

Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych
pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim
ryzykiem sercowo-naczyniowym

Analiza problemu decyzyjnego

Autorzy



Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Eli Lilly Polska Sp.z.o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Eli Lilly Polska sp. z o.o.
Ul. Żwirki i Wigury 18A
02-092 Warszawa

Spis treści

Spis treści.....	2
Skróty i akronimy	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy.....	8
2 Problem zdrowotny.....	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	9
2.2 Etiologia i patogenezę	9
2.3 Klasyfikacja	10
2.4 Rozpoznanie.....	10
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	11
2.5.1 Pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, /m2 z HbA1c . 7,0% do < 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI≥30 kg oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.....	13
2.6 Ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego	16
2.6.1 Patofizjologia cukrzycy typu 2	19
2.6.1.2 Kontrola ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2.....	19
2.6.1.2.1 Kontrola glikemii	19
2.6.1.2.2 Ciśnienie tętnicze	19
2.7 Aktualne postępowanie medyczne.....	20
2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	23
2.8.1 Wytyczne ADA 2024.....	23
2.8.2 Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2023	25
2.8.3 Wytyczne NICE 2022	25
2.8.4 Wytyczne ESC 2023	27
2.8.5 Wytyczne IDF 2017	28
2.8.6 Wytyczne WHO 2018.....	30
2.8.7 Rekomendacje ACP 2024.....	30
2.8.8 Podsumowanie wytycznych.....	31
3 Schemat PICOS.....	33
3.1 Określenie liczebności populacji docelowej.....	33
3.2 Interwencja - dulaglutyd (Trulicity®).....	34
3.2.1 Charakterystyka interwencji	34
3.2.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	36
3.2.2 Status refundacyjny w Polsce	36
3.2.2.1 Warunki refundacji dla dulaglutylidu	36
3.2.2.2 Opis schematu podziału ryzyka (RSS)	37
3.2.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	38
3.2.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	41

3.3	Komparator	44
3.3.1	Uzasadnienie wyboru komparatora.....	44
3.3.2	Charakterystyka komparatorów.....	48
3.3.2.1	Długodziałające analogi insuliny na przykładzie Insulina glargine (Lantus®).....	48
3.3.2.1.1	Mechanizm działania	48
3.3.2.1.2	Zarejestrowane wskazania	48
3.3.2.1.3	Dawkowanie i sposób podania	48
3.3.2.1.4	Przeciwwskazania	48
3.3.2.1.5	Przedawkowania.....	48
3.3.2.1.6	Działania niepożądane	49
3.4	Efekty zdrowotne	49
3.5	Rodzaj i jakość dowodów	51
4	Podsumowanie.....	52
	Spis rycin	54
	Spis tabel	55
	Piśmiennictwo	56

Skróty i akronimy

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
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CVD	Choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>cardiovascular disease</i>)
DPP-4	Inhibitor peptydazy dipeptydylowej-4 (ang. <i>Inhibitors of dipeptidyl peptidase 4</i>)
EASD	Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą (ang. <i>The European Association for the Study of Diabetes</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
eGFR	współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
GLP-1	glukagonopodobny peptyd 1
GLP-1 RA	Agonisty receptora GLP-1
GLD	lek glukozopodobny (ang. <i>glucose-like drug</i>) / lek obniżający poziom glukozy (ang. <i>glucose-lowering drug</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</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>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
LDL	cholesterol niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein</i>)
MACE	poważne zdarzenia niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego (ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>)
MZ	Minister Zdrowia lub Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency of New Zealand</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>)
SBU	<i>Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Service</i>
SGLT-2	ko-transporter sodowo-glukozowy-2 (ang. <i>Sodium-glucose co-transporter-2</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>

TZD	Tiazolidinediony (ang. <i>Thiazolidinedione</i>)
UKPDS	Prospektywne badanie cukrzycy w Zjednoczonym Królestwie (ang. <i>The United Kingdom Prospective Diabetes Study</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 leku Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,0%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu.

Cukrzyca typu 2 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 nieinsulinowych lub insuliny. Należy również zwalczać czynniki ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, zwłaszcza wprowadzić leczenie nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej.

Dulaglutyd jest obecnie refundowany w cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowonaczyniowym (rozumianym jako potwierdzona choroba sercowonaczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dys-lipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu). Nowy wniosek zakłada zwiększenie populacji o pacjentów z HbA1c wynoszącym co najmniej 7%. Dla pacjentów z HbA1c mieszczącym się w zakresie 7-7,5% odpowiedni komparator stanowi leczenie oparte na insulinoterapii.

