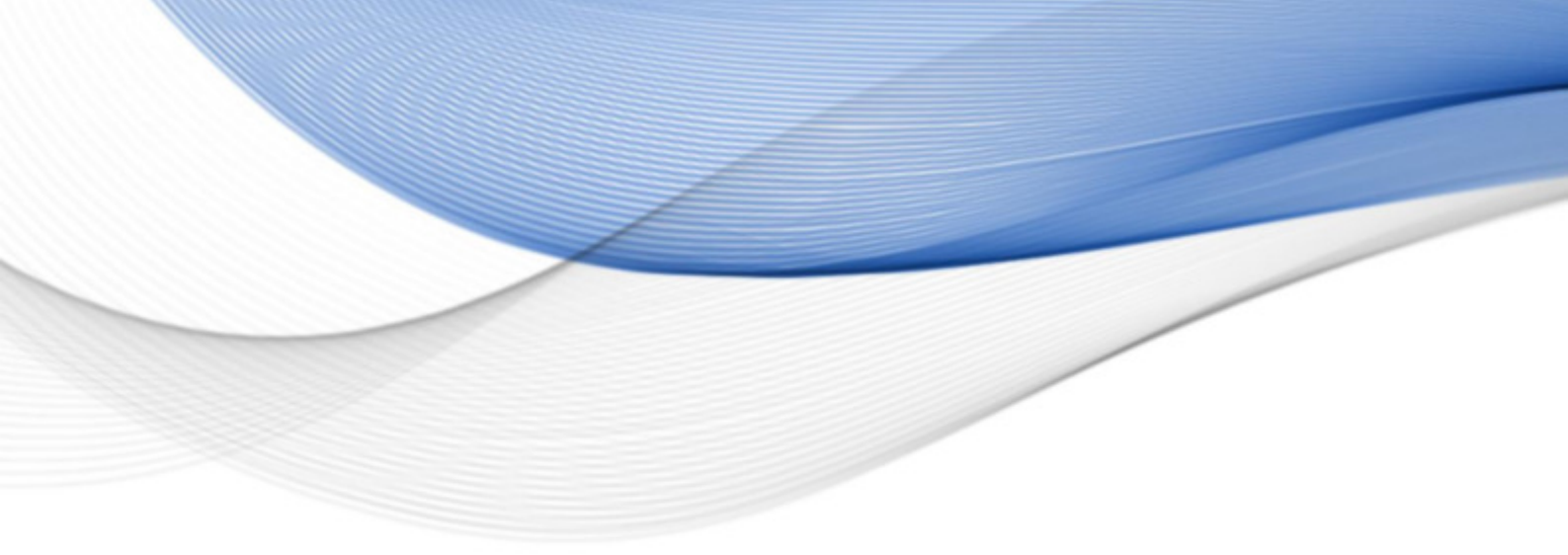


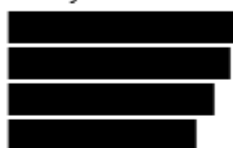


Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2021

Autorzy



Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Eli Lilly Polska Sp.z.o.o., ul. Żwirki i Wigury 18A,
02-092 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	3
Streszczenie	4
1 Cel analizy	6
2 Problem zdrowotny	8
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	8
2.2 Etiologia i patogenezę	8
2.3 Klasyfikacja	9
2.4 Rozpoznanie	9
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	10
2.6 Ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego	11
2.7 Aktualne postępowanie medyczne	13
2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
2.8.1 Wytyczne ADA 2021	16
2.8.2 Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2021	22
2.8.3 Wytyczne NICE 2020	23
2.8.4 Wytyczne ESC i EASD 2019	26
2.8.5 Wytyczne WHO 2018	29
2.8.6 Wytyczne IDF 2017	30
2.8.7 Rekomendacje ACP 2017 i 2018	31
2.8.8 Podsumowanie wytycznych	33
3 Schemat PICOS	35
3.1 Określenie liczebności populacji docelowej	35
3.2 Interwencja	36
3.2.1 Charakterystyka interwencji	36
3.2.2 Status refundacyjny w Polsce	41
3.2.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych dla Trulicity w innych krajach	44
3.3 Komparator	48
3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	48
3.3.2 Charakterystyka komparatorów	51
3.4 Efekty zdrowotne	52
3.5 Rodzaj i jakość dowodów	53
4 Podsumowanie	55
Spis rysunków	57
Spis tabel	58
Bibliografia	59

Wykaz skrótów i akronimów

ACP	Amerykańskie Kolegium Lekarzy (ang. <i>American College of Physicians</i>)
ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>American Diabetes Association</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problem decyzyjnego
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CVD	Choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>cardiovascular disease</i>)
DPP-4	Inhibitor peptydazy dipeptydylowej-4
EASD	Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą (ang. <i>The European Association for the Study of Diabetes</i>)
eGFR	współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
GLP-1	glukagonopodobny peptyd 1
GLD	lek glukozopodobny (ang. <i>glucose-like drug</i>)
HbA1c	hemoglobina glikowana
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (ang. <i>The International Diabetes Federation</i>)
LDL	cholesterol niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein</i>)
MZ	Minister Zdrowia lub Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badanie (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SGLT-2	ko-transporter sodowo-glukozowy-2 (ang. <i>Sodium-glucose co-transporter-2</i>)
TZD	Tiazolidinediony (ang. <i>Thiazolidinedione</i>)
UKPDS	Prospektywne badanie cukrzycy w Zjednoczonym Królestwie (ang. <i>Prospektywne badanie cukrzycy w Zjednoczonym Królestwie</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
XR	przedłużone działanie (ang. <i>extended release</i>)

Streszczenie

Celem niniejszego dokumentu jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych preparatu Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z otyłością definiowaną jako wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Cukrzyca typu 2 (dawniej nazywana insulinoniezależną, ang. *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*, w skrócie NIDDM) jest wynikiem nieefektywnego wykorzystania insuliny przez organizm. Zazwyczaj rozwija się u ludzi dorosłych i jest związana z nadmierną masą ciała, brakiem aktywności fizycznej i złymi nawykami żywieniowymi. Jest to najczęstsza postać cukrzycy (90% chorych na świecie wg Światowej Organizacji Zdrowia). Zgodnie z danymi IDF w 2019 roku około 463 miliony dorosłych żyło z cukrzycą. W 2045 r. liczba ta ma wzrosnąć do 700 milionów ludzi na całym świecie.

Schorzenia układu krążenia są przyczyną 70% zgonów w populacji chorych z cukrzycą. Cukrzyca typu 2 zwiększa ryzyko wystąpienia tych chorób 2-4 krotnie. Ścisła kontrola glikemii w momencie rozpoznania choroby jest prawdopodobnie bardziej korzystna od zwiększenia kontroli w późniejszym okresie, kiedy lata podwyższonego stężenia glukozy we krwi przyczyniły się do nagromadzenia w organizmie zmian i powstania subklinicznej choroby naczyniowej. Wybór leku hipoglikemizującego może również stanowić ważny czynnik w zmniejszeniu liczby powikłań sercowo-naczyniowych w dłuższej perspektywie.

Leczenie cukrzycy obejmuje wiele zagadnień, nie tylko leczenie objawowe, ale również edukację pacjentów, która jest niezbędna dla powodzenia leczenia. Należy również wprowadzić leczenie niefarmakologiczne, czyli prozdrowotny styl życia, obejmujący urozmaiconą dietę, regularną aktywność fizyczną, unikanie picia alkoholu, niepalenie papierosów, dbanie o optymalny czas snu i unikanie stresu. Leczenie hipoglikemizujące polega na wprowadzeniu do leczenia leków nie insulinowych lub insuliny. Należy również zwalczać czynniki ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, zwłaszcza wprowadzić leczenie nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej.

Insuliny bazowe to grupa preparatów stosowanych w formie iniekcji, które są wskazane we wszystkich wytycznych, jako opcja terapeutyczna stosowana po nieskuteczności stosowania leków przeciwcukrzycowych. Założono więc, że w ramach kontroli glikemii w analizie głównym komparatorem dla dulaglutylu będzie insulina bazowa bez wskazania konkretnego typu insuliny, opierając analizę na dowodach o najwyższej wiarygodności (porównania bezpośrednie).

Wytyczne ADA, ESC i EASD 2019 i PTD, wskazują, że agonisty GLP-1 oraz inhibitory SGLT-2, zaleca się stosować u chorych z cukrzycą typu 2 ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową lub obciążonymi bardzo dużym lub dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, niezależnie od tego, czy dotąd nie otrzymywali oni leczenia w ogóle, czy też podawano im metforminę. Wnioskowana populacja obejmuje specyficzną grupę pacjentów o podwyższonym ryzyku sercowo-naczyniowym, dla których wytyczne zalecają agonistów GLP-1 oraz inhibitory SGLT-2, w związku z tym w analizie klinicznej zaplanowano przeprowadzenie przeglądu systematycznego dla wykonania dodatkowego porównania z refundowanymi inhibitorami SGLT-2 oraz semaglutylem stosowanym w iniekcji w zakresie skuteczności związanej z prewencją chorób sercowo naczyniowych.

Niemniej jednak inhibitory SGLT-2 jako leki doustne nie stanowią w praktyce komparatora dla dulaglutylu. Badania wskazują, że pacjenci wykazują obawę przed rozpoczęciem terapii stosowanych w formie iniekcji. W zależności od źródła 59-73% pacjentów wykazuje obawę przed rozpoczęciem insulinoterapii – w Polsce ok. 73% pacjentów wyraża taką obawę. Tym samym biorąc pod uwagę preferencje pacjentów zasadne wydaje się wnioskowanie o zastosowaniu terapii doustnych przed lekami stosowanymi w formie iniekcji. Oznacza to, że w praktyce pacjent po niepowodzeniu metforminy i sulfonilomocznika, czyli najczęściej stosowanych leków doustnych, w pierwszej

kolejności skorzysta z inhibitora SGLT-2 jako terapii odsuwającej w czasie stosownie iniekcji, a dopiero później w razie konieczności intensyfikacji leczenia zdecyduje się na rzadsze iniekcje w postaci analogu GLP-1 lub codzienne w przypadku zastosowania insulinoterapii.

Wytyczne PTD 2021 wskazują, że u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym terapia inhibitorem SGLT-2 lub analogiem GLP-1 powinna być dodana do metforminy na wczesnym etapie leczenia. Wnioskowane wskazanie dla leku Trulicity dotyczy pacjentów po niepowodzeniu 2 doustnych leków przeciwcukrzycowych. Tym samym z dużym prawdopodobieństwem w populacji pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym przed analogiem GLP-1 będzie stosowany inhibitor SGLT-2. Dodatkowym argumentem, który może przekładać się na preferowanie SGLT-2 przed GLP-1 jest niższy poziom odpłatności.

Podobnie semaglutyd nie jest obecnie komparatorem dla wnioskowanej populacji, ze względu na fakt, że na dzień składania wniosku nie jest refundowany w rozszerzonym wskazaniu objętym w niniejszym wniosku tj. u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące z otyłością definiowaną jako wskaźnik masy ciała (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z otyłością definiowaną jako BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

W związku z powyższym jako główny komparator wybrano leczenie oparte na insulinoterapii, będącej terapią iniekcyjną, która jest obecnie stosowana po niepowodzeniu leków hipoglikemizujących w populacji objętej niniejszym wnioskiem.

1 Cel analizy

Celem niniejszego dokumentu jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych preparatu Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z otyłością definiowaną jako wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego zastosowania dulaglutylu w docelowej populacji chorych według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) uwzględniającego:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S) [AOTMiT 2016].

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

- opis problemu zdrowotnego; z uwzględnieniem epidemiologii, charakterystyki pacjentów pod względem wieku i rokowania;
- 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 (HTA, ang. *health technology assessment*);
- 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 PICOS.

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, nerwów i naczyń krwionośnych [WHO 2020].

Cukrzyca typu 2 (dawniej nazywana insulinoniezależną, NIDDM, ang. *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) jest wynikiem nieefektywnego wykorzystania insuliny przez organizm. Zazwyczaj rozwija się u ludzi dorosłych i jest związana z nadmierną masą ciała, brakiem aktywności fizycznej i złymi nawykami żywieniowymi. Jest to najczęstsza postać cukrzycy (dotyczy 90% chorych na świecie wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*). Do niedawna ten typ cukrzycy występował tylko u dorosłych, ale obecnie coraz częściej pojawia się także u dzieci. Objawy mogą być podobne do tych występujących w cukrzycy typu 1, ale często są mniej wyraźne. W związku z tym choroba może zostać zdiagnozowana kilka lat po wystąpieniu objawów, kiedy to pojawiają się już powikłania. U chorych zaburzone jest zarówno działanie, jak i wydzielanie insuliny, przy czym dominującą rolę może odgrywać jedna lub druga nieprawidłowość. Dochodzi do zmniejszenia wrażliwości tkanek na działanie insuliny (insulinooporność). Jeśli oboje rodzice chorują na cukrzycę typu 2, ryzyko odziedziczalności wynosi 75% [WHO 2020, Stratton 2000].

2.2 Etiologia i patogeneza

Cukrzyca charakteryzuje się hiperglikemią wywołaną zaburzeniami wydzielania insuliny lub/i działania insuliny. Przyczyny istotnie różnią się w zależności od typu cukrzycy.

Cukrzyca typu 1 (znana wcześniej jako cukrzyca insulinozależna, ang. *insulin-dependent*) jest procesem autoimmunologicznym (w większości przypadków) lub idiopatycznym. Cukrzyca typu 1 jest spowodowana prawie całkowitym zniszczeniem komórek β trzustki produkujących insulinę przez autoprzeciwciała (produkowane przez system odpornościowy organizmu) powodujące niszczenie własnych komórek. W efekcie dochodzi do bezwzględnego braku insuliny. Cukrzyca typu 1 nie jest chorobą dziedziczną, jednak chorzy na cukrzycę typu 1 mają predyspozycję genetyczną do chorób z autoagresji [Katra 2017]. Zaznacza się duży wpływ czynników środowiskowych, do których zalicza się między innymi infekcje wirusowe (różyczka, wirus Coxackie B4, wirus cytomegalii), infekcje bakteryjne czy niektóre rodzaje pożywienia (produkty wędzone, wczesny kontakt z mlekiem krowim w dzieciństwie). Czynnikiem inicjującym może być czynnik środowiskowy, który doprowadza do rozwoju odpowiedzi obronnej organizmu [Szafarowska].

Cukrzyca typu 2 jest najczęstszą postacią cukrzycy spowodowaną postępującym upośledzeniem wydzielania insuliny w warunkach insulinooporności. Może być uwarunkowana genetycznie, ale decydującą rolę odgrywają czynniki środowiskowe, zwłaszcza otyłość i mała aktywność fizyczna. Typowe objawy cukrzycy pojawiają się znacznie rzadziej niż w cukrzycy typu 1. Ponad połowa przypadków przebiega bezobjawowo i chorobę wykrywa się przypadkowo lub w badaniach przesiewowych. Nieleczona sprzyja rozwojowi przewlekłych powikłań,

zwłaszcza sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną zgonów. U większości pacjentów występuje otyłość, często nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe [Sieradzki 2020].

