjenci, [REDACTED]
[REDACTED] oraz
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Szczegółowe wyniki [REDACTED] zaprezentowano poniżej. Wynika z nich, że dla [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 14.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 15.
Wnioski dla [redacted] pacjentów z T2DM [redacted]

Badanie	Porównanie	Wnioski autorów badań
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8.2. Koszty leków

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

8.3. Koszty [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 18.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

9.1. Populacja docelowa

Aktualnie IGlAR refundowana jest w Polsce wyłącznie w T1DM u pacjentów powyżej 6 roku życia.

Wobec powyższego populacja docelowa, którą należy rozważyć, w ramach wnioskowania o rozszerzenia wskazań refundacyjnych to dzieci w wieku 2-6 lat z T1DM oraz chorzy cierpiący na T2DM.

T1DM

Biorąc pod uwagę aktualne wskazanie rejestracyjne (od 2 r.ż.) oraz refundacyjne (od 6 r.ż.), aktualnie istnieje grupa dzieci z T1DM (od 2 do 6 r.ż.), u których możliwe jest stosowanie IGlAR, ale u których nie jest ona finansowana ze środków publicznych. Wobec powyższego populację docelową w ramach analiz HTA stanowią będą dzieci w wieku między 2 a 6 r.ż. z T1DM.

T2DM

Zgodnie z aktualnym wskazaniem rejestracyjnym IGlAR może być podawana u wszystkich pacjentów z T2DM, którzy wymagają insulinoterapii

Zgodnie z powyższym najbardziej racjonalne w warunkach Polskich wydaje się refundowanie IGLar w populacji pacjentów z T2DM

Szacowana wielkość populacji docelowej w T1DM oraz T2DM

Aktualną i prognozowaną na lata 2013-2015 wielkość populacji docelowej podano poniżej (Tabela 19). Szacunkowy odsetek pacjentów, którzy w tej grupie chorych będą stosować IGLar w latach 2013-2015 przedstawiono w Tabeli 20. [6]

Tabela 19.
Aktualna wielkość populacji docelowej i prognoza na lata 2012-2015 [6]

Populacja docelowa	2012	2013	2014	2015
Dorośli pacjenci z T2DM				
Dzieci z T1DM w wieku 2-6 lat				

Tabela 20.
Liczba pacjentów z populacji docelowej, którzy będą stosowali IGLar – scenariusz prognozowany na lata 2013- 2015 [6]

Populacja	2013	2014	2015

9.2. Interwencja

Ocenianą interwencję stanowi IGLar w terapii dodanej do:

- OAD (T2DM)
- Insuliny posiłkowej (T1DM, T2DM)

9.3. Komparatory

Uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Rozdz. 10.1 oraz 10.2

T1DM

Do komparatorów dla IGlar w terapii T1DM w ramach analiz HTA należą:

[Redacted text]

T2DM

Do komparatorów dla IGlar w terapii T2DM w ramach analiz HTA należą:

[Redacted text]

9.4. Punkty końcowe

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

Podsumowując, do punktów końcowych, [Redacted text]

[Redacted text block]

10. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORA

10.1. T1DM

[REDACTED]

[REDACTED]

10.2. T2DM

[REDACTED]

Zgodnie z definicją, populację docelową stanowią pacjenci z T2DM [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wobec powyższego w ramach analiz HTA:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

11.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), do których należą [REDACTED]

W ramach analizy klinicznej przeprowadzona zostanie ocena efektywności klinicznej IGlar stosowanej w dwóch wskazaniach (T1DM oraz T2DM), względem odpowiednich dla każdego ze wskazań komparatorów. [REDACTED]

Populacja docelowa w T1DM zgodnie z danymi rejestracyjnymi obejmuje dzieci w wieku 2-6 lat. [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11.2. Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w oparciu o [Redacted text]
[Redacted text]
[Redacted text]
[Redacted text]
[Redacted text]
[Redacted text]
[Redacted text]

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona poprzez [Redacted text]
[Redacted text]
[Redacted text]
[Redacted text]
[Redacted text]
[Redacted text]
[Redacted text]

[REDACTED]

11.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na budżet będzie oszacowanie wydatków płatnika w przypadku [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach analizy obliczone zostaną [REDACTED]

[REDACTED]

12. BIBLIOGRAFIA

1. Szczeklik A. [red]. *Choroby wewnętrzne*. Kraków 2011.
[redacted]
3. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. GUS.
4. Sieradzki J, Grzeszczak W, Karnafel W, et al. Badanie PolDiab, Część I. Analiza leczenia cukrzycy w Polsce. *Diabetologia Praktyczna*. 2006; 7(1):
[redacted]
5. [redacted]
6. Sieradzki Jacek [red.]. *Cukrzyca*. Tom I. Gdańsk 2006.
7. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2012. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne http://www.cukrzyca.info.pl/zalecenia_kliniczne_ptd.
8. [redacted]
9. Drabczyk R. Nefropatia cukrzycowa: Nefrologia - Medycyna Praktyczna. <http://nefrologia.mp.pl/choroby/chorobyudoroslych/show.html?id=51924> (12.10.2012).
1. [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
22. Charakterystyka produktu leczniczego (Lantus) glargine. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf (3.10.2012).
23. PRESCRIBING INFORMATION (Lantus) glargine. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021081s034lbl.pdf (3.10.2012).
24. Ministerstwo Zdrowia RP. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_4_26102012.pdf.

25. Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na podstawie pozwoleń wydanych przez Radę UE lub Komisję Europejską. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal_czb_10052011.pdf (3.10.2012).
26. [REDACTED]
28. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/listalekow_obwieszczeniev_201208281829.pdf (3.10.2012).
29. [REDACTED]
31. Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/urzedwpl_2009_czesc_1a_16062009.pdf (4.10.2012).
[REDACTED]
38. ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 10 lutego 2010 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze. http://g.ekspert.infor.pl/pl_dane/akty_pdf/DZU/2010/31/166.pdf#zoom=90.
39. ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 stycznia 2011 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_zaopa_26012011.pdf.
40. Zarządzenie Nr 106/2008/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 listopada 2008 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. <http://www.nfz.gov.pl/new/drukuj.php?artnr=3545&czartnr=0&drukuj=1>.
41. Zarządzenie Nr 67/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. <http://www.nfz.gov.pl/new/drukuj.php?artnr=4632&czartnr=0&drukuj=1>.
42. [REDACTED]
44. Stanowisko nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny glargine (Lantus) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2.
45. [REDACTED]
46. Opinia rady konsultacyjnej w sprawie oceny bezpieczeństwa stosowania insuliny Glargine (Lantus).
[REDACTED]

[REDACTED]

56. AOTM. Stanowisko nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny glargine (Lantus) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_rk_aotm_71_19_2008_insulina_glargine_Lantus.pdf.

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
87. Zarządzenie Nr 51/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 sierpnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5040>.
88. Informator o umowach. Biuletyn Informacji Publicznej NFZ.
<http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> (31.10.2012).
- [REDACTED]
- [REDACTED]
90. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze. Dziennik Ustaw z 2009 Nr 139, poz. 1141
<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=635&ma=013519> (24.10.2012).
91. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 10 lutego 2010 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze. Dziennik Ustaw z 2010 Nr 31, poz. 166
http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_10022010_pomocnicze.pdf.
92. Zarządzenie Nr 58/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 października 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środkami pomocniczymi.
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=3897> (7.11.2012).
93. Zarządzenie Nr 75/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 listopada 2009 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju

- zaopatrzenie w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środkami pomocniczymi.
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=3934> (7.11.2012).
94. Zarządzenie Nr 10/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 stycznia 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju zaopatrzenie w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środkami pomocniczymi.
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4009> (7.11.2012).
95. Zarządzenie Nr 7/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju zaopatrzenie w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środkami pomocniczymi.
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4382> (7.11.2012).
96. Zarządzenie Nr 48/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 września 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju zaopatrzenie w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środkami pomocniczymi.
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4585> (7.11.2012).
97. Zarządzenie Nr 56/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 października 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju zaopatrzenie w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środkami pomocniczymi.
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4610> (7.11.2012).

13. SPIS TABEL

Tabela 1.	Kryteria rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wg PTD [7].....	10
Tabela 2.	Kryteria kontroli glikemii i stopnia jej wyrównania.....	14
Tabela 3.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w DM	18
Tabela 4.	Charakterystyka pacjentów [REDAKTOWANE]	26
Tabela 5.	Udziały poszczególnych preparatów [REDAKTOWANE]	28
Tabela 6.	Ocena dotychczasowej terapii [REDAKTOWANE]	29
Tabela 7.	[REDAKTOWANE] dostępne w Polsce.....	35
Tabela 8.	[REDAKTOWANE]	36
Tabela 9.	Status refundacyjny IGlar w innych krajach europejskich.....	38
Tabela 10.	Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących IGlar, [REDAKTOWANE] w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz typu 2.....	41
Tabela 11.	Rekomendacje wydane przez agencje HTA dotyczące stosowania insuliny glargine.	42
Tabela 12.	Rekomendacje wydane przez agencje HTA dotyczące stosowania [REDAKTOWANE]	42
Tabela 13.	Charakterystyka badań dla T1DM [REDAKTOWANE]	44
Tabela 14.	[REDAKTOWANE]	46
Tabela 15.	Wnioski dla [REDAKTOWANE] pacjentów z T2DM [REDAKTOWANE]	47
Tabela 16.	Ceny detaliczne poszczególnych preparatów insuliny aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.....	48
Tabela 17.	Miesięczne koszty stosowania w dawkach równych DDD [REDAKTOWANE]	50
Tabela 18.	[REDAKTOWANE]	51
Tabela 19.	Aktualna wielkość populacji docelowej i prognoza na lata 2012-2015 [6]	53
Tabela 20.	Liczba pacjentów z populacji docelowej, którzy będą stosowali IGlar– scenariusz prognozowany na lata 2013- 2015 [6]	53

14. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat postępowania terapeutycznego w T2DM [REDACTED]	
[REDACTED].....	25
Rysunek 2. Udział [REDACTED] w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 z insulinoterapią [REDACTED].....	27
Rysunek 3. Liczba dawek dobowych poszczególnych preparatów u pacjentów z cukrzycą typu 2	
[REDACTED].....	29
Rysunek 4. [REDACTED].....	30