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).

Biorąc pod uwagę, że 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 agonistami GLP-1 stosowanym w iniekcji w zakresie skuteczności związanej z prewencją chorób sercowo naczyniowych.

Dodatkowo w analizie przedstawiono porównanie dawki 1,5 mg z dawkami 3,0 mg i 4,5 mg dulaglutylu - dawki 3,0 mg i 4,5 mg nie są w niniejszej analizie komparatorami w tym samym znaczeniu co insulina. W praktyce klinicznej refundacja dulaglutylu oznacza opóźnienie stosowania insulinoterapii, dlatego też jako główny komparator wybrano insulinę i przeprowadzono odpowiednie porównania. Celem dodatkowej analizy dla różnych dawek dulaglutylu było pokazanie, że dawki 3,0 mg i 4,5 mg wykazują większą skuteczność w leczeniu cukrzycy niż dawka początkowa 1,5 mg, przy jednoczesnym zachowaniu porównywalnego poziomu bezpieczeństwa, a tym samym mogą stanowić kolejny krok opóźniający zastosowanie insulinoterapii. Jest to dodatkowy atut wnioskowanej interwencji, ponieważ w przypadku pacjentów, którzy mogą wymagać intensyfikacji leczenia dulaglutylem, istnieje bezpieczna możliwość zwiększania dawki od wyjściowego poziomu (1,5 mg) w ramach jednego produktu.

1 Cel analizy

Celem niniejszego dokumentu jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych leku Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,0\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu.

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 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 pojawią 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 autoprzeciwiata (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 2021].

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]:

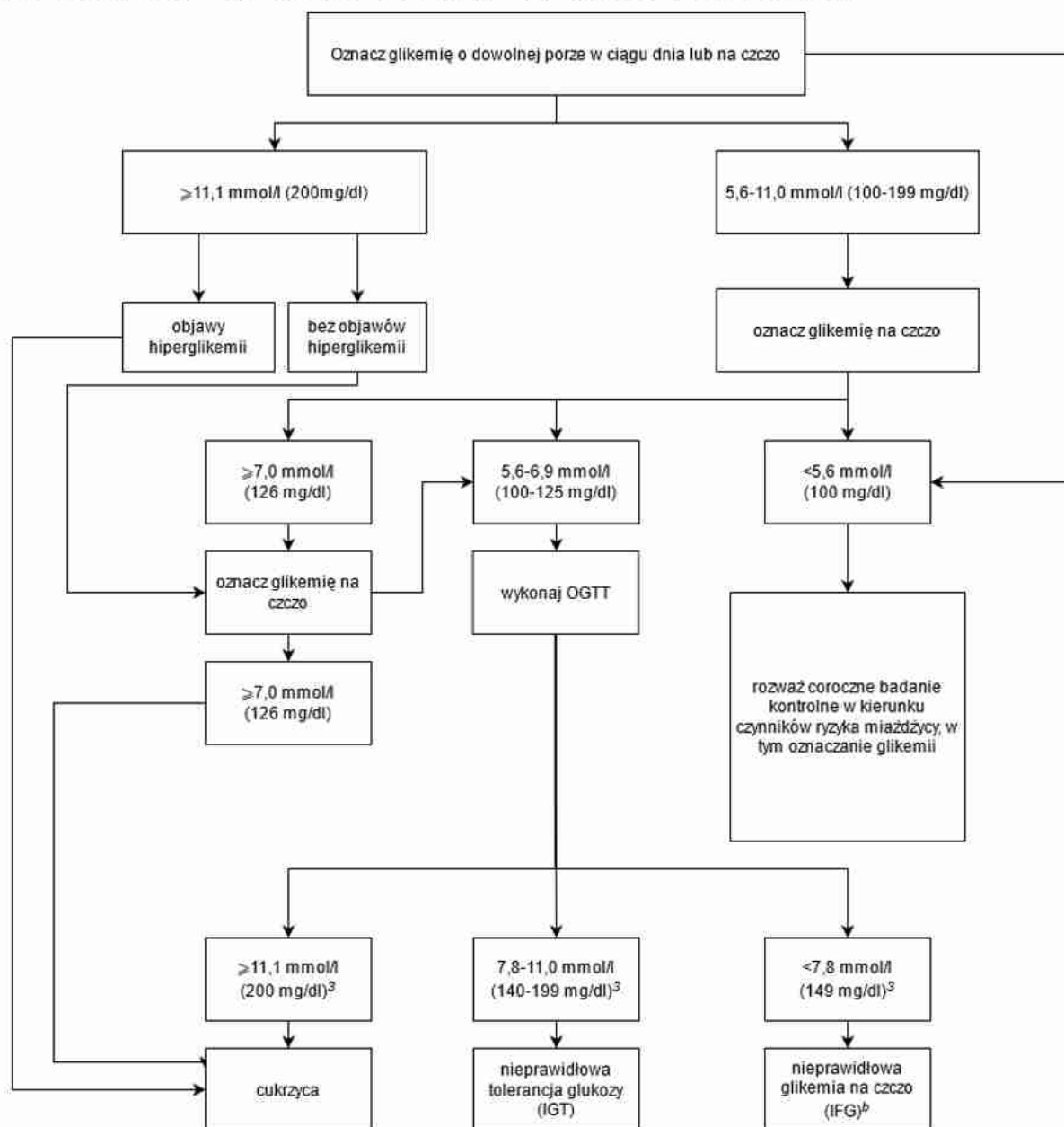
- Cukrzyca typu 1 (ICD-10: E10) – spowodowana zniszczeniem komórek β trzustki przez proces autoimmunologiczny (w większości przypadków) lub nieustalony (idiopatyczna), co zwykle prowadzi do bezwzględnego niedoboru insuliny; zapoczątkowany działaniem czynników środowiskowych u osób z predyspozycją genetyczną.
- 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. Ryc. 1)[Sieradzki 2020].