2.3 Klasyfikacja

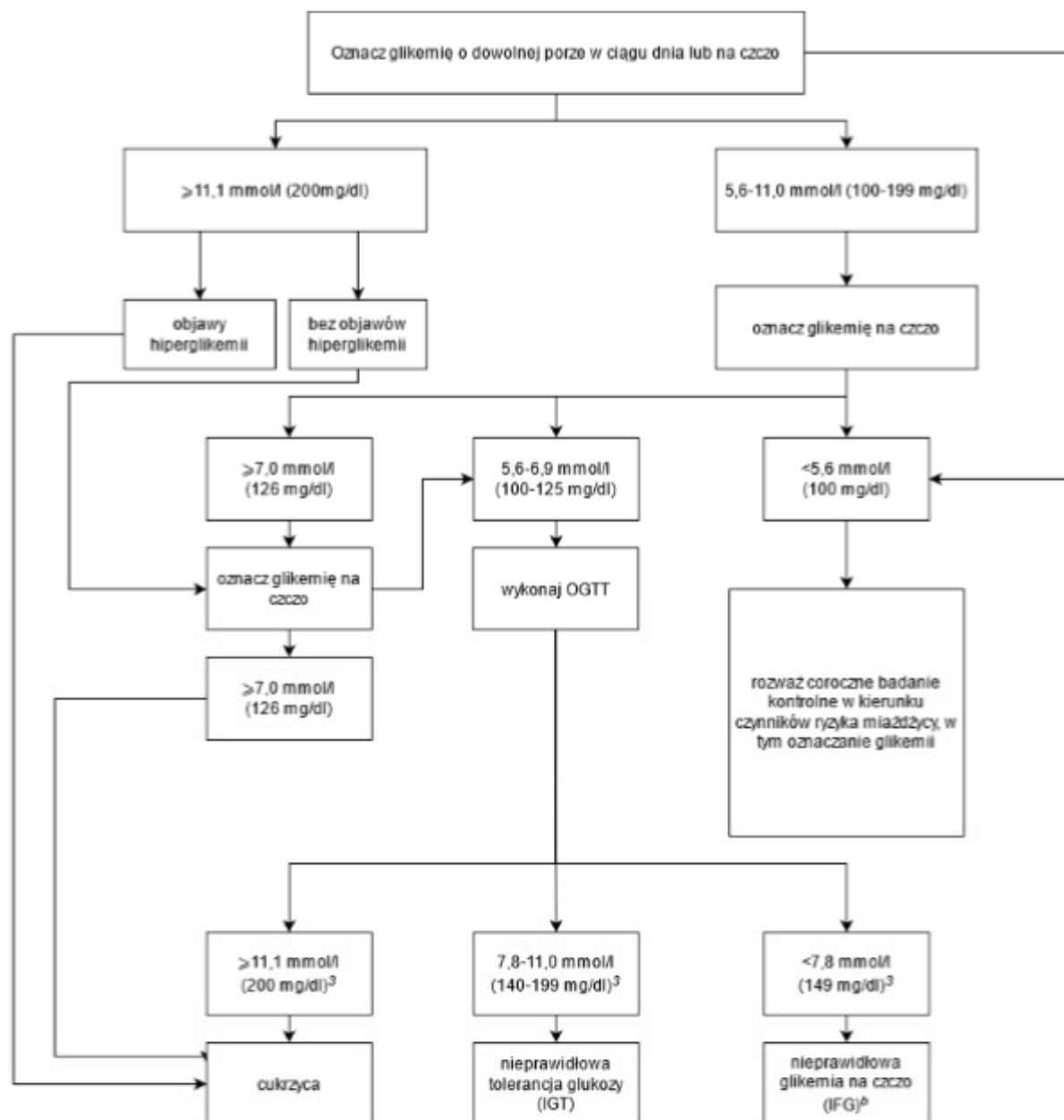
Aktualnie obowiązująca klasyfikacja cukrzycy [WHO 2020, Sieradzki 2020]:

- Cukrzyca typu 1 (ICD-10: E10) – spowodowana zniszczeniem komórek β trzustki przez proces autoimmunologiczny (w większości przypadków) lub nieustalony (idiopatyczna), co zwykle prowadzi do bezwzględnego niedoboru insuliny; zapoczątkowany działaniem czynników środowiskowych u osób z predyspozycją genetyczną.
- Cukrzyca typu 2 (ICD-10: E11) – najczęstsza postać, spowodowana postępującym upośledzeniem wydzielania insuliny w warunkach insulinooporności. Może być uwarunkowana genetycznie, ale decydującą rolę odgrywają czynniki środowiskowe (głównie otyłość i mała aktywność fizyczna).
- Cukrzyca niesklasyfikowana (ICD-10: E14) – określenie czasowe w przypadkach niejednoznacznego rozpoznania.
- Cukrzyca ciążowa lub cukrzyca w ciąży (ICD-10: O24) – hiperglikemia po raz pierwszy stwierdzona podczas ciąży.

2.4 Rozpoznanie

Wiele przypadków cukrzycy przebiega bezobjawowo (zwłaszcza w przypadku cukrzycy typu 2), dlatego zaleca się wykonywanie badań przesiewowych co rok w grupach zwiększonego ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 (nadwaga lub otyłość, mała aktywność fizyczna, przebyta cukrzyca ciążowa, nadciśnienie tętnicze, mukowiscydoza) i co 3 lata u wszystkich osób w wieku ≥ 45 lat. Algorytm rozpoznawania cukrzycy przedstawiono na poniższym diagramie (por. Rys. 1.) [Sieradzki 2020].

Rys. 1. Algorytm rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej; a – wartość glikemii po 2h od podania glukozy; b – tylko jeśli glikemia na czczo 5,6-6,9 mmol/l (100-125 mg/dl); jeśli glikemia na czczo <5,6 mmol/l (<100 mg/dl) – wynik testu.



Źródło: Sieradzki 2020

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Cukrzyca jest chorobą przewlekłą i nieuleczalną. Nazywana jest pierwszą niezakaźną epidemią na świecie. Można ograniczać jej skutki, jednak trzeba stale kontrolować wszystkie aspekty swojego życia. Cukrzyca jest główną przyczyną ślepoty, niewydolności nerek, zawałów serca, udaru mózgu i amputacji kończyn dolnych [Pacjent.gov 2020]. Zgodnie z danymi IDF (ang. *The International Diabetes Federation*) w 2019 roku około 463 mln dorosłych żyło z cukrzycą. Prognozuje się, że w 2045 r. liczba ta ma wzrosnąć do 700 mln ludzi na całym

świecie. 79% dorosłych z cukrzycą pochodzi z krajów o niskim i średnim poziomie dochodów. Cukrzyca jest przyczyną około 4,2 mln zgonów rocznie, a koszty, które powoduje oscylują na poziomie 760 mld dolarów rocznie [IDF 2020].

W 2018 r. w Polsce było 2,9 mln dorosłych osób chorych na cukrzycę, co odpowiada 9,1% populacji dorosłych. W 2018 roku wśród chorych na cukrzycę było 1,3 mln dorosłych mężczyzn, co stanowi 8,6% dorosłej, męskiej populacji, a także 1,6 mln dorosłych kobiet, co przekłada się na 9,5% dorosłej populacji kobiet. W porównaniu z rokiem 2013 liczba dorosłych chorych wzrosła o 379 tys. (o 15,2%), co przekłada się na wzrost odsetka populacji dorosłych chorych na cukrzycę o 1,2 pp. (z 7,9% na 9,1%). Najliczniejszą grupę chorych na cukrzycę w 2018 r. stanowiła grupa wiekowa od 65 do 74 lat [NFZ o zdrowiu 2019].

Według najnowszych danych, co 11 dorosły na świecie ma zdiagnozowaną cukrzycę, a co 6 sekund umiera osoba z powodu cukrzycy i jej konsekwencji. Kraje, w których aktualnie odnotowuje się największy odsetek zachorowań na cukrzycę to Chiny, Indie oraz USA. Według prognoz te same kraje będą najbardziej obciążone cukrzycą w 2030 roku (por. Tab. 1.) [Gugala-Mirosz 2018].

Tab. 1. Kraje o największym stopniu zachorowalności na cukrzycę.

Zachorowalność w 2013 roku		Prognozy na 2030 rok	
Kraj	Zachorowalność	Kraj	Zachorowalność
Chiny	98,4 mln	Chiny	142,7 mln
Indie	65,1 mln	Indie	109 mln
USA	24,4 mln	USA	29,7 mln
Brazylia	11,9 mln	Brazylia	19,2 mln
Rosja	10,9 mln	Meksyk	15,7 mln
Meksyk	8,7 mln	Indonezja	14,1 mln
Indonezja	8,5 mln	Egipt	13,1 mln
Niemcy	7,6 mln	Pakistan	12,8 mln
Egipt	7,5 mln	Turcja	11,8 mln
Japonia	7,2 mln	Rosja	11,1 mln

Źródło: Gugala-Mirosz 2018

Chorobowość różni się w poszczególnych grupach etnicznych. W populacji pochodzenia europejskiego u osób powyżej 20 roku życia wynosi 9,8%, a w populacji pochodzenia afrykańskiego – 14,7%. Zależna jest również od wieku, na cukrzycę choruje 10,7% osób w wieku 20-60 lat, a 23,1% stanowią osoby po 60 roku życia.

Według IDF w Polsce zapadalność roczna na cukrzycę w populacji między 20. a 79. rokiem życia wynosi 9,1%, natomiast na świecie 5,1% [IDF 2020].

2.6 Ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego

Schorzenia układu krążenia są przyczyną 70% zgonów w populacji chorych z cukrzycą. Cukrzyca typu 2 zwiększa ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia (CVD, ang. *cardiovascular disease*) 2-4 krotnie. Podłoże patofizjologiczne chorób układu krążenia u pacjentów

z cukrzycą jest złożone i nie jest zależne wyłącznie od wpływu hiperglikemii. W cukrzycy typu 2 wiele czynników ryzyka, w tym nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia, przyczynia się do rozwoju wczesnej postaci CVD. Powoduje to powstawanie zmian w metabolizmie organizmu, co w połączeniu z mało aktywnym trybem życia, otyłością i paleniem tytoniu zwiększają szkodliwy wpływ hiperglikemii i przyspieszają rozwój zmian miażdżycowych w naczyniach [Roberts 2010].

Ponad 90% osób z cukrzycą to pacjenci z typem 2, którego częstość występowania wzrasta w rozwiniętych i rozwijających się krajach [Roberts 2010].

Dlatego szczególnie dla pacjentów cukrzycą typu 2 i towarzyszącą chorobą sercowo-naczyniową lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym istotny jest dostęp do leków hipoglikemizujących o wykazanej skuteczności w prewencji pierwotnej i wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych [Roberts 2010].

2.6.1.1 Patofizjologia cukrzycy typu 2

Najwcześniejszą fazą w rozwoju miażdżycy jest adhezja monocytów do komórek śródbłonna, a następnie ich migracja do błony wewnętrznej naczynia. Przyczynia się do tego cukrzyca przez działanie prozapalne, prozakrzepowe i obkurczające naczynia krwionośne. W błonie wewnętrznej naczyń monocyty przekształcają się w makrofagi, w których odkładają się utlenowane komórki cholesterolu LDL (ang. *low-density protein*), co powoduje powstanie komórek piankowatych. Kumulacja tych komórek prowadzi do utworzenia pasm tłuszczowo-lipidowych. Błazna miażdżycowa powstaje w wyniku dalszych procesów w ścianie naczynia, gdzie nagromadzone zostały lipidy. Błazna miażdżycowa składa się z bogatego w lipidy rdzenia, powleczonego od strony łożyska krwi czapeczką włóknistą. Pęknięcie lub erozja czapeczki włóknistej powoduje ekspozycję krwi na aktywne podłoże lipidowe, co prowadzi do aktywacji agregacji płytek krwi, aktywacji kaskady krzepnięcia i w konsekwencji do ostrych zespołów niedokrwiennych, procesy te ulegają przyspieszeniu u chorych na cukrzycę typu 2 [Roberts 2010].

Insulinooporność jest głównym objawem cukrzycy typu 2 oraz niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób układu krążenia. Ich wczesnymi, odwracalnymi cechami mogą być dysfunkcja śródbłonna naczyniowego oraz zwiększona grubość kompleksu *intima-media* w tętnicy szyjnej. Wczesne rozpoznanie insulinooporności oraz upośledzonej funkcji śródbłonna może zatem pomóc w identyfikacji osób o szczególnym ryzyku występowania chorób układu krążenia oraz umożliwić wprowadzenie docelowej, intensywnej kontroli czynników ryzyka u pacjentów, którzy mogą odnieść z takiego postępowania najwięcej korzyści [Roberts 2010].

2.6.1.2 Kontrola ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2

2.6.1.2.1 Kontrola glikemii

Wzrost stężenia glukozy na czczo u pacjentów z cukrzycą typu 2 związany jest ze zwiększeniem częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych [Wei 1998], ale związek pomiędzy obniżeniem stężenia glukozy a redukcją ryzyka występowania chorób układu krążenia jest złożony. W prospektywnym badaniu cukrzycy w Wielkiej Brytanii (UKPDS, ang. *The United Kingdom Prospective Diabetes Study*) wykazano zmniejszenie wskaźników występowania zawału mięśnia sercowego podczas stosowania metforminy w niewielkich podgrupach

otyłych pacjentów [UKPDS]. Domniemany korzystny wpływ działania metforminy na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych sprawił, iż stała się ona lekiem pierwszego rzutu u chorych z cukrzycą typu 2 [Roberts 2010]. Ścisła kontrola glikemii w momencie rozpoznania choroby jest prawdopodobnie bardziej korzystna od zwiększenia kontroli w późniejszym okresie, kiedy lata podwyższonego stężenia glukozy we krwi przyczyniły się do nagromadzenia w organizmie zmian i powstania subklinicznej choroby naczyniowej. Wybór leku hipoglikemizującego może również stanowić ważny czynnik w zmniejszeniu liczby powikłań sercowo-naczyniowych w dłuższej perspektywie [Roberts 2010].

2.6.1.2.2 Ciśnienie tętnicze

Obniżanie ciśnienia tętniczego u chorych z cukrzycą 2 w niezależny sposób zmniejsza ryzyko występowania poważnych powikłań sercowo-naczyniowych [UKPDS 703]. Inhibitory ACE powinny być stosowane jako początkowe leczenie przeciwnadciśnieniowe u pacjentów z cukrzycą typu 2, jeśli zmiana stylu życia nie przyczynia się do obniżenia wartości ciśnienia tętniczego. U większości osób z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 konieczne jest stosowanie wielu leków [Roberts 2010].

2.7 Aktualne postępowanie medyczne

Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA, ang. *the American Diabetes Association*) i Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą (EASD, ang. *The European Association for the Study of Diabetes*) [EASD i ADA 2020] opisują nowoczesne i precyzyjne metody leczenia cukrzycy, które odnoszą się do podejścia mającego na celu optymalizację diagnostyki, przewidywania, zapobiegania lub leczenia cukrzycy przez uwzględnienie różnic indywidualnych. Główną metodą jest wykorzystanie danych w celu scharakteryzowania indywidualnego stanu zdrowia, predyspozycji, rokowania i prawdopodobnej reakcji na leczenie. Połączenie preferencji pacjenta, wyników ukierunkowanych na pacjenta, efektywności kosztowej i wspólnego podejmowania decyzji jest wyznacznikiem sposobu formułowania i stosowania precyzyjnej medycyny diabetologicznej [EASD i ADA 2020].

Cukrzycy typu 2 można zapobiegać na wiele sposobów, dlatego też możliwości precyzyjnego podejścia, w tym dostosowania diety są szerokie. Do tej pory zapobieganie cukrzycy typu 2 koncentrowało się na osobach z predyspozycjami do cukrzycy. Aby działania prewencyjne były finansowo opłacalne, prawdopodobnie konieczny będzie podział populacji osób z predyspozycją do cukrzycy w taki sposób, aby interwencje prewencyjne skupiały się tylko na osobach z innymi istotnymi czynnikami ryzyka. Istotne czynniki ryzyka mogą obejmować styl życia, status socjoekonomiczny, wywiad rodzinny, pochodzenie etniczne lub pewne profile biomarkerów, w tym genetycznych. Etapy diagnostyki obejmują ocenę:

- przewidywaną częstość występowania na podstawie danych epidemiologicznych, w tym wiek lub wiek rozpoznania cukrzycy, płeć i pochodzenie,
- prawdopodobne rozpoznanie kliniczne na podstawie cech klinicznych i innych danych,
- modyfikację za pomocą testów diagnostycznych, które są interpretowane w świetle częstości występowania i diagnozy.

Wykazano również, że zalecenia dietetyczne zoptymalizowane dla danej osoby zmniejszają poposiłkowe wychylenia glikemii w większym stopniu niż standardowe metody u zdrowych osób. Spośród 12 zatwierdzonych klas leków przeciwcukrzycowych wiele oceniono pod kątem skuteczności w prewencji. Ogólnie rzecz biorąc, leki zwiększające działanie insuliny okazały się skuteczniejsze w zapobieganiu cukrzycy niż te, które zwiększają wydzielanie insuliny. Gdy cukrzyca już się rozwinie, wskazane mogą być różne działania terapeutyczne w celu poprawy kontroli choroby. Kroki te obejmują:

- monitorowanie stężenia glukozy,
- edukację pacjenta i interwencję w zakresie stylu życia,
- zabieg chirurgiczny,
- leczenie farmakologiczne w celu obniżenia HbA1c,
- leczenie farmakologiczne w celu obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego (np. statyny, leki przeciwnadciśnieniowe),
- leczenie farmakologiczne ukierunkowane na określone powikłania (np. inhibitory ACE/blokery receptora angiotensyny II (ARB) i inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2) w białkomoczu w chorobie nerek, fibraty w retinopatii, atypowe leki przeciwbólowe w neuropatii bólowej oraz statyny i leki przeciwnadciśnieniowe w chorobie sercowo-naczyniowej).

Fenotyp cukrzycy jest znacząco różny w różnych grupach etnicznych, dlatego prawdopodobne jest, że wyniki leczenia będą różne w różnych populacjach. Obecne i rosnące obciążenie cukrzycą gwałtownie wzrasta we wszystkich populacjach, szczególnie w Azji Południowej i Wschodniej, jednak populacje te są niedostatecznie reprezentowane w badaniach klinicznych i badaniach wyników leczenia. Wykazano również, że odpowiedź glikemiczna na metforminę różni się w zależności od grupy etnicznej, przy czym u Afroamerykanów odpowiedź była większa niż u Europejczyków [EASD i ADA 2020].

Leczenie cukrzycy obejmuje wiele zagadnień, nie tylko leczenie objawowe, ale również edukację pacjentów, która jest niezbędna dla powodzenia leczenia. Należy również wprowadzić leczenie nefarmakologiczne, czyli prozdrowotny styl życia, obejmujący urozmaiconą dietę, regularną aktywność fizyczną, unikanie picia alkoholu, niepalenie papierosów, dbanie o optymalny czas snu i unikanie stresu. Leczenie hipoglikemizujące polega na wprowadzeniu do leczenia leków nieinsulinowych (na przykład leki działające na układ inkretynowy) lub insuliny. Należy również zwalczać czynniki ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, zwłaszcza wprowadzić leczenie nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej. Należy objąć również leczenie powikłań cukrzycy.

W cukrzycy typu 1 niezbędne jest stosowanie insuliny, natomiast cukrzyca typu 2 jest chorobą postępującą, więc leczenie trzeba modyfikować z czasem. W początkowym leczeniu stosuje się leki zwiększające wrażliwość tkanek na insulinę, a następnie dołącza leki, które pobudzają wydzielanie insuliny. W razie nieskuteczności takiego leczenia, wprowadza się insulinoterapię [Sieradzki 2020].

Istnieją cztery kryteria wyrównania cukrzycy [Sieradzki 2020]:

- Kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej: intensywność leczenia hipoglikemizującego (tzn. wartości docelowe glikemii i HbA1c) oraz szybkość ich osiągnięcia należy dopasować do pacjenta. Należy uwzględnić takie czynniki jak współpracę i starania pacjenta, ryzyko hipoglikemii, czas trwania choroby, przewidywany czas przeżycia, choroby współistniejące, powikłania naczyniowe, dostępność metod leczenia i ich koszt oraz możliwości wsparcia chorego.
 - Kryterium ogólne - HbA1c $\leq 7,0\%$ (53 mmol/mol) – osiąga się je przy średnim stężeniu glukozy w osoczu (około 8,3-8,9 mmol/l; 150-160 mg/dl). Należy dążyć do glikemii na czczo i przed posiłkami $< 7,2$ mmol/l (130 mg/dl), a glikemii poposiłkowej < 10 mmol/l (180 mg/dl).
 - Kryteria szczegółowe: HbA1c $\leq 6,0\%$ (42 mmol/mol) – u kobiet w II i III semestrze ciąży, jeśli nie wiąże się to ze zwiększeniem częstości i nasilenia hipoglikemii; HbA1c $\leq 6,5\%$ (48 mmol/mol) u kobiet planujących ciążę i w I trymestrze ciąży, u chorych na cukrzycę typu 1, u których osiągnięcie tego celu nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii ani z pogorszeniem jakości życia, w krótkotrwałej cukrzycy typu 2 oraz u dzieci i młodzieży (niezależnie od typu cukrzycy) dąży się do glikemii na czczo i przed posiłkami 4,4-6,1 mmol/l (80-110 mg/dl) i glikemii 2h od rozpoczęcia posiłku $< 7,8$ mmol/l (140 mg/dl); HbA1c $\leq 8,0\%$ (64 mmol/mol) – u chorych w podeszłym wieku, z zaawansowaną wieloletnią cukrzycą i przebyłym zawałem serca i/lub udarem mózgu i/lub ciężkimi chorobami towarzyszącymi.
- Kryteria wyrównania gospodarki lipidowej:
 - Chorzy na cukrzycę typu 1 lub typu 2 z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (z chorobą sercowo-naczyniową lub przewlekłą chorobą nerek oraz chorzy na cukrzycę typu 2 > 40 roku życia bez choroby sercowo-naczyniowej, ale z czynnikami jej ryzyka lub powikłaniami narządowymi) – docelowe stężenie LDL-C $< 1,4$ mmol/l (55 mg/dl) lub redukcja o $\geq 50\%$ jeśli wyjściowo LDL-C 1,8-3,5 mmol/l (70-135 mg/dl); docelowe stężenie nie-HDL-C (cel drugorzędowy) $< 2,6$ mmol/l (100 mg/dl).
 - Chorzy na cukrzycę typu 2 z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (bez powikłań i bez innych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych) oraz chorzy na cukrzycę typu 1 z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym – docelowo stężenie LDL-C $< 1,8$ mmol/l (70 mg/dl) lub redukcja o $\geq 50\%$, jeżeli wyjściowo stężenie LDL-C mieściło się w przedziale 2,6-5,2 mmol/l (100-200 mg/dl); docelowo stężenie nie-HDL-C $< 3,4$ mmol/l (130 mg/dl).
 - Chorzy na cukrzycę typu 1 z małym lub umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym (chorzy < 35 roku życia z cukrzycą typu 1 bez przewlekłych powikłań cukrzycy i bez innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz chorzy < 50 roku życia z cukrzycą typu 2 trwającą ponad 10 lat bez innych ryzyka sercowo-naczyniowego - docelowe stężenie LDL-C $< 2,6$ mmol/l (100 mg/dl), docelowe stężenie nie-HDL-C $< 3,7$ mmol/l (145 mg/dl).
 - Kryterium wyrównania ciśnienia tętniczego: ciśnienie kurczowe < 130 mm Hg i ciśnienie rozkurczowe < 80 mm Hg – ogólny cel leczenia u chorych na

cukrzycę w wieku ≤ 65 lat i u kobiet w ciąży; u osób starszych należy dążyć do uzyskania ciśnienia tętniczego $< 140/80$ mm Hg; u wszystkich chorych na cukrzycę należy unikać obniżania ciśnienia skurczowego < 120 mm Hg i śnienia rozkurczowego < 70 mm Hg, a u chorych z przewlekłą chorobą nerek obniżania ciśnienia skurczowego < 130 mm Hg.

2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono 15.03.2021 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Poniżej zestawiono odnalezione wytyczne i rekomendacje praktyki klinicznej dotyczące leczenia cukrzycy typu 2:

- Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne [ADA 2021];
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) [PTD 2021];
- NICE 2020;
- Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) i Europejskie Towarzystwo badań nad Cukrzycą (EASD) [ESC i EASD 2019];
- WHO 2018;
- Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna [IDF 2017]
- Amerykańskie Kolegium Lekarzy [ACP 2017]

2.8.1 Wytyczne ADA 2021

Amerykańskie Stowarzyszenie Diabetologiczne zaleca zmianę sposobu życia, należy wdrożyć aktywność fizyczną do codziennej rutyny – przynajmniej 150 minut tygodniowo (np. spaceru). Zaleca się utratę 7% wagi podczas początkowej fazy interwencji medycznej (przez pierwsze 6 miesięcy). Wykazano, że metformina, inhibitory α -glukozydazy, liraglutyd, tiazolidinediony i insulina zmniejszają ryzyko wystąpienia cukrzycy u osób ze stanem przedcukrzycowym, natomiast zapobiegania cukrzycy nie zaobserwowano w przypadku stosowania strateglinidu. W badaniach naukowych wykazano, że kilka leków obniżających masę ciała, takich jak orlistat i fentermina w kombinacji z topiramatem, w różnym stopniu zmniejszają ryzyko wystąpienia cukrzycy u osób z predyspozycją do cukrzycy. Badania nad innymi środkami farmakologicznymi wykazały pewną skuteczność w zapobieganiu cukrzycy w przypadku walsartanu, ale brak skuteczności ramiprylu, leków przeciwzapalnych lub witaminy D w zapobieganiu cukrzycy. Jednak żaden z leków nie został zatwierdzony przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków w celu zapobiegania cukrzycy [ADA 3 2021].

Metformina ma najmocniejsze dowody naukowe i wykazano jej długoterminowe bezpieczeństwo jako terapii farmakologicznej w zapobieganiu cukrzycy. W Programie Zapobiegania Cukrzycy u kobiet, metformina i intensywna modyfikacja stylu życia prowadziły do równoważnego zmniejszenia ryzyka cukrzycy o 50%, a obie interwencje zachowały wysoką skuteczność w 10-letnim okresie obserwacji. Osoby z predyspozycją do cukrzycy często mają inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnienie tętnicze i dyslipidemię i znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [ADA 3 2021].

Pacjentom z cukrzycą typu 2, którzy rozpoczynają terapię farmakologiczną zaleca się leczenie metforminą, o ile nie ma przeciwwskazań. Alternatywne sposoby leczenia mogą zostać rozważone w szczególnych okolicznościach, takich jak pacjenci z ustalonym lub zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych lub nerkowych. Metformina jest skuteczna, bezpieczna, przystępna cenowo oraz może zmniejszyć ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu. Metformina jest dostępna w postaci o natychmiastowym uwalnianiu do stosowania dwa razy dziennie lub w postaci o przedłużonym uwalnianiu, która może być podawana raz dziennie. W porównaniu z sulfonilomocznikiem, metformina jako terapia pierwszego rzutu ma korzystny wpływ na poziom hemoglobiny A1C, masę ciała i ograniczanie ryzyka śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dostępnych jest niewiele danych dotyczących innych leków doustnych jako terapii początkowej cukrzycy typu 2 [ADA 3 2021].

U pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją metforminy, jako początkową terapię, należy rozważyć zastosowanie leku z innej klasy. Kiedy poziom hemoglobiny A1c wynosi $>1,5\%$ ($12,5 \text{ mmol/mol}$) powyżej docelowego poziomu glikemii, wielu pacjentów będzie wymagało podwójnej terapii skojarzonej, aby osiągnąć docelowy poziom hemoglobiny A1c. Insulina powinna być brana pod uwagę jako część każdego schematu skojarzonego, gdy hiperglikemia jest ciężka, zwłaszcza jeśli występują objawy kataboliczne (utrata masy ciała, hipertriglicerydemia, ketoza). Powszechną praktyką jest rozpoczynanie insulinoterapii u pacjentów, u których stężenie glukozy we krwi wynosi 300 mg/dl ($16,7 \text{ mmol/l}$) lub $A1C >10\%$ (86 mmol/mol), lub u których występują objawy hiperglikemii (np. wielomocz lub polidypsja) lub objawy katabolizmu. W miarę ustępowania toksyczności glukozy często możliwe jest uproszczenie schematu leczenia i/lub przejście na leki doustne. Istnieją jednak dowody na to, że pacjenci z niekontrolowaną hiperglikemią związaną z cukrzycą typu 2 mogą być również skutecznie leczeni sulfonilomocznikiem. Ponieważ u wielu pacjentów cukrzyca typu 2 jest chorobą postępującą, utrzymanie docelowych wartości glikemii przy zastosowaniu monoterapii jest często możliwe tylko przez kilka lat, po czym konieczne jest zastosowanie terapii skojarzonej. Obecnie zaleca się stopniowe dodawanie leków do metforminy w celu utrzymania docelowej wartości A1C. Pozwala to na bardziej przejrzystą ocenę pozytywnych i negatywnych skutków stosowania nowych leków oraz zmniejsza ryzyko i koszty ponoszone przez pacjenta [ADA 3 2021].

U pacjentów, którzy nie osiągają celów terapeutycznych należy zintensyfikować leczenie. Wybór leku dodawanego do metforminy opiera się na charakterystyce klinicznej pacjenta i jego preferencjach. We wszystkich przypadkach schematy leczenia muszą być stale weryfikowane pod kątem skuteczności, działań niepożądanych i obciążenia pacjenta [ADA 3 2021].

Podejście do indywidualizacji wyników glikemicznych obejmuje cele mniej lub bardziej rygorystyczne. Dotyczy to między innymi ryzyka potencjalnie związanego z hipoglikemią i innymi działaniami niepożądanymi leków, długością trwania choroby, oczekiwaną długością życia, znaczących chorób współistniejących, stwierdzonych powikłań naczyniowych, preferencji pacjenta oraz środków finansowych. Bardziej rygorystyczne cele mogą być zalecane, jeżeli można je osiągnąć w sposób bezpieczny i przy akceptowalnym obciążeniu terapią oraz jeżeli oczekiwana długość życia jest wystarczająca, aby czerpać korzyści z rygorystycznych celów. Mniej rygorystyczne cele ($HbA1C \leq 8\%$ [64 mmol/mol]) są zalecane, jeśli przewidywana długość życia pacjenta jest taka, że korzyści z intensywnego dążenia do celu mogą nie zostać osiągnięte lub jeśli ryzyko i obciążenia przewyższają potencjalne korzyści. Ciężka lub częsta

hipoglikemia jest bezwzględnym wskazaniem do modyfikacji schematów leczenia, w tym do ustalenia wyższych celów glikemii [ADA 9 2021].

Dodanie inhibitorów SGLT-2 lub agonistów receptora GLP-1, które wykazały korzyści w prewencji CVD, jest zalecane do stosowania u pacjentów z ustaloną CVD, przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca. Dodatkowo, jeśli pacjent stosuje już terapię dwulekową lub kilka leków obniżających poziom glukozy, a nie jest leczony inhibitorem SGLT2 lub agonistą receptora GLP-1, należy rozważyć zmianę na jeden z tych leków o udowodnionej korzyści w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego [ADA 9 2021]. Jak podają wytyczne ADA, w oparciu o wyniki badania *Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes* (REWIND), dulaglutyd zmniejszał ryzyko zawału mięśnia sercowego niezakończonym zgonem (ang. *non-fatal myocardial infarction*), udaru mózgu niezakończonym zgonem i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u dorosłych z cukrzycą typu 2 z lub bez stwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej [ADA 3 2021].

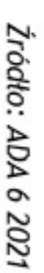
Zalecane jest wprowadzanie agonistów receptora GLP-1 u pacjentów z CVD, u których osiągnięto docelowy poziom A1C (niezależnie od metforminy) w celu uzyskania korzyści sercowo-naczyniowych, niezależnie od wyjściowego poziomu A1C lub zindywidualizowanego docelowego poziomu A1C [ADA 9 2021].

Potrzeba większej skuteczności leków podawanych we wstrzyknięciach jest powszechna, szczególnie u osób z dłuższym czasem trwania cukrzycy. Dodanie insuliny bazowej, zarówno ludzkiej NPH, jak i jednego z długo działających analogów insuliny, do leków doustnych jest dobrze ugruntowanym podejściem, które jest skuteczne u wielu pacjentów. Wiele pacjentów z cukrzycą typu 2 wymaga terapii insulinowej i odnosi z niej korzyści. Wszechstronna edukacja dotycząca samodzielnego monitorowania stężenia glukozy we krwi, diety oraz unikania i odpowiedniego leczenia hipoglikemii jest niezwykle ważna u każdego pacjenta stosującego insulinę. Podstawowym działaniem insuliny bazalnej jest hamowanie wątrobowej produkcji glukozy i ograniczanie hiperglikemii w ciągu nocy i między posiłkami. Kontrolę stężenia glukozy w ciągu nocy można osiągnąć za pomocą insuliny NPH lub długodziałającego analogu insuliny. Osoby z cukrzycą typu 2 są na ogół bardziej odporne na insulinę niż osoby z cukrzycą typu 1, wymagają większych dawek dobowych i rzadziej mają hipoglikemię. W miarę starzenia się osób z cukrzycą typu 2 może być konieczne uproszczenie złożonych schematów podawania insuliny z powodu pogorszenia zdolności do samokontroli [ADA 9 2021].

Proponowane są również nie insulinowe metody leczenia cukrzycy typu 2. Dodanie metforminy u dorosłych z cukrzycą spowodowało niewielkie zmniejszenie masy ciała i stężenia lipidów, ale nie poprawiło A1C. Natomiast dodanie agonisty receptora glukonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) spowodowało niewielkie (0,2%) obniżenie A1C w porównaniu z samą insuliną. Nie należy odkładać na później zaleceń dotyczących intensyfikacji leczenia u pacjentów, którzy nie osiągają celów terapeutycznych. Wybór leku dodawanego do metforminy jest oparty na charakterystyce klinicznej pacjenta i jego preferencjach. Ważne cechy kliniczne obejmują obecność przewlekłej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej lub wskaźników wysokiego ryzyka tej choroby, niewydolność serca, przewlekłą chorobę nerek, inne choroby współistniejące oraz ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych leków, a także bezpieczeństwo, tolerancję leczenia i koszty. Mimo licznych badań porównujących podwójną terapię z samą metforminą, nie ma wystarczających dowodów na przewagę jednego połączenia nad drugim. Porównawcza metaanaliza skuteczności sugeruje, że każda

nowa klasa leków nieinsulinowych dodana do początkowego leczenia metforminą obniża A1C o około 0,7-1,0%. Jeśli docelowa wartość A1C nie zostanie osiągnięta po około 3 miesiącach, metforminę można połączyć z jedną z sześciu preferowanych opcji leczenia: sulfonilomocznikiem, tiazolidinedionem, inhibitorem DPP-4, inhibitorem SGLT2, GLP-1 RA lub insuliną bazalną. Wybór leku, który należy dodać, opiera się na efektach działania poszczególnych leków i czynnikach dotyczących pacjenta (por. Rys. 2) [ADA 9 2021].

Rys. 2. Leki obniżające stężenie glukozy w cukrzycy typu 2: 2021 ADA. ASCVD – miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa; CKD – przewlekła choroba nerek; CVD – choroba sercowo-naczyniowa; CVOTs – badania wyników sercowo-naczyniowych; DPP-4i – inhibitor peptydazy dipeptydylowej 4; eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; GLP-1 RA – receptor glukagonopodobnego peptydu 1; HF – niewydolność serca; HFrEF – niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową; LVEF – frakcja wyrzutowa lewego przedsionka; LVH – przerost lewej komory; SGLT2i – inhibitor sodowo-glukozakotransportera2; SU – sulfonilomocznik; TZD – cukrzyca typu 2; TZD – tiazolidyna



2.8.2 Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2021

Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę PTD z 2021 roku obejmują terapię behawioralną (zmianę stylu życia), która promuje zmianę diety, częsty wysiłek fizyczny, zwalczanie palenia tytoniu czy ograniczenie spożywania alkoholu. Dotyczą również postępowania psychologicznego oraz kładą nacisk na edukację chorego.

Farmakologiczne obniżenie stężenia glukozy we krwi w cukrzycy typu 2 ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu i opóźnianiu rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy. Według zaleceń PTD metformina powinna być lekiem pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu farmakoterapii cukrzycy typu 2, o ile nie jest przeciwwskazana lub źle tolerowana. Wybór kolejnych leków powinien być uwzględniany indywidualnie, z rozważeniem aspektów takich jak skuteczność, działania niepożądane, wpływ na masę ciała, ryzyko hipoglikemii, koszty oraz preferencje pacjenta.