Ryc. 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 [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) [Gugała-Mirosz 2018].

Tab. 1. Kraje o największym stopniu zachorowalności na cukrzycę [Gugała-Mirosz 2018].

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

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].

2.5.1 Pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, /m2 z HbA1c . 7,0% do < 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI≥30 kg oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Tab. 3 Liczba pacjentów z cukrzycą typu II z niepowodzeniem co najmniej 2 terapii, z BMI≥30, HbA1c≥7% oraz z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych [opracowanie własne].

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

2.6.1.1 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. Błazka miażdżycowa powstaje w wyniku dalszych procesów w ścianie naczynia, gdzie nagrodzone zostały lipidy. Błazka 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 niedokrwienych, 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 1999]. 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 1998]. 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

Aktualne zalecenia kliniczne Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, ang. *the American Diabetes Association*) dotyczące opieki nad chorymi na cukrzycę i celu leczenia są aktualizowane co roku przez członków Komitetu Praktyki Zawodowej ADA.

Farmakologiczne leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych uwzględnia zdrowy styl życia, edukację w zakresie samodzielnego zarządzania cukrzycą, unikanie inercji terapeutycznej oraz determinanty społeczne zdrowia przy zarządzaniu poziomem glukozy. Decyzje dotyczące wyboru leków powinny być podejmowane wspólnie z pacjentem, biorąc pod uwagę wpływ na współistniejące choroby sercowo-naczyniowe i nerkowe, skuteczność, ryzyko hipoglikemii, wpływ na wagę, koszty, dostępność, ryzyko działań niepożądanych i preferencje pacjenta. Plan leczenia powinien wspierać cele zarządzania wagą. Należy stosować skuteczne strategie farmakologiczne w celu osiągnięcia i utrzymania celów leczenia, a modyfikacje leczenia nie powinny być opóźniane u osób, które nie osiągają indywidualnych celów leczenia. Regularna ocena planu leczenia i zachowania dotyczącego przyjmowania leków powinna odbywać się co 3-6 miesięcy, a w razie potrzeby należy dokonywać odpowiednich dostosowań [ADA 2024].

U osób bez chorób sercowo-naczyniowych i nerkowych wybór leku powinien uwzględniać cele glikemiczne i wagowe. Wybór kolejnych leków obniżających poziom glukozy powinien uwzględniać cele glikemiczne i wagowe oraz inne choroby metaboliczne i ryzyko hipoglikemii. W przypadku nieosiągnięcia celów wagowych zaleca się dodatkowe interwencje w zakresie zarządzania wagą. U osób z cukrzycą typu 2 i chorobami sercowo-naczyniowymi, niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek, leczenie powinno obejmować leki zmniejszające ryzyko tych chorób, takie jak inhibitory SGLT2 i agoniści receptora GLP-1. U osób z niewydolnością