Jeżeli monoterapia z zastosowaniem maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawek staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowego poziomu HbA_{1c}, należy dołączyć inny lek doustny, agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazalną. Decyzji tej nie należy odkładać na później niż 3-6 miesięcy. W uzasadnionych przypadkach, takich jak udokumentowana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego, skurczowa niewydolność serca, przewlekła choroba nerek lub obecność wielu czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, należy rozważyć decyzję o rozpoczęciu leczenia skojarzonego w nowo rozpoznanej cukrzycy. W tych przypadkach metformina powinna być łączona z lekami zmniejszającymi ryzyko progresji powyższych schorzeń - inhibitorami SGLT-2 lub antagonistami receptora GLP-1.

Rozpoczęcie leczenia skojarzonego w nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy również rozważyć w przypadku ciężkiej hiperglikemii. U pacjentów z miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego, skurczową niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub wieloma czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w pierwszej kolejności należy stosować leki o ustalonym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. Oprócz metforminy taki efekt wykazano dla niektórych inhibitorów SGLT-2 i niektórych antagonistów receptora GLP-1. U chorych z przewlekłą chorobą nerek i skurczową niewydolnością serca preferowane są inhibitory SGLT-2, a agonistów receptora GLP-1 należy stosować, jeśli inhibitory SGLT-2 są przeciwwskazane. U pacjentów z utrwaloną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego należy rozważyć zastosowanie leków z obu tych grup, a agonistów receptora GLP-1 należy rozważyć w pierwszej kolejności u pacjentów z licznymi czynnikami ryzyka choroby układu sercowo-naczyniowego.

Wczesne leczenie skojarzone metforminą i inhibitorami SGLT-2 i/lub agonistami receptora GLP-1 powinno być rozważane u wszystkich pacjentów z powyższymi schorzeniami, niezależnie od tego, czy cel terapeutyczny został osiągnięty. Ze względu na progresywny charakter cukrzycy typu 2 u wielu chorych wskazana jest insulinoterapia, gdy leczenie jest stopniowo intensyfikowane. Wszystkie decyzje terapeutyczne w postępowaniu w cukrzycy typu 2 powinny być podejmowane we współpracy z pacjentem i powinny być przez niego akceptowane.

2.8.3 Wytyczne NICE 2020

Wytyczne Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) zostały opublikowane 2 grudnia 2015, zgodnie z informacjami opublikowanymi na stronie internetowej, ostatniej aktualizacji dokonano 16 grudnia 2020 roku. Wytyczne kładą nacisk na edukację pacjenta, odpowiednią dietę. Wybór leczenia farmakologicznego (leków tj. inhibitory peptydazy dipeptydylowej-4 (DPP-4), mimateyki glukagonopodobne peptydu-1 (GLP-1) i sulfonilomoczniki oraz każda grupa leków na poziomie tej samej klasy) należy oprzeć o:

- skuteczności leczenia farmakologicznego pod względem odpowiedzi metabolicznej,
- bezpieczeństwo i tolerancji leczenia farmakologicznego,
- indywidualne dane kliniczne danej osoby, np. choroby współistniejące, ryzyko wynikające z polifarmacji,
- indywidualne preferencje i potrzeby danej osoby,
- dostępność leczenia,
- koszt.

Jeżeli u osoby dorosłej z cukrzycą typu 2 występuje objawowa hiperglikemia, należy rozważyć podanie insuliny lub sulfonilomocznika i zweryfikować leczenie po uzyskaniu kontroli stężenia glukozy we krwi. Rekomendowanym początkowym leczeniem farmakologicznym u dorosłych z cukrzycą typu 2 jest metformina o standardowym uwalnianiu. Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego u dorosłych chorych należy stopniowo zwiększać dawkę metforminy przez kilka tygodni. Jeśli u osoby dorosłej z cukrzycą typu 2 wystąpią działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego podczas stosowania metforminy o standardowym uwalnianiu, należy rozważyć próbę zastosowania metforminy o zmodyfikowanym uwalnianiu.

U dorosłych z cukrzycą typu 2 należy zweryfikować dawkę metforminy, jeśli szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) jest mniejszy niż 45 ml/minutę/1,73 m²:

- Należy przerwać podawanie metforminy, jeśli eGFR wynosi poniżej 30 ml/minutę/1,73 m².
- Należy zachować ostrożność przepisując metforminę osobom, u których występuje ryzyko nagłego pogorszenia czynności nerek oraz osobom, u których występuje ryzyko spadku eGFR poniżej 45 ml/minutę/1,73 m².

U dorosłych z cukrzycą typu 2, jeśli metformina jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana, należy rozważyć początkowe leczenie farmakologiczne za pomocą:

- inhibitora peptydazy dipeptydylowej-4 (DPP-4),
- pioglitazonem,
- sulfonilomocznikiem.

U dorosłych chorych na cukrzycę typu 2, jeśli początkowe leczenie metforminą nie doprowadziło do zmniejszenia stężenia HbA1c poniżej indywidualnie ustalonego progu, należy rozważyć terapię podwójną:

- metforminą i inhibitorem DPP-4,
- metforminą i pioglitazonem,
- metforminą i sulfonilomocznikiem.

Jeżeli metformina jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana, a początkowe leczenie farmakologiczne nie pozwoliło na utrzymanie kontroli HbA1c poniżej indywidualnie ustalonego przez daną osobę progu intensyfikacji, należy rozważyć terapię podwójną z:

- inhibitorem DPP-4 i pioglitazonem,
- inhibitorem DPP-4 i sulfonilomocznikiem, lub
- pioglitazonem i sulfonilomocznikiem.

U dorosłych chorych na cukrzycę typu 2, jeżeli podwójna terapia metforminą i innym lekiem doustnym nie zapewnia dalszej kontroli HbA1c poniżej indywidualnie ustalonego dla danej osoby progu intensyfikacji, należy rozważyć terapię potrójną lub rozpoczęcie leczenia opartego na insulinie.

Rozpoczynając terapię insuliną u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2, należy stosować ustrukturyzowany program wykorzystujący aktywne miareczkowanie dawki insuliny, obejmujący:

- technikę wstrzykiwania (rotacja miejsc wstrzyknięć i unikanie powtarzania wstrzyknięć w tym samym miejscu),
- wsparcie telefoniczne,
- samokontrolę,
- miareczkowanie dawki do poziomów docelowych,
- zrozumienie zasad odżywiania,
- ocenę zdolności do prowadzenia pojazdów,
- postępowanie w przypadku hipoglikemii,
- postępowanie w przypadku ostrych zmian stężenia glukozy w osoczu krwi,
- wsparcie ze strony pracownika służby zdrowia.

Rozpoczynając insulinoterapię u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2, należy kontynuować podawanie metforminy u osób, u których nie występują przeciwwskazania lub nietolerancja. Należy zweryfikować potrzebę dalszego stosowania innych metod obniżania stężenia glukozy we krwi.

Schematy leczenia insuliną dorosłych chorych na cukrzycę typu 2:

- Insulina NPH wstrzykiwana raz lub dwa razy na dobę w zależności od potrzeb.

- Rozpoczęcie podawania zarówno insuliny NPH, jak i insuliny krótko działającej (zwłaszcza jeśli HbA1c u danej osoby wynosi 75 mmol/mol (9,0%) lub więcej), podawanych:
 - oddzielnie,
 - jako wstępnie zmieszany dwufazowy preparat insuliny ludzkiej.
- Alternatywa dla insuliny NPH - zastosowanie insuliny detemir lub insuliny glargine, jeśli:
 - dana osoba potrzebuje pomocy opiekuna lub pracownika służby zdrowia przy wstrzykiwaniu insuliny, a zastosowanie insuliny detemir lub insuliny glargine zmniejszyłoby częstość wstrzyknięć z dwóch do jednego na dobę,
 - styl życia danej osoby jest ograniczony przez nawracające epizody objawowej hipoglikemii,
 - dana osoba potrzebowałaby wstrzyknięć insuliny NPH dwa razy dziennie w połączeniu z doustnymi lekami obniżającymi poziom glukozy.
- Podanie preparatów w postaci mieszanki wstępnej (dwufazowej), która zawiera krótko działające analogi insuliny, zamiast preparatów w postaci mieszanki wstępnej (dwufazowej), która zawiera krótko działające preparaty insuliny ludzkiej, jeżeli:
 - dana osoba woli wstrzykiwać insulinę bezpośrednio przed posiłkiem lub
 - problemem jest hipoglikemia,
 - stężenie glukozy we krwi znacznie wzrasta po posiłkach.

Należy monitorować dorosłych chorych na cukrzycę typu 2, którzy stosują schemat insuliny bazalnej (insulina NPH, insulina detemir lub insulina glargine) pod kątem potrzeby stosowania insuliny krótko działającej przed posiłkami (lub preparatu insuliny wstępnie zmieszanej (dwufazowej)), a także pacjentów, którzy przyjmują insulinę mieszaną wstępnie (dwufazową) pod kątem potrzeby kolejnego wstrzyknięcia insuliny krótko działającej przed posiłkami lub zmiany na schemat bolusa podstawowego z insuliną NPH, insuliną detemir lub insuliną glargine, jeśli kontrola stężenia glukozy we krwi pozostaje niewystarczająca.

Jeśli potrójna terapia metforminą i 2 innymi lekami doustnymi nie jest skuteczna, nie jest tolerowana lub jest przeciwwskazana, należy rozważyć terapię skojarzoną metforminą, sulfonylomocznikiem i agonistą GLP-1 u dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy:

- mają wskaźnik masy ciała (BMI) wynoszący $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ (odpowiednio dostosowany dla osób z różnych grup etnicznych) oraz określone problemy psychologiczne lub inne problemy medyczne związane z otyłością lub
- mają BMI $< 35 \text{ kg/m}^2$ i:
 - dla których insulinoterapia miałaby znaczące implikacje zawodowe, lub
 - utrata wagi wpłynęłaby korzystnie na inne istotne choroby współistniejące związane z otyłością.

2.8.4 Wytyczne ESC i EASD 2019

Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) wraz z Europejskim Towarzystwem Badań nad Cukrzycą (EASD) opracowali wytyczne dotyczące cukrzycy i stanu przedcukrzycowego współistniejące z chorobami sercowo-naczyniowymi.

Wytyczne zalecają zmianę stylu życia jako pierwsze działanie służące prewencji i leczeniu cukrzycy (I klasa zaleceń, poziom A). Nawet niewielka redukcja masy opóźnia progresję precukrzycy do cukrzycy drugiego typu (I klasa zaleceń, poziom A). Badania wykazały, że każdy utracony, dodatkowy kilogram zmniejsza ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 o 43% (I klasa zaleceń, poziom A). Zaleca się również zaprzestanie palenia tytoniu oraz dodanie umiarkowanego lub intensywnego wysiłku fizycznego przez ≥ 150 minut tygodniowo (I klasa zaleceń, poziom A). Chorym nie zaleca się suplementacji witamin i mikroelementów w celu zmniejszenia ryzyka cukrzycy lub CVD (III klasa zaleceń, poziom B).

Zgodnie z wytycznymi, leczenie choroby niedokrwiennej serca może być wspomagane liraglutylem, semaglutylem i **dulaglutylem**, które wykazały zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę ze współwystępującą chorobą sercowo-naczyniową oraz obciążonych bardzo dużym/dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (I klasa zaleceń, poziom A). W siedmiu badaniach oceniających wpływ terapii na ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oceniano wpływ agonistów receptora GLP-1 na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Badanie REWIND (*Research Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes*) weryfikowało wpływ podawanego podskórnie 1x/tydz. **dulaglutylu** (1,5 mg) dodanego do standardowego leczenia cukrzycy w porównaniu ze standardowym leczeniem cukrzycy i placebo, na ryzyko trzypunktowego poważnego sercowo-naczyniowego zdarzenia niepożądanego u 9901 chorych z cukrzycą typu 2 ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym lub czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w wywiadzie. Podczas 5,4-letniej obserwacji (mediana czasu obserwacji) pierwszorzędowy złożony punkt końcowy wystąpił u 594 (12,9%) osób z grupy dulaglutylu oraz u 663 (13,45%) uczestników z grupy placebo (HR = 0,88; 95% CI = (0,79; 0,99); p = 0,026).

Chociaż nie znane są mechanizmy, dzięki którym stosowanie wymienionych agonistów receptora GLP-1 powodowało zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, można przypuszczać, że do korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy mogą się przyczyniać ich długie okresy półtrwania. Ponadto agonisty receptora GLP-1 wpływają na poprawę niektórych parametrów sercowo-naczyniowych, m.in. nieznacznie obniżają skurczowe ciśnienie tętnicze, redukują masę ciała, a także wykazują bezpośredni wpływ na układ sercowo-naczyniowy, co może prowadzić do opisywanych wyników. Stopniowe rozchodzenie się krzywych, obserwowane w badaniach, sugeruje, że korzyści sercowo-naczyniowe pojawiają się w następstwie redukcji zdarzeń związanych z miażdżycą.

Po raz pierwszy w historii leczenia cukrzycy dostępne są dane pochodzące z kilku badań oceniających wpływ terapii na ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, które dowodzą korzystnego wpływu leków przeciwcukrzycowych na układ sercowo-naczyniowy u chorych na chorobę sercowo-naczyniową lub obciążonych bardzo dużym lub dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wyniki uzyskane w badaniach, w których oceniano działanie agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2, silnie sugerują, że należy zalecać

stosowanie wspomnianych leków u chorych z cukrzycą typu 2 ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową lub obciążonymi bardzo dużym lub dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, niezależnie od tego, czy dotąd nie otrzymywali oni leczenia w ogóle, czy też podawano im metforminę.

Korzyści wynikające ze stosowania agonistów receptora GLP-1 mogą wynikać ze zmniejszenia ryzyka zdarzeń związanych z miażdżycą, podczas gdy inhibitory SGLT-2 wydają się zmniejszać ryzyko zdarzeń związanych z niewydolnością serca. W badaniach większość uczestników przyjmowała metforminę zarówno przed wdrożeniem ocenianego leku, jak i w trakcie jego stosowania. Jako że metforminę podawano podobnie często w grupie interwencyjnej i w grupie placebo, prawdopodobieństwo, że jej stosowanie mogło tłumaczyć korzystny wpływ nowych leków jest małe. W związku z powyższym wybór leku mającego zmniejszyć ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2 należy uzależniać od współwystępowania choroby sercowo-naczyniowej i oszacowanego ryzyka sercowo-naczyniowego. Zalecenia dotyczące stosowania leków hipoglikemizujących u chorych na cukrzycę przedstawiono w Tab. 2., natomiast zalecenia dotyczące leczenia chorych na cukrzycę w celu zmniejszenia ryzyka niewydolności serca przedstawiono w Tab. 3.

Tab. 2. Zalecenia dotyczące stosowania leków hipoglikemizujących u chorych na cukrzycę.

Zalecenie	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
agonisty receptora GLP-1		
Liraglutyd, semaglutyd lub dulaglutyd zaleca się u chorych na cukrzycę typu 2 ze współwystępującą CVD lub obciążonych dużym/bardzo dużym ryzykiem CV w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń CV	I	A
Liraglutyd zaleca się u chorych na cukrzycę typu 2 ze współwystępującą CVD lub obciążonych dużym/bardzo dużym ryzykiem CV w celu zmniejszenia ryzyka zgonu	I	B
inhibitory SGLT-2		
Empagliflozynę, kanagliflozynę lub dapagliflozynę zaleca się u chorych na cukrzycę typu 2 ze współwystępującą CVD lub obciążonych dużym/bardzo dużym ryzykiem CV w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń CV	I	A
Empagliflozynę zaleca się u chorych na cukrzycę typu 2 ze współwystępującą CVD w celu zmniejszenia ryzyka zgonu	I	B
Biguanidy		
Należy rozważyć stosowanie metforminy u chorych na cukrzycę typu 2 z nadwagą, u których nie występuje CVD lub którzy są obciążeni umiarkowanym ryzykiem CV	IIa	C
Insulina		
Kontrolę glikemii za pomocą insulinoterapii należy rozważyć u chorych z ACS z istotną hiperglikemią (>10 mmol/l lub >180 mg/dl), dostosowując docelowe wartości glikemii do chorób towarzyszących	IIa	C
Tiazolidynediony		
Nie zaleca się tiazolidynedionów u chorych z HF	III	A

Inhibitory DPP-4		
Nie zaleca się saksagliptyny u chorych na cukrzycę typu 2 obciążonych dużym ryzykiem HF	III	B

ACS – ostre zespoły wieńcowe; CV – sercowo-naczyniowy; CVD – choroba sercowo-naczyniowa; DM – cukrzyca; DPP-4 – dipeptydylopeptydaza-4; GLP-1 – peptyd glukagonopodobny-1; HF – niewydolność serca; SGLT-2 – kotransporter-sodowo-glukozowy 2; T2DM – cukrzyca typu 2.

Tab. 3. Zalecenia dotyczące leczenia chorych na cukrzycę w celu zmniejszenia ryzyka niewydolności serca.

Zalecenie	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
Inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, kanagliflozyna oraz dapagliflozyna) wiążą się z mniejszym ryzykiem hospitalizacji z powodu HF u chorych na cukrzycę i zaleca się ich stosowanie	I	A
Metforminę należy rozważyć w leczeniu cukrzycy u chorych z HF, jeżeli eGFR jest stabilna i wynosi >30 ml/min/1,73m ²	IIa	C
Agonisty receptora GLP-1 (liksysenatyd, liraglutyd, semaglutyd, eksenatyd oraz dulaglutyd) wykazują neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu HF, a ich stosowanie można rozważyć w leczeniu cukrzycy u chorych z HF	IIb	A
Inhibitory DPP-4 (sitagliptyna i linagliptyna) wykazują neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu HF i ich stosowanie można rozważyć w leczeniu cukrzycy i chorych z HF	IIb	B
Stosowanie insuliny można rozważyć u chorych z zaawansowaną skurczową HFrEF	IIb	C
Tiazolidynediony (pioglitazon i rozyglitazon) wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia HF u chorych obciążonych ryzykiem HF (lub z wcześniej rozpoznaną HF)	III	A
Inhibitor DPP-4 (saksagliptyna) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hospitalizacji z powodu HF i nie zaleca się tego leku w leczeniu cukrzycy u chorych obciążonych ryzykiem HF (lub z wcześniej rozpoznaną HF)	III	B

ACS – ostre zespoły wieńcowe; CV – sercowo-naczyniowy; CVD – choroba sercowo-naczyniowa; DM – cukrzyca; DPP-4 – dipeptydylopeptydaza-4; GLP-1 – peptyd glukagonopodobny-1; HF – niewydolność serca; SGLT-2 – kotransporter-sodowo-glukozowy 2; T2DM – cukrzyca typu 2.

Postępowanie w cukrzycy z przewlekłą chorobą nerek stanowi poważny problem zdrowotny i wiąże się z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, dlatego wymaga wdrożenia odpowiedniego postępowania. Przewlekłą chorobę nerek definiuje się jako zmniejszenie eGFR <60 ml/min/1,73 m² i/lub utrzymywanie się białkomoczu (wskaźnik albumina/kreatyna >3 mg/mmol) >3 mg/mmol ≥ 90 dni. Monitorowanie cukrzycy powinno obejmować ocenę czynności nerek za pomocą badań krwi i moczu, by określić eGFR oraz wskaźnik albumina/kreatynina (I klasa zaleceń, poziom A). Spadek eGFR sprawia, że kontrola glikemii staje się większym wyzwaniem oraz zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leków, takich jak hipoglikemia. Zmniejszenie glikemii może zmniejszać ryzyko progresji nefropatii, lecz w cukrzycowej chorobie nerek jest trudniejsze, ponieważ spadek eGFR ogranicza możliwość stosowania kilku doustnych leków przeciwcukrzycowych. Akumulacja wydzielanych

w nerkach pochodnych sulfonilomocznika może zwiększać ryzyko hipoglikemii. W miarę pogarszania się czynności nerek zastąpienie leków doustnych insuliną może pomóc w uzyskaniu lepszej kontroli glikemii, szczególnie wśród chorych bliskich konieczności wdrożenia terapii nerkozastępczej. Agoniści receptora GLP-1 – liraglutyd, **dulaglutyd** oraz semaglutyd – mogą być podawane nawet przy eGFR >15 ml/min/1,73 m².

2.8.5 Wytyczne WHO 2018

Światowa Organizacja Zdrowia w 2018 opracowała zalecenia dotyczące doustnych leków hipoglikemizujących w leczeniu drugiego i trzeciego rzutu w cukrzycy typu 2, insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których insulina jest wskazana, oraz insuliny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1. W związku z powyższym, agonisty GLP-1 nie były przedmiotem wytycznych.

Wytyczne zostały przygotowane zgodnie ze skalą GRADE. Wskazania:

- Należy podawać sulfonilomocznik pacjentom z cukrzycą typu 2, u których nie udaje się uzyskać kontroli glikemii za pomocą samej metforminy lub u których występują przeciwwskazania do stosowania metforminy (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów).
- Należy unikać stosowania glibenklamidu u pacjentów w wieku 60 lat i starszych. U pacjentów, dla których hipoglikemia stanowi zagrożenie (osoby narażone na upadki, osoby z upośledzoną świadomością hipoglikemii, osoby mieszkające samotnie, osoby prowadzące pojazdy lub obsługujące maszyny w ramach wykonywanej pracy), preferowany jest sulfonilomocznik (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów).
- Sulfonilomocznik został zalecony jako lek drugiego rzutu w WHO PEN2013. Sulfonilomoczniki są stosowane od 60 lat i nadal są stosowane na całym świecie (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów).
- Należy wprowadzić leczenie insuliną ludzką u chorych na cukrzycę typu 2, u których nie uzyskano kontroli glikemii za pomocą metforminy i/lub sulfonilomocznika. Jeśli insulina nie jest odpowiednia, można dodać inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2 lub Tiazolidinediony (TZD, ang. *Thiazolidinedione*). Leczenie insuliną może być nieodpowiednie, gdy okoliczności utrudniają jej stosowanie. Należy rozważyć zastosowanie długo działających analogów insuliny w celu kontroli stężenia glukozy we krwi u dorosłych chorych na cukrzycę typu 1 lub typu 2, u których często występuje ciężka hipoglikemia po podaniu insuliny ludzkiej (silne zalecenie, dowody bardzo niskiej jakości).
- Metformina w leczeniu pierwszego rzutu, sulfonilomocznik w leczeniu drugiego rzutu i insulina w leczeniu trzeciego rzutu zostały zalecone w WHO PEN2013. Wykazano, że można ją wdrożyć w podstawowej opiece zdrowotnej ze skierowaniami na wyższe poziomy opieki zdrowotnej w celu wprowadzenia insuliny i okresowej oceny specjalistycznej (silne zalecenie, dowody umiarkowanej jakości).
- WHO podkreśla, że pacjenci powinni otrzymać wsparcie w zakresie inicjacji insuliny oraz zwrócić uwagę, że stosowanie insuliny wymaga większego monitorowania i większej liczby wizyt pacjenta. Niemniej jednak jest to proste podejście,

wykorzystujące dobrze znane leki, które są powszechnie dostępne i obecnie bardziej przystępne niż nowe metody leczenia o podobnej skuteczności.

2.8.6 Wytyczne IDF 2017

Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna w 2017 zarekomendowała szereg rozwiązań w postępowaniu u chorych na cukrzycę. Celem dokumentu było przedstawienie zaleceń opartych na wytycznych dla lekarzy zajmujących się opieką nad osobami z cukrzycą typu 2. Wytycznych poszukiwano w bazach Medline, Embase, SciELO, National Guideline Clearinghouse. Ostatecznie wybrano dwanaście wytycznych (NICE 2016, CDA 2016, ACP 2017, ADA 2017, AACE 2017, Claudio 2016, SBD 2015, Aschner 2016, RACGP 2016, MOH 2015, Weng 2016, KDS 2015).

Przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego u osób z cukrzycą typu 2 zalecane jest wprowadzenie metforminy jako leku pierwszego wyboru. Stopniowe zwiększanie dawki od 500 do 2000 mg na dobę, podawanie z posiłkami lub po posiłkach i stosowanie preparatów o przedłużonym uwalnianiu (XR, ang. *extended release*) może zwiększyć tolerancję. Dawkę metforminy należy zmniejszyć do 1000 mg na dobę, gdy czynność nerek jest w stadium podwyższonego ryzyka chorobowego lub wyższym (np. chroniczne choroby nerek).

Istnieją rozbieżności co do tego, czym najlepiej zastąpić metforminę w przypadku jej nietolerancji lub gdy jest przeciwwskazana. Niektóre z wytycznych podają, że można stosować każdy lek obniżający poziom glukozy (GLD, ang. *Glucose-lowering drug*) z zatwierdzonym wskazaniem do monoterapii, a wybór zależy od profilu leku (skuteczność, bezpieczeństwo i lokalna efektywność kosztowa) oraz preferencji pacjenta (przestrzeganie zaleceń, jakość życia i przystępność cenowa). Może to być kłopotliwe na poziomie podstawowej opieki zdrowotnej, biorąc pod uwagę ograniczony czas na podjęcie decyzji, dlatego niektóre wytyczne określają najlepsze opcje. Sulfonilomocznik, inhibitor alfa-glukozydazy lub inhibitor DPP4 są opcją pierwszego wyboru, ale wytyczne AACE 2017 podają, że najważniejsza jest utrata masy ciała i dlatego to antagoniści GLP-1 lub inhibitory SGLT-2 powinny być pierwszymi opcjami. Należy wziąć pod uwagę działania niepożądane, zwłaszcza hipoglikemię w przypadku sulfonilomocznika, dlatego nie zaleca się stosowania glibenklamidu/gliburydu, ponieważ wiąże się on z największym ryzykiem hipoglikemii. Rozpoczynając leczenie sulfonilomocznikiem, pacjent musi nauczyć się, jak zapobiegać, rozpoznawać i leczyć hipoglikemię.

Przy zastosowaniu wstępnej terapii skojarzonej należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od połączenia metforminy i innego GLD, ponieważ wyjściowa wartość HbA1c wynosi od 1% do 2% punktów powyżej wartości docelowej. Próg wyjściowej wartości HbA1c, od którego należy rozpocząć początkową terapię skojarzoną, waha się od 7,5% do 9% (58-75 mmol/mol). Mechanizm działania drugiego leku powinien być komplementarny do metforminy i nie powinny występować niedopuszczalne dodatkowe działania niepożądane. Z tego względu preferowanym rozwiązaniem może być połączenie z sulfonilomocznikiem (z wyjątkiem glibenklamidu/gliburydu), inhibitorem DPP4 lub inhibitorem SGLT-2.

W wypadku rozpoczęcia insulinoterapii zaleca się stosowanie samej insuliny lub w połączeniu z innymi GLD, gdy osoby z cukrzycą typu 2 są niestabilne, mają objawy i oznaki ostrej dekomensacji, w tym odwodnienie, ostrą utratę masy ciała, ostrą chorobę, bardzo duże stężenie glukozy i obecność ketonów. Preferowana powinna być insulina bazalna, która może być podawana czasowo.

Gdy monoterapia metforminą (lub jej zamiennikiem) nie jest wystarczająco skuteczna, aby osiągnąć docelowy poziom HbA1c, lub gdy nie powiedzie się po jej zakończeniu, wszystkie wytyczne zalecają zastosowanie drugiego GLD. Rozważania dotyczące wyboru drugiego leku są takie same jak w przypadku początkowego połączenia. Dlatego najlepszym wyborem jako uzupełnienie metforminy są sulfonilomoczniki (z wyjątkiem glibenklamidu/gliburydu), inhibitory DPP4 lub inhibitory SGLT-2. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego mogą być nasilone w przypadku połączenia inhibitora alfa-glukozydazy z metforminą, ale mniej nasilone w przypadku połączenia z metforminą XR. Można również rozważyć zastosowanie agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu 1, jeśli istnieje obawa, że tempo utraty masy ciała jest niewystarczające. Pacjent nie powinien pozostawać dłużej niż 3 do 6 miesięcy z HbA1c powyżej wartości docelowej przed dodaniem drugiego leku z grupy GLD.

Wiele wytycznych uznaje insulinę bazalną za najlepszą opcję, gdy oczekiwany poziom HbA1c nie został osiągnięty lub został utracony przy zastosowaniu dwóch doustnych GLD. Niektórzy jednak rozważają agonistę receptora GLP1 jako alternatywę dla insuliny, zwłaszcza jeśli pacjent jest nadal otyły i stabilny klinicznie. Po dodaniu agonisty GLP1 należy odstawić inhibitor DPP4 (oba wykorzystują ten sam mechanizm działania). Niektóre wytyczne sugerują, że terapia potrójna z trzema doustnymi GLD może być alternatywą przed rozpoczęciem terapii iniekcyjnej. Terapia potrójna może być użytecznym połączeniem dla osób, które nie straciły wystarczającej masy ciała. Unikanie wstrzyknięć nie powinno być powodem do opóźnienia podawania insuliny.

2.8.7 Rekomendacje ACP 2017 i 2018

Rekomendacje Amerykańskiego Kolegium Lekarzy podane są w skali GRADE. Zalecane jest, aby lekarze klinicyści spersonalizowali cele kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 na podstawie dyskusji na temat korzyści i szkód farmakoterapii, preferencji pacjentów, ich ogólnego stanu zdrowia i oczekiwanej długości życia, obciążeń związanych z leczeniem oraz kosztów opieki. Podkreślane jest także, że klinicyści powinni dążyć do osiągnięcia poziomu HbA1c pomiędzy 7% a 8% u większości pacjentów z cukrzycą typu 2. Powinni również rozważyć ograniczenie leczenia farmakologicznego u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy osiągają poziom HbA1c poniżej 6,5%. Lekarze klinicyści powinni leczyć pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu zminimalizowania objawów związanych z hiperglikemią i unikać ustalania docelowego poziomu HbA1c u pacjentów, u których oczekiwana długość życia jest krótsza niż 10 lat ze względu na zaawansowany wiek (80 lat lub więcej), pobyt w domu opieki lub przewlekłe schorzenia (takie jak demencja, rak, schyłkowa niewydolność nerek, ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc lub zastoinowa niewydolność serca), ponieważ szkody przewyższają korzyści w tej populacji.

Ostatnie dane sugerują, że nowsze leki zmniejszają zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 należących do grupy wysokiego ryzyka. Niektórzy przewidują, że decyzje dotyczące leczenia będą w końcu w większym stopniu oparte na ryzyku sercowo-naczyniowym niż na osiąganiu określonych docelowych wartości HbA1c, analogicznie do ostatnich zmian w postępowaniu z lipidami.

W badaniach nie wykazano w sposób spójny, że intensywna kontrola glikemii do poziomu HbA1c poniżej 7% zmniejsza liczbę klinicznych zdarzeń mikronaczyniowych, takich jak utrata lub upośledzenie wzroku, schyłkowa niewydolność nerek lub bolesna neuropatia, lub

zmniejsza liczbę zdarzeń makronaczyniowych i zgonów. Jedno z badań dotyczących stosowania metforminy u dorosłych z nadwagą wykazało zmniejszenie liczby zgonów spowodowanych wszystkimi przyczynami oraz zgonów związanych z cukrzycą przez co najmniej 10 lat.

Wszystkie oceniane wytyczne zalecają spersonalizowanie celów HbA1c dla poszczególnych pacjentów. Korzyści i szkody wynikające z bardziej lub mniej intensywnej kontroli glikemii mogą być u wielu osób dokładnie wyważone i różnić się w zależności od przewidywanego czasu trwania leczenia, chorób współistniejących, czynników ryzyka hipoglikemii i wyboru leku. Wybór docelowej wartości glikemii zależy również od uwzględnienia innych zmiennych, takich jak ryzyko hipoglikemii, przyrostu masy ciała i innych działań niepożądanych związanych z lekami, a także od wieku pacjenta, oczekiwanej długości życia, innych chorób przewlekłych, upośledzenia funkcji funkcjonalnych i poznawczych, ryzyka upadku, zdolności do przestrzegania zasad leczenia oraz obciążenia i kosztów związanych z lekami.

Zalecany zakres HbA1c powinien oscylować pomiędzy 7% a 8%. Wszelkie korzyści wynikające z bardziej intensywnej kontroli glikemii prawdopodobnie wymagają długiego czasu, aby się ujawnić. Dlatego też bardziej rygorystyczne cele mogą być odpowiednie dla pacjentów, którzy mają długą oczekiwaną długość życia (>15 lat) i są zainteresowani bardziej intensywną kontrolą glikemii za pomocą leczenia farmakologicznego, pomimo ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym, ale nie tylko, hipoglikemii, obciążenia pacjenta i kosztów farmakoterapii. Lekarze powinni doradzać pacjentom i podkreślać znaczenie interwencji dotyczących stylu życia, w tym ćwiczeń fizycznych, zmiany diety i zmniejszenia masy ciała, w celu osiągnięcia dobrej kontroli glikemii. Zaprzestanie palenia tytoniu, odpowiednia kontrola ciśnienia tętniczego oraz kontrola stężenia lipidów są również wskazane u pacjentów z cukrzycą typu 2 i u wielu z nich mogą mieć pierwszeństwo przed osiągnięciem kontroli glikemii, zwłaszcza w celu zapobiegania powikłaniom makronaczyniowym. ACP sugeruje, że wszelkie mierniki efektywności (opracowane w celu oceny jakości opieki) nie powinny mieć docelowego poziomu HbA1c poniżej 8% dla żadnej populacji pacjentów i nie powinny mieć żadnych docelowych poziomów HbA1c dla starszych dorosłych (np. w wieku ≥ 80 lat) lub młodszych osób o ograniczonej długości życia z powodu poważnych schorzeń współistniejących [ACP 2018].

ACP zaleca, aby lekarze stosowali metforminę u pacjentów z cukrzycą typu 2, gdy konieczna jest terapia farmakologiczna w celu poprawy kontroli glikemii (silna rekomendacja; dowody umiarkowanej jakości). Zaleca także, aby klinicyści rozważyli dodanie do metforminy sulfonylomocznika, tiazolidynedionu, inhibitora SGLT-2 lub inhibitora DPP-4 w celu poprawy kontroli glikemii, gdy rozważana jest druga terapia doustna, po omówieniu korzyści, działań niepożądanych i kosztów (słaba rekomendacja; dowody umiarkowanej jakości). W przeglądzie oceniano bezpośrednie porównania doustnej monoterapii metforminą, tiazolidynedionami, sulfonylomocznikiem, inhibitorami DPP-4 i inhibitorami SGLT-2, porównania monoterapii metforminą z leczeniem skojarzonym opartym na metforminie, oraz porównania połączeń opartych na metforminie, w których drugim lekiem był jeden z opisanych wcześniej monoterapii.

Zgodnie z dowodami wysokiej jakości, metformina jest skuteczna w obniżaniu glikemii, wiąże się z utratą masy ciała i mniejszą liczbą epizodów hipoglikemii oraz jest tańsza niż większość innych środków farmakologicznych. Metformina może mieć przewagę nad monoterapią sulfonylomocznikiem pod względem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Dlatego, o ile nie ma przeciwwskazań, metformina jest lekiem pierwszego wyboru u pacjentów z cukrzycą typu 2, oprócz modyfikacji stylu życia. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów ze zmniejszoną perfuzją tkankową lub niestabilnością hemodynamiczną, zaawansowaną chorobą wątroby, nadużywających alkoholu, z ostrą niestabilną zastoinową niewydolnością serca lub w jakimkolwiek stanie, który może prowadzić do kwasicy mleczanowej.

Zgodnie z dowodami umiarkowanej jakości, inhibitory SGLT-2 są preferowane w stosunku do sulfonilomoczników jako uzupełnienie terapii metforminą pod względem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, HbA1c, masy ciała, skurczowego ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca oraz są preferowane w stosunku do inhibitorów DPP-4 jako uzupełnienie terapii metforminą pod względem masy ciała i skurczowego ciśnienia tętniczego. Jako uzupełnienie terapii metforminą inhibitory DPP-4 są preferowane w stosunku do sulfonilomoczników pod względem długoterminowej śmiertelności z wszystkich przyczyn, długoterminowej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zachorowalności na choroby sercowo-naczyniowe, w stosunku do pioglitazonu pod względem krótkoterminowej zachorowalności na choroby sercowo-naczyniowe oraz w stosunku do sulfonilomoczników lub tiazolidinedionów pod względem masy ciała. Doustna terapia farmakologiczna metforminą (o ile nie ma przeciwwskazań) jest skuteczną strategią postępowania. Jest ona tańsza i skuteczniejsza niż większość innych leków farmakologicznych, wiąże się z mniejszą liczbą działań niepożądanych i nie powoduje przyrostu masy ciała. Dodanie drugiego leku do metforminy może przynieść dodatkowe korzyści, jednak zwiększone koszty nie zawsze są uzasadnione dodatkowymi korzyściami, zwłaszcza w przypadku droższych, nowszych leków [ACP 2017].

W wytycznych z 2018 roku podkreślone jest, że kilka nowszych klas leków wiąże się z mniejszym ryzykiem hipoglikemii oraz ogranicza zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 z grupy wysokiego ryzyka. Rygorystyczne wartości HbA1c wiążą się z hipoglikemią w przypadku stosowania leków hipoglikemizujących. Metformina sama lub w połączeniu z inhibitorami SGLT-2, agonistami GLP-1 lub pioglitazonem jest skuteczna w osiąganiu HbA1c <6,5% bez istotnej hipoglikemii. Kontrola glikemii i uszkodzenia narządowe związane z hiperglikemią to proces ciągły, a zmniejszanie dawek leków jest niewłaściwą odpowiedzią na hipoglikemię spowodowaną nieodpowiednimi grupami leków.

2.8.8 Podsumowanie wytycznych

W powyższych wytycznych nie wskazano miejsca poszczególnych leków z grupy GLP-1 w procesie terapeutycznym osób dorosłych z cukrzycą typu 2. Warto również zwrócić uwagę, że część wytycznych zostało opublikowanych przed ukazaniem się wyników badań dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2, nie obejmują więc najnowszych danych klinicznych.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi dotyczącymi leczenia cukrzycy typu 2, należy przede wszystkim kłaść nacisk na edukację pacjenta, odpowiednią dietę oraz prowadzenie zdrowego trybu życia. Leczenie farmakologiczne opiera w pierwszej kolejności na metforminie, a w dalszych etapach na dodaniu pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, SGLT-2, czy agonistów GLP-1. Kolejnym etapem leczenia najczęściej jest insulinoterapia.

U pacjentów z miażdżycą, skurczową niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w pierwszej kolejności należy stosować leki o ustalonym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową – inhibitory SGLT-2 lub agonistów GLP-1.

Jak podają wytyczne ADA, w oparciu o wyniki badania REWIND, dulaglutyd zmniejsza ryzyko zawału mięśnia sercowego niezakończonych zgonem (ang. *non-fatal MI*), udaru mózgu niezakończonych zgonem i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u dorosłych z cukrzycą typu 2 z lub bez stwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej. Zgodnie z wytycznymi ESC i EASD, sugerowane jest stosowanie agonistów GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2 u chorych z cukrzycą typu 2 ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową lub obciążonymi bardzo dużym lub dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, niezależnie od tego, czy dotąd nie otrzymywali oni leczenia w ogóle, czy też podawano im metforminę. Korzyści wynikające ze stosowania agonistów GLP-1 wynikają najpewniej ze zmniejszenia ryzyka zdarzeń związanych z miażdżycą, podczas gdy inhibitory SGLT-2 wydają się zmniejszać ryzyko zdarzeń związanych z niewydolnością serca. Wybór leku mającego zmniejszyć ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2 należy uzależniać od współwystępowania choroby sercowo-naczyniowej i oszacowanego ryzyka sercowo-naczyniowego.

3 Schemat PICOS

3.1 Określenie liczebności populacji docelowej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.2 Interwencja

Rozważaną interwencją jest dulaglutyd wskazany w leczeniu osób dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn,
 - ≥ 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu.

Decyzję Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu Trulicity wskazanego do stosowania u dorosłych typu 2 w celu poprawienia kontroli glikemii w monoterapii – gdy sama dieta i wysiłek fizyczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii u pacjentów, u których z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań stosowanie metforminy uważa się za niewłaściwe oraz w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy wydano w dniu 21 listopada 2014 r., a ostatnie przedłużenie pozwolenia nastąpiło 23 sierpnia 2019 r.

Trulicity w leczeniu cukrzycy typu 2 został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) we wrześniu 2014 r.

3.2.1 Charakterystyka interwencji

W Tab. 5. przedstawiono szczegółowe dane dotyczące Trulicity. Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) [ChPL Trulicity].

Tab. 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Trulicity, wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony 0,75 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, kod GTIN: 05909991219161 1,5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, kod GTIN: 05909991219185 3 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, kod GTIN: 08594012697638 4,5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, kod GTIN 05909991219208
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, leki obniżające stężenie glukozy we krwi, z wyłączeniem insuliny, Kod ATC: A10BJ05
Substancja czynna	dulaglutyd
Wnioskowane wskazanie	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 niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.
Dawkowanie	• W monoterapii - zalecana dawka wynosi 0,75 mg raz w tygodniu • W leczeniu uzupełniającym - zalecana dawka wynosi 1,5 mg raz w tygodniu • U osób szczególnie wrażliwych można rozważyć dawkę początkową wynoszącą 0,75 mg raz w tygodniu W celu dodatkowej kontroli glikemii: • Dawkę 1,5 mg można zwiększyć po co najmniej 4 tygodniach do 3 mg raz w tygodniu • Dawkę 3 mg można zwiększyć po co najmniej 4 tygodniach o 4,5 mg raz w tygodniu. Maksymalna dawka wynosi 4,5 mg raz w tygodniu W przypadku dodania produktu leczniczego Trulicity do aktualnie stosowanego schematu leczenia metforminą i (lub) pioglitazonem, metforminą i (lub) pioglitazon można nadal podawać w tej samej dawce. W przypadku dodania produktu leczniczego Trulicity do aktualnie stosowanego schematu leczenia metforminą i (lub) inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2), metforminą i (lub) inhibitorem SGLT-2 można nadal podawać w tej samej dawce. W przypadku dodania produktu leczniczego do aktualnie stosowanego schematu leczenia pochodną sulfonilomocznika lub insuliną, można rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.
Droga podania	Podanie podskórne

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Dulaglutyd jest długo działającym agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1). Częśćeczka składa się z 2 identycznych łańcuchów połączonych wiązaniem dwusiarczkowym, a każdy z nich zawiera zmodyfikowaną sekwencję analogu ludzkiego glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1) połączoną wiązaniem kowalencyjnym ze zmodyfikowanym fragmentem ciężkiego łańcucha (Fc) ludzkiej immunoglobuliny G4 (IgG4) poprzez łącznik peptydowy. Część dulaglutylu będąca analogiem GLP-1 ma strukturę w około 90% homologiczną do naturalnie występującego ludzkiego GLP-1 (7-37). Ze względu na rozkład częściczki przez DPP-4 i klirens nerkowy, okres półtrwania naturalnego GLP-1 wynosi 1,5-2 minuty. W przeciwieństwie do naturalnego GLP-1, dulaglutyd jest odporny na rozkład przez DPP-4. Jego częściczka jest duża, co powoduje, że związek jest wolniej wchłaniany, a wartość klirensu nerkowego mniejsza. Dzięki tym cechom uzyskano preparat rozpuszczalny i wydłużono okres półtrwania do 4,7 dnia, a produkt może być podawany we wstrzyknięciach podskórnych raz w tygodniu. Poza tym częściczkę dulaglutylu skonstruowano tak, by uniemożliwić reakcję immunologiczną zależną od receptora Fcγ i zmniejszyć immunogeny potencjał produktu. Dulaglutyd wykazuje kilka hipoglikemizujących działań GLP-1. W przypadku zwiększonego stężenia glukozy dulaglutyd powoduje zwiększenie ilości wewnątrzkomórkowego cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP) w komórkach beta trzustki, co prowadzi do uwolnienia insuliny. Dulaglutyd hamuje wydzielanie glukagonu, którego stężenie jest nadmiernie wysokie u pacjentów z cukrzycą typu 2. Niższe stężenie glukagonu przyczynia się do zmniejszenia produkcji glukozy w wątrobie. Dulaglutyd hamuje także tempo opróżniania żołądka.
--	---

BMI – Wskaźnik masy ciała; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; GLP-1 – glukagonopodobny peptyd 1; SGLT-2 – ko-transporter sodowo-glukozowy-2.

Opracowano na podstawie ChPL Trulicity.

3.2.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 6. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	21.11.2014 r., Decyzja Komisji Europejskiej
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Trulicity jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń • w monoterapii, gdy stosowanie metforminy uważa się za niewłaściwe z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań, • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Opracowano na podstawie ChPL Trulicity

3.2.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą (sodu cytrynian, kwas cytrynowy, mannitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań) [ChPL Trulicity].

3.2.1.3 Przedawkowanie

Do skutków przedawkowania dulaglutyny obserwowanych w badaniach klinicznych należały zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego i hipoglikemia. W razie przedawkowania należy zastosować odpowiednie leczenie wspomagające, zależnie od klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych występujących u pacjenta [ChPL Trulicity].

3.2.1.4 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [ChPL Trulicity].

3.2.1.5 Działania niepożądane

3.2.1.5.1 Ciężkie działania niepożądane:

Rzadko: mogą wystąpić nie więcej niż u 1 na 1000 osób:

- Ciężkie reakcje alergiczne (reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy). Pacjent powinien niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią u niego objawy takie jak wysypka, świąd i gwałtowny obrzęk tkanek szyi, twarzy, jamy ustnej lub gardła, pokrzywka i trudności z oddychaniem.
- Zapalenie trzustki (ostre zapalenie trzustki), którego objawem jest silny, uporczywy ból brzucha promieniujący do pleców. W przypadku wystąpienia takich objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

Częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych:

- niedrożność jelit - ciężka postać zaparcia z takimi dodatkowymi objawami, jak ból brzucha, wzdęcia lub wymioty. W przypadku wystąpienia takich objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

3.2.1.5.2 Inne działania niepożądane

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób:

- mdłości (nudności) - zwykle z czasem ustępują;
- wymioty - zwykle z czasem ustępują;
- biegunka - zwykle z czasem ustępuje;
- ból brzucha.

Te działania niepożądane zwykle nie są ciężkie. Występują najczęściej po rozpoczęciu stosowania dulaglutynu po raz pierwszy, ale u większości pacjentów z czasem ustępują:

- Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia) występuje bardzo często, gdy dulaglutyd stosowany jest z lekami zawierającymi metforminę, pochodną sulfonilomocznika i (lub) insulinę. U osób przyjmujących pochodne sulfonilomocznika lub insulinę może być konieczne zmniejszenie dawek tych leków podczas stosowania dulaglutynu.
- Do objawów małego stężenia glukozy we krwi można zaliczyć ból głowy, senność, osłabienie, zawroty głowy, uczucie głodu, splątanie, rozdrażnienie, przyspieszenie akcji serca i poty. Lekarz powinien poinformować pacjenta, jak należy postępować w przypadku małego stężenia cukru we krwi.

Często: nie więcej niż u 1 na 10 osób:

- Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia) występuje często, gdy dulaglutyd stosowany jest w monoterapii, jednocześnie z metforminą i z pioglitazonem lub z inhibitorem SGLT-2 z metforminą lub bez metforminy,
- osłabienie uczucia głodu (zmniejszenie apetytu),
- niestrawność,
- zaparcie,
- gazy (wzdęcia),
- wzdęcie brzucha,
- refluks lub zgaga (nazywana również refluksiem żołądkowo-przelykowym) - choroba spowodowana przedostaniem się kwasu żołądkowego z żołądka przez przełyk do jamy ustnej,
- odbijanie się,
- uczucie zmęczenia,
- wzrost częstości akcji serca,
- zwolnienie tempa przewodzenia impulsów elektrycznych w sercu.

Niezbyt często: mogą wystąpić nie więcej niż u 1 na 100 osób:

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (np. wysypka lub zaczerwienienie),
- reakcja alergiczna (nadwrażliwość) (np. obrzęk, swędząca wysypka skórna (pokrzywka)),
- odwodnienie, często związane z wystąpieniem nudności, wymiotów i (lub) biegunki,
- kamienie żółciowe,
- zapalenie pęcherzyka żółciowego.

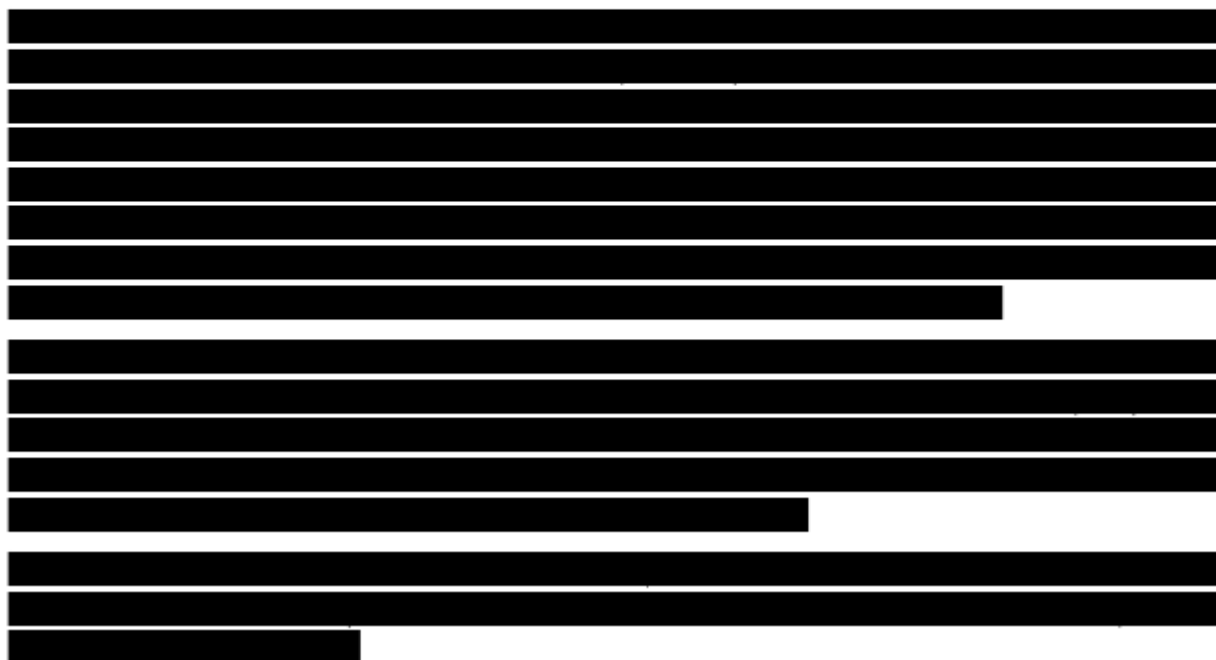
3.2.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce produkt Trulicity jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn,
 - ≥ 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu.

3.2.2.1 Warunki refundacji dla dulaglutyny

Zgodnie z zapisami art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny stosowany w tym samym wskazaniu lub o tym samym przeznaczeniu lub o podobnej skuteczności do leków, które są refundowane w istniejącej grupie limitowej [Ustawa refundacyjna 2011].



[illegible]

3.2.2.2 Opis schematu podziału ryzyka (RSS)

[illegible]

3.2.2.3 Wczesniejsze oceny przez AOTMiT

Stanowisko i rekomendację AOTMiT dotyczącą finansowania analizowanego produktu leczniczego przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące terapii preparatem Trulicity.

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2017 z dnia 11 września 2017 roku; Rekomendacja nr 54/2017 z dnia 19	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Trulicity, dulaglutidum, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, w ramach	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Trulicity, dulaglutidum, w ramach kategorii dostępności: w aptece na receptę, we wskazaniu określonym stanem klinicznym: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
września 2017 r. Prezesa AOTMiT	nowej grupy limitowej wspólnie z innymi analogami GLP-1, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową. Uzasadnienie: Dulaglutyd należy do analogów GLP-1 stanowiących grupę leków hipoglikemicznych stosowanych w leczeniu uzupełniającym cukrzycy u pacjentów, u których nie osiągnięto docelowych wartości HbA1c i właściwej kontroli glikemii, przy pomocy leków pierwszorazowych. Dostępne dane kliniczne pochodzące z umiarkowanej jakości badania AWARD-2 wskazują, że stosowanie dulaglutynu w porównaniu do insuliny glargine skutkuje istotną statystycznie różnicą (po 52 tyg. obserwacji) na korzyść dulaglutynu w zakresie parametrów dotyczących jakości życia, zmiany wartości HbA1c (dla okresów obserwacji 52 tyg. i 78 tyg.), zmiany masy ciała względem wartości wyjściowej. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie dulaglutynu we wnioskowanej populacji jest efektywne kosztowo w odniesieniu do komparatora (insulina NPH) z ICUR na poziomie 75 tys. zł. Oszacowane na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości prawdopodobieństwo, że przy aktualnym progu opłacalności technologia wnioskowana będzie efektywna kosztowo (tj. wyniki znajdą się poniżej krzywej opłacalności kosztowej) wynosi ok. 80%.	sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m². Uzasadnienie rekomendacji: 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. W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono dwa badania randomizowane. Jedno z nich jest badaniem dowodzącym wyższości dulaglutynu (DUL) względem przyjętego, głównego komparatora - insuliny glargine (GLA), drugie dowodzi, że DUL nie jest gorszy od liraglutynu (LIR), który zastosowano jako komparator uzupełniający. W rezultacie oceny skuteczności stosowania DUL w porównaniu do GLA stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść DUL w porównaniu z GLA w zakresie badanych punktów końcowych dotyczących kontroli glikemii (zmiana wartości HbA1c względem wartości wyjściowej), masy ciała (zmiana masy ciała) i jakości życia. Należy mieć na uwadze, iż korzyści ze stosowania DUL, w porównaniu z GLA, są związane z ewentualnym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Wyniki oceny skuteczności stosowania DUL w porównaniu do LIR wskazują, że DUL nie jest gorszy niż LIR w zakresie zmiany wartości HbA1c. Należy podkreślić, że we włączonych do analizy wnioskodawcy badaniach nie oceniano wpływu wnioskowanej technologii na istotne klinicznie punkty końcowe, takie jak przeżycie oraz punkty końcowe związane z przebiegiem choroby np. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar niezakończony zgonem. Zasadnym wydaje się rozszerzenie panelu refundowanych opcji terapeutycznych o produkt leczniczy Trulicity (dulaglutyd) dla grupy chorych, obejmujących dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
		Przedmiot wniosku Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej - lek dostępny w aptece na receptę. Przewidywany poziom odpłatności dla pacjenta - ryczałt. Wnioskowano o utworzenie nowej grupy limitowej. Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

3.2.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych dla Trulicity w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla produktu Trulicity. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Australia, PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Francja, HAS (*Haute Autorité de Santé*), <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia, Zorginstituut Nederland, <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Irlandia, NCPE Ireland oraz HIQA (*National Centre for Pharmacoeconomics oraz Health Information and Quality Authority*), <http://www.ncpe.ie/> oraz <https://www.hiqa.ie/>
- Kanada, CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), <http://www.cadth.ca>
- Niemcy, IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*), <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Norwegia, The Knowledge Centre for the Health Services, <https://www.fhi.no/sys/ks/>
- Nowa Zelandia, PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*), <http://www.pharmac.health.nz>
- Szkocja, SMC (*Scottish Medicines Consortium*), <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Szwecja, SBU (*Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Service*) <http://www.sbu.se/en/>
- Walia, AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*), <http://www.awmsg.org/>
- Wielka Brytania, NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), <http://www.nice.org.uk/>

Tab. 9. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu Trulicity leczenia cukrzycy typu 2.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Francja, HAS 2020	W leczeniu nieadekwatnie kontrolowanej cukrzycy typu 2 jako uzupełnienie diety i aktywności fizycznej u dorosłych w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym wyłączenie z insulina; w skojarzeniu z metforminą, lub w skojarzeniu z metforminą i insuliną lub z metforminą i sulfonamidem	pozytywna	Dopuszczenie do refundacji wyłącznie w leczeniu nieadekwatnie kontrolowanej cukrzycy typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych u dorosłych, w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym wyłączenie z insuliny w terapii skojarzonej z metforminą, lub w terapii skojarzonej z metforminą i insuliną lub z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika. Nie zatwierdzony do refundacji jako monoterapia lub w skojarzeniu z insuliną.
Holandia, <i>Zorginstituut Nederland</i> , 2017	Refundacja leków grupowych w leczeniu cukrzycy - pierwszy wynik, Okrągły Stół Diabetologiczny	pozytywna	Minister zdrowia przyjmuje zalecenie Holenderskiego Instytutu Opieki Zdrowotnej dotyczące refundacji połączenia insuliny bazalnej i leku GLP-1 obniżającego stężenie glukozy we krwi oraz związanych z tym kryteriów refundacji. Od 1 stycznia 2017 r. leczenie będzie refundowane z pakietu podstawowego ubezpieczenia zdrowotnego. Okrągły Stół Opieki nad Chorymi na Cukrzycę, zainicjowany przez Holenderską Federację Diabetologiczną (NDF) i Instytut Opieki, umożliwił ocenę grupy leków związanych z określonymi terapiami lekami pochodzącymi od różnych producentów. Instytut Zdrowia zalecił, aby ubezpieczenie zdrowotne obejmowało tę terapię skojarzoną dla wyraźnie określonej kategorii pacjentów z cukrzycą. Dotyczy to pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy poza stosowaniem jakichkolwiek leków doustnych nie osiągnęli wartości docelowych za pomocą samej insuliny długodziałającej i mają BMI ≥ 30 kg/m ² .
Kanada, CADTH 2016	Leczenie dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 w skojarzeniu z metforminą w celu poprawy kontroli glikemii	pozytywna	CADTH (CDEC) zaleca, aby dulaglutyd był refundowany w leczeniu dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 w skojarzeniu z metforminą w celu poprawy kontroli glikemii, warunkiem jest, aby koszt planu lekowego nie przekraczał najmniej kosztownej farmakoterapii refundowanej.
Niemcy, IQWiG 2020	Dulaglutyd (cukrzyca typu 2)	pozytywna	Terapia skojarzona dla pacjentów, u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz leczenie insuliną krótko działającą (z innym lekiem obniżającym stężenie glukozy we krwi lub bez niego) nie zapewniają odpowiedniej kontroli stężenia glukozy we krwi: Dowody na istotną dodatkową

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Nowa Zelandia, PHARMAC, 2021	Leczenie dorosłych, którzy są w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań sercowych i nerkowych związanych z cukrzycą typu 2.	pozytywna	korzystać w przypadku, gdy celem leczenia jest kontrola stężenia glukozy we krwi poza normą. Pozytywna decyzja oznacza, że osoby, u których występuje wysokie ryzyko powikłań sercowych i nerkowych związanych z cukrzycą typu 2, będą miały dostęp do innych finansowanych opcji leczenia dulaglutidu, pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów dostępu (zwanych kryteriami <i>Special Authority</i>) tj. pacjent ma cukrzycę typu 2 oraz u pacjenta występuje istniejąca wcześniej choroba układu sercowo-naczyniowego lub równoważne ryzyko lub u pacjenta występuje bezwzględne 5-letnie ryzyko choroby sercowo-naczyniowej wynoszące 15% lub więcej zgodnie z zatwierdzonym kalkulatorem oceny ryzyka sercowo-naczyniowego lub u pacjenta występuje wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe w ciągu całego życia w związku z rozpoznaniem u niego cukrzycy typu 2 w dzieciństwie lub w młodości lub u pacjenta występuje cukrzycowa choroba nerek lub docelowa wartość HbA1c (wynosząca 53 mmol/mol lub mniej) nie została osiągnięta pomimo regularnego stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych, co najmniej jednego leku obniżającego stężenie glukozy we krwi (np. metforminy, witalagliptyny lub insuliny) przez co najmniej 3 miesiące lub leczenie nie będzie stosowane w skojarzeniu z finansowanym (agonistą GLP-1/inhibitorem GLPT-2).
Szkocja, SMC, 2016	Jako część potrójnej terapii u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii po zastosowaniu dwóch doustnych leków przeciwcukrzycowych, jako alternatywna opcja agonisty glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1).	pozytywna	Do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jako terapia dodatkowa w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną, gdy te, wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym, nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii. Dulaglutyd w dawce 1,5 mg raz na tydzień znacząco zmniejszał stężenie hemoglobiny glikozylowanej (HbA1c) w porównaniu z podawanym dwa razy na dobę agonistą GLP-1 oraz w porównaniu z długodziałającym analogiem insuliny bazalnej u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii po zastosowaniu dwóch doustnych leków przeciwcukrzycowych.
Walia, AWMMSG, 2019	Dulaglutyd (Trulicity®) jest zalecany jako opcja do ograniczonego stosowania w ramach NHS Wales.	pozytywna	Dulaglutyd (Trulicity®) jest zalecany jako opcja do ograniczonego stosowania w ramach NHS Wales. Dulaglutyd (Trulicity®) powinien być ograniczony do stosowania w następujących okolicznościach w ramach

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			licencjonowanego wskazania do leczenia cukrzycy typu 2 u dorosłych w celu poprawy kontroli glikemii: Po niepowodzeniu, nietolerancji lub gdy istnieją przeciwwskazania do, standardowej terapii potrójnej (metformina i dwa inne leki przeciwcukrzycowe) jako alternatywa dla insulinoterapii oraz w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, ale nie z insuliną, gdy te ostatnie, wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi, nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii, zgodnie z aktualnymi wytycznymi NICE.

AWMSG – *All Wales Medicines Strategy Group*; CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; HAS – *Haute Autorité de Santé*; IQWiG – *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*; NCPE – *National Centre for Pharmacoeconomics*; NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*; NYHA – *New York Heart Association*; PBAC – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*; PHARMAC – *Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*; SBU – *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Service*; SMC – *Scottish Medicines Consortium*.

3.3 Komparator

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, z kolei w przypadku braku technologii opcjonalnych – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiedni dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2021].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych: „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.” [AOTMiT 2016].

3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we cukrzycy typu 2 należą:

- 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich,
- 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny (Insulinum degludecum, Insulinum degludecum + Insulinum aspartum, Insulinum detemirum, Insulinum glarginum),
- 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina,
- 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika (Gliclazidum, Glimepiridum, Glipizidum),
- 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza,
- 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny (Canagliflozinum, Dapagliflozinum, Empagliflozinum).
- 252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agonisty GLP-1 (Dulaglutidum, Semaglutidum).

Inhibitory DDP-4 nie są obecnie refundowane przez płatnika publicznego, nie stanowią więc komparatora dla dulaglutyny.

Zgodnie z danymi NFZ, akarboza jest stosowana wyłącznie w skojarzeniu z metforminą lub w terapii trójkowej z sulfonilomocznikiem i metforminą, nie stanowi więc komparatora dla dulaglutyny [NFZ o zdrowiu 2019].

Insuliny bazowe to grupa preparatów stosowanych w formie iniekcji, które są wskazane we wszystkich wytycznych, jako opcja terapeutyczna stosowana po nieskuteczności stosowania leków przeciwcukrzycowych. Założono więc, że w ramach kontroli glikemii w analizie głównym komparatorem dla dulaglutyny będzie insulina bazowa bez wskazania konkretnego typu insuliny, opierając analizę na dowodach o najwyższej wiarygodności (porównania bezpośrednie).

Przedstawione wytyczne ADA, ESC i EASD 2019 i PTD, wskazują, że agonisty GLP-1 oraz inhibitory SGLT-2, zaleca się stosować u chorych z cukrzycą typu 2 ze współistniejącą chorobą

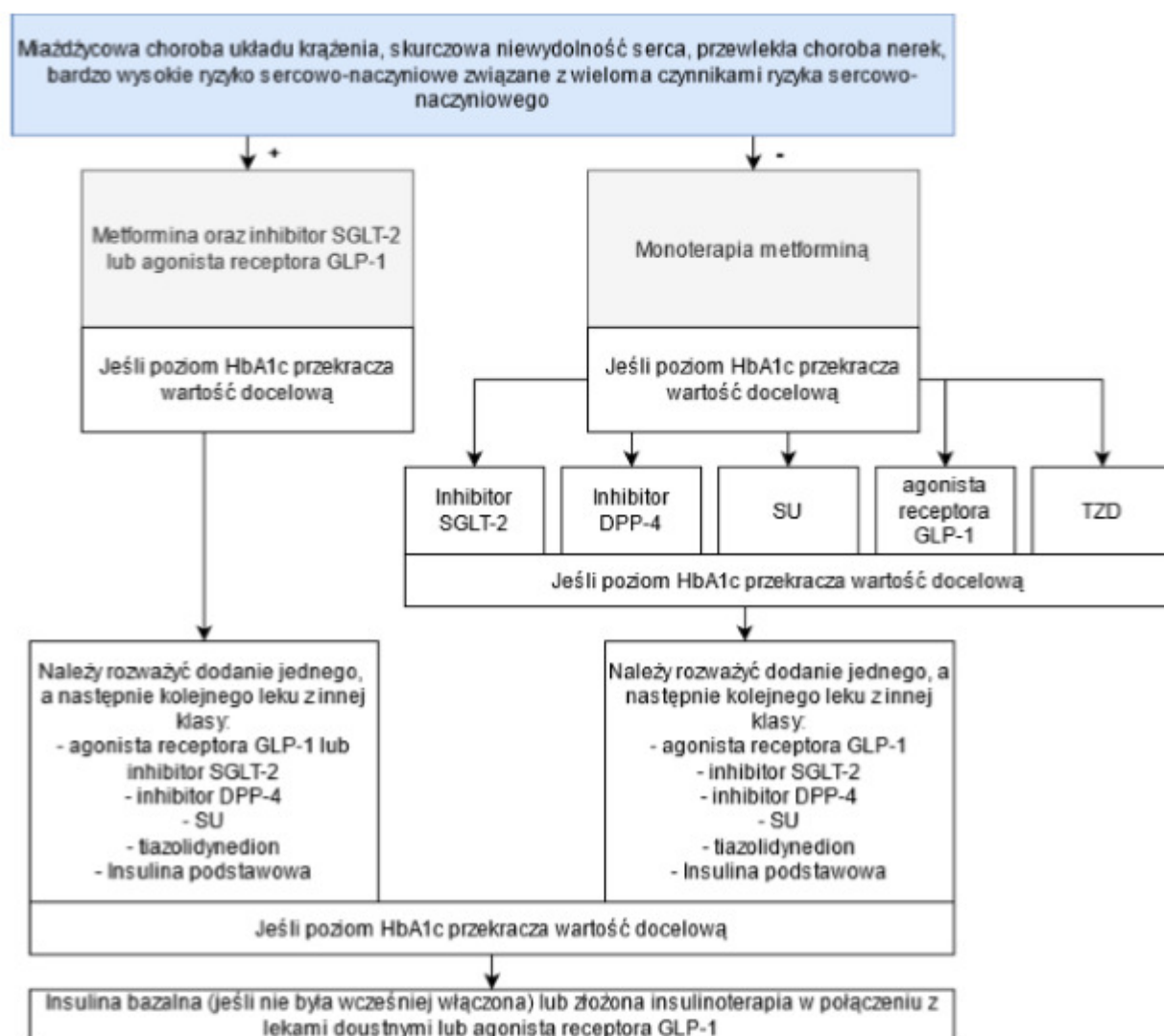
sercowo-naczyniową lub obciążonymi bardzo dużym lub dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, niezależnie od tego, czy dotąd nie otrzymywali oni leczenia w ogóle, czy też podawano im metforminę. Wybór leku mającego zmniejszyć ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2 należy uzależniać od współwystępowania choroby sercowo-naczyniowej i oszacowanego ryzyka sercowo-naczyniowego. Wnioskowana populacja obejmuje specyficzną grupę pacjentów o podwyższonym ryzyku sercowo-naczyniowym, dla których wytyczne zalecają agonistów GLP-1 oraz inhibitory SGLT-2, w związku z tym w analizie klinicznej zaplanowano przeprowadzenie przeglądu systematycznego dla wykonania dodatkowego porównania z refundowanymi inhibitorami SGLT-2 oraz semaglutydem stosowanym w iniekcji w zakresie skuteczności związanej z prewencją chorób sercowo naczyniowych.

Niemniej jednak inhibitory SGLT-2 jako leki doustne nie stanowią w praktyce komparatora dla dulaglutynu. Badania wskazują, że pacjenci wykazują obawę przed rozpoczęciem terapii stosowanych w formie iniekcji. W zależności od źródła 59-73% pacjentów wykazuje obawę przed rozpoczęciem insulinoterapii – w Polsce ok. 73% pacjentów wyraża taką obawę [Diabetologia online, Ng 2015]. Tym samym biorąc pod uwagę preferencje pacjentów zasadne wydaje się wnioskowanie o zastosowaniu terapii doustnych przed lekami stosowanymi w formie iniekcji. Oznacza to, że w praktyce pacjent po niepowodzeniu metforminy i sulfonylomocznika, czyli najczęściej stosowanych leków doustnych, w pierwszej kolejności skorzysta z inhibitora SGLT-2 jako terapii odsuwającej w czasie stosowanie iniekcji, a dopiero później w razie konieczności intensyfikacji leczenia zdecyduje się na rzadsze iniekcje w postaci analogu GLP-1 lub codzienne w przypadku zastosowania insulinoterapii.

Potwierdzenie powyższej argumentacji stanowi wnioskowane rozszerzone wskazanie refundacyjne dla leku Forxiga (zlecenie 68/2020 w BIP AOTMiT) [Forxiga 2020], tj. „Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących **co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy**, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym”. W przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia w tym przypadku pacjent będzie mógł stosować inhibitor SGLT-2 już po niepowodzeniu jednego, a nie jak obecnie – dwóch doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Wytyczne PTD 2021 wskazują, że u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym terapia inhibitorem SGLT-2 lub analogiem GLP-1 powinna być dodana do metforminy na wczesnym etapie leczenia (por. Rys. 3.). Wnioskowane wskazanie dla leku Trulicity dotyczy pacjentów po niepowodzeniu 2 doustnych leków przeciwcukrzycowych. Tym samym z dużym prawdopodobieństwem w populacji pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym przed analogiem GLP-1 będzie stosowany inhibitor SGLT-2.

Rys. 3. Algorytm leczenia pacjentów rozpoczynających terapię w cukrzycy typu 2. SU – sulfonilomocznik, TZD – tiazolidenion.



Źródło: PTD 2021

Dodatkowym argumentem, który może przekładać się na preferowanie SGLT-2 przed GLP-1 jest niższy poziom odpłatności. Naturalnie u części pacjentów ze względu na ich stan kliniczny lekarz zadecyduje o ordynacji leku z grupy GLP-1 zamiast SGLT-2. U części pacjentów GLP-1 będzie też inicjowane po niepowodzeniu inhibitorów SGLT-2.

Podobnie semaglutyd nie jest obecnie komparatorem dla wnioskowanej populacji, ze względu na fakt, że na dzień składania wniosku nie jest refundowany w rozszerzonym wskazaniu objętym w niniejszym wniosku tj. u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące z otyłością definiowaną jako wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m² lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m².

W związku z powyższym jako główny komparator wybrano leczenie oparte na insulinoterapii, będącej terapią iniekcyjną, która jest obecnie stosowana po niepowodzeniu leków hipoglikemizujących w populacji objętej niniejszym wnioskiem.

3.3.2 Charakterystyka komparatorów

3.3.2.1 LAA na przykładzie Insulina glargine (Lantus)

3.3.2.1.1 Mechanizm działania

Insulina glargine jest analogiem insuliny ludzkiej o słabej rozpuszczalności w obojętnym pH. Rozpuszcza się całkowicie w kwaśnym pH roztworu do wstrzykiwań produktu leczniczego Lantus (pH 4). Po wstrzyknięciu do tkanki podskórnej kwaśny roztwór jest neutralizowany, powstaje mikroprecypitat, z którego uwalniane w sposób ciągły małe ilości insuliny glargine umożliwiają utrzymanie na stałym poziomie przewidywalnego stężenia leku z przedłużonym czasem działania [ChPL Lantus].

3.3.2.1.2 Zarejestrowane wskazania

Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych [ChPL Lantus].

3.3.2.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Lantus zawiera insulinę glargine, analog insuliny o przedłużonym czasie działania. Produkt leczniczy Lantus przeznaczony jest do stosowania raz na dobę o dowolnej, ale zawsze o tej samej porze. Dawkowanie (dawkę oraz porę stosowania) należy ustalić indywidualnie [ChPL Lantus].

3.3.2.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą tj.: chlorek cynku, metakrezol glicerol, kwas solny (do dostosowania pH), sodu wodorotlenek (do dostosowania pH), woda do wstrzykiwań [ChPL Lantus].

3.3.2.1.5 Przedawkowania

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 podskórnie glukagon lub dożylnie stężony roztwór glukozy. Pacjent powinien być monitorowany i otrzymać posiłek zawierający węglowodany, ponieważ hipoglikemia może nawrócić, mimo oczywistej poprawy klinicznej [ChPL Lantus].

3.3.2.1.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

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

Tab. 10. Częstość występowania działań niepożądanych insuliny glargine.

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	–	–	–	reakcje alergiczne	–
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia	–	–	–	–
Zaburzenia układu nerwowego	–	–	–	–	zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	–	–	–	zaburzenia widzenia retinopatia	–
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	–	lipohypertrofia	lipoatrofia	–	–
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	–	–	–	–	Bóle mięśniowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	–	odczyny w miejscu wstrzyknięcia	–	obrzęki	–

3.4 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. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny:

- dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu,
- odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami,

- a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego, a jednocześnie były przedmiotem oceny w badaniach klinicznych.

Na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (RCT, ang. *randomized controlled trial*) oraz zgodnie z wytycznymi FDA i AOTMiT wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- w ramach kontroli glikemii
 - poziom HbA1c,
 - poziom glukozy na czczo,
 - poziom glukozy po posiłku,
 - masa ciała,
 - jakość życia.
- w ramach prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego:
 - poważne zdarzenie niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego (ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca oraz udar mózgu niezakończony zgonem),
 - udar mózgu,
 - zawał mięśnia sercowego,
 - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
 - zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
 - hospitalizacja z powodu niewydolności serca,
 - hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej,
 - złożone zdarzenie mikronaczyniowe (w oku lub nerce).

3.5 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną opracowania wtórne oraz badania pierwotne. W ramach analizy skuteczności eksperymentalnej włączone zostaną randomizowane badania kliniczne. Natomiast w ramach analizy skuteczności praktycznej i poszerzonej analizy bezpieczeństwa uwzględnione zostaną również badania obserwacyjne i rejestry oraz badania jednoramienne (w analizie bezpieczeństwa).

Szczególną uwagę w analizie klinicznej poświęcono ocenie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, wśród pacjentów z cukrzycą typu 2. Przedstawiano również skuteczność i bezpieczeństwo dulaglutyny we

wnioskowanej populacji w ramach kontroli glikemii w porównaniu z głównym komparatorem – insuliną bazalną. Przegląd objął również ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dulaglutynu w wyższych dawkach – 3 mg i 4,5 mg vs 1,5 mg [AKL Trulicity].

4 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania Trulicity w leczeniu cukrzycy typu 2.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS przedstawiono w poniższej tabeli (por. Tab. 11.).

Tab. 11. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym*
Interwencja (I)	dulaglutyd (w dawce 1,5 mg oraz 0,75 mg)
Komparatory (C)	- w części dotyczącej kontroli glikemii: - insulina bazowa lub intensyfikacja leczenia insuliną bazową, - dulaglutyd w dawkach 3,5 mg oraz 4 mg, - w części dotyczącej prewencji chorób sercowo-naczyniowych - placebo (standardowe leczenie cukrzycy) - dodatkowo[#]: - semaglutyd, - inhibitory SGLT-2 (dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna)
Efekty zdrowotne (O)	- W zakresie skuteczności w części dotyczącej kontroli glikemii: - kontrola glikemii, - zmiana masy ciała, - zmiany gospodarki węglowodanowej i lipidowej, - jakość życia. - W zakresie skuteczności w części dotyczącej w części dotyczącej prewencji chorób sercowo-naczyniowych - poważne zdarzenia niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego (MACE, ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>), udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, zgon, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, zdarzenie mikronaczyniowe W zakresie bezpieczeństwa: - zdarzenie niepożądane, - poważne zdarzenie niepożądane, - zgon z powodu zdarzenia niepożądanego, - zgon z dowolnej przyczyny, - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego.
Typ badań (S)	analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane badania kliniczne;

	• analiza skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją/badania obserwacyjne; • analiza bezpieczeństwa – randomizowane badania kliniczne oraz badania obserwacyjne i rejestry
--	---

*rozumianym 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet; dyslipidemia; nadciśnienie tętnicze; palenie tytoniu.



BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); MACE – poważne zdarzenia niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego (ang. *major adverse cardiovascular events*): zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem;

Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej; a – wartość glikemii po 2h od podania glukozy; b – tylko jeśli glikemia na czczo 5,6-6,9 mmol/l (100-125 mg/dl); jeśli glikemia na czczo <5,6 mmol/l (<100 mg/dl) – wynik testu.	10
Rys. 2. Leki obniżające stężenie glukozy w cukrzycy typu 2: 2021 ADA. ASCVD – miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa; CKD – przewlekła choroba nerek; CVD – choroba sercowo-naczyniowa; CVOTs – badania wyników sercowo-naczyniowych; DPP-4i – inhibitor peptydazy dipeptydylowej 4; eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; GLP-1 RA – receptor glukagonopodobnego peptydu 1; HF – niewydolność serca; HFrEF – niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową; LVEF – frakcja wyrzutowa lewego przedsionka; LVH – przerost lewej komory; SGLT2i – inhibitor sodowo-glukozakotransportera2; SU – sulfonilomocznik; T2D – cukrzyca typu 2; TZD – tiazolidyna.....	20
Rys. 3. Algorytm leczenia pacjentów rozpoczynających terapię w cukrzycy typu 2. SU – sulfonilomocznik, TZD – tiazolidendion.....	50

Spis tabel

Tab. 1. Kraje o największym stopniu zachorowalności na cukrzycę.	11
Tab. 2. Zalecenia dotyczące stosowania leków hipoglikemizujących u chorych na cukrzycę.	27
Tab. 3. Zalecenia dotyczące leczenia chorych na cukrzycę w celu zmniejszenia ryzyka niewydolności serca.	28
.....	35
Tab. 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	37
Tab. 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	38
.....	42
Tab. 8. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące terapii preparatem Trulicity.	42
Tab. 9. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu Trulicity leczeniu cukrzycy typu 2.	45
Tab. 10. Częstość występowania działań niepożądanych insuliny glargine.	52
Tab. 11. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	55

Bibliografia

AACE 2017	Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2017 Executive Summary. <i>Endocr Pract</i> 2017. doi: 10.4158/EP161682
ACP 2017	Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline update from the American college of physicians. <i>Ann Intern Med</i> 2017. doi: 10.7326/M16-1860
ACP 2018	Amir Qaseem, MD, PhD, MHA, Timothy J. Wilt, MD, MPH, Devan Kansagara, MD, MCR, Carrie Horwitch, MD, MPH, Michael J. Barry, MD, Mary Ann Forciea, for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians*. Hemoglobin A1c Targets for Glycemic Control With Pharmacologic Therapy for Nonpregnant Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Guidance Statement Update From the American College of Physicians
ADA 2017	Cefalu WT. American Diabetes Association standards of medical care in diabetes 2017. <i>Diabetes Care</i> 2017;40(Suppl 1)
ADA 3 2021	American Diabetes Association. 3. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetesd 2021. <i>Diabetes Care</i> 2021;44 (Suppl. 1):S34-S39
ADA 6 2021	American Diabetes Association.6. Glycemic Targets: Standrads of Medical Care in Diabetes 2021. <i>Diabetes Care</i> 2021, 44 (Suppl.1):S73-S84
ADA 9 2021	American Diabetes Association.9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetesd, 2021. <i>Diabetes Care</i> 2021;44(Suppl. 1):S111-S124
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
Aschner 2016	Aschner PM, Muñoz OM, Girón D, et al. Clinical practice guideline for the prevention, early detection, diagnosis, management and follow up of type 2 diabetes mellitus in adults. <i>Colombia Med (Cali)</i> 2016;47(2):109-31.
CDA 2016	Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016

	Interim Update. <i>Can J Diabetes</i> 2016;40(6):484-6.
ChPL Lantus	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lantus: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf , Ostatni dostęp: 12.06.2021
ChPL Trulicity	Charakterystyka Produktu Leczniczego Trulicity
Claudio 2016	Claudio G, Victor C, Julio B et al. Sociedad Argentina de Diabetes. Guías para el Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. <i>Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes</i> 2016;50(2):64-90
Diabetologia online	http://diabetologiaonline.pl/lekarz_diabeto_adoz,info,92.html , ostatni dostęp: 12.03.2021 r.
EASD i ADA 2020	Chung, W.K., Erion, K., Florez, J.C. <i>et al.</i> Precision medicine in diabetes: a Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). <i>Diabetologia</i> 63, 1671-1693 (2020). https://doi.org/10.1007/s00125-020-05181-w
Forxiga 2020	Forxiga, dapagliflozinum. Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. https://biopold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6659-68-2020-zlc , ostatni dostęp: 12.03.2021 r.
Gugala-Mirosz 2018	Gugala-Mirosz S., Narodowe Centrum Edukacji Narodowej, cukrzyca - w liczbach. Czy powinniśmy się bać? 2018, https://ncez.pl/choroba-a-dieta/cukrzyca-i-insulinoopornosc/cukrzyca-----w-liczbach--czy-powinismy-sie-bac- , ostatni dostęp: 12.03.2021 r.
IDF 2017	IDF Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care - 2017, Ostatni dostęp: 15.03.2021 r.
IDF 2020	International Diabetes Federation, Diabetes facts&figures 2020, https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html , ostatni dostęp: 12.03.2021 r.
Katra 2017	Katra B., Cukrzyca typu 1, Medycyna praktyczna 2017, https://www.mp.pl/cukrzyca/cukrzyca/typ1/65948,cukrzyca-typu-1 , Ostatni dostęp 11.03.2021 r.
KDS 2015	Korean Diabetes Association. 2015 Treatment Guidelines for Diabetes. 5th ed. 2015. Available from: http://www.diabetes.or.kr/bbs/
MOH 2015	Ministry of Health of Malaysia. Clinical Practice Guidelines Management of Type 2 Diabetes Mellitus. 5th ed. MOH/P/PAK/303.15 (GU). Available from: http://www.acadmed.org.my/
NFZ o zdrowiu 2019	NFZ o zdrowiu - cukrzyca, Warszawa 2019
Ng 2015	Ng, C. J., Lai, P. S. M., Lee, Y. K., Azmi, S. A., & Teo, C. H. (2015). Barriers and facilitators to starting insulin in patients with type 2 diabetes: a systematic review. <i>International journal of clinical practice</i> , 69(10), 1050-1070.
NICE 2016	National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management NICE guideline NG28. 2015 updated 2016-2017. https://pathways.nice.org.uk/pathways/type-2-diabetes-in-adults
NICE 2020	Type 2 diabetes in adults: management NICE guideline [NG28] Published date: 02 December 2015 Last updated: 16 December 2020

Obwieszczenie MZ 2021	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r.
Pacjent.gov 2020	Pacjent.gov.pl, jak żyć z cukrzycą, profilaktyka, 2020 https://pacjent.gov.pl/jak-zyc-z-choroba/jak-zyc-z-cukrzyca , Ostatni dostęp: 12.03.2021 r.
PTD 2021	2021 Guidelines on the management of patients with diabetes, A position of Diabetes Poland, 2021, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
RACGP 2016	The Royal Australian College of General Practitioners. General practice management of type 2 diabetes: 2016-18. East Melbourne, Vic: RACGP, 2016. Available from: http://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/diabetes
Roberts 2010	Roberts A. W., Cedzyński Ł. - Ryzyko sercowo-naczyniowe i prewencja u pacjentów z cukrzycą, Clinical Medicine, 2010
SBD 2015	Sociedade Brasileira de Diabetes. Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 2: Algoritmo SBD 2015. Posicionamento Oficial SBD n 02/2015. Available from: http://www.diabetes.org.br/
Sieradzki 2020	Sieradzki J., Płaczekiewicz-Jankowska E., Cukrzyca, Medycyna Praktyczna 2020, https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.1 , Ostatni dostęp: 11.03.2021 r.
Stratton 2000	Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000 Aug 12;321(7258):405-12. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405. PMID: 10938048; PMCID: PMC27454.
Szafarowska	Szafarowska M., Olchowy K., Cukrzyca typu 1 - charakterystyka, przyczyny, objawy, leczenie, abc zdrowie, https://portal.abczdrowie.pl/cukrzyca-typu-1 , Ostatni dostęp 11.03.2021 r.
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes: UKPDS34. Lancet1998;352:854-65
UKPDS 703	UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ. 1998 Sep 12;317(7160):703-13. Erratum in: BMJ 1999 Jan 2;318(7175):29. PMID: 9732337; PMCID: PMC28659.
Wei 1998	Wei, M., Gaskill, S. P., Haffner, S. M., & Stern, M. P. (1998). <i>Effects of Diabetes and Level of Glycemia on All-Cause and Cardiovascular Mortality: The San Antonio Heart Study</i> . Diabetes Care, 21(7), 1167-1172. doi:10.2337/diacare.21.7.1167
Weng 2016	Weng J, Ji L, Jia W, et al; Chinese Diabetes Society. Standards of care for type 2 diabetes in China. Diabetes Metab Res Rev 2016;32(5):442-58.
WHO 2018	Guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence:CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
WHO 2020	World Health Organization, Diabetes, https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes , Ostatni dostęp: 11.03.2021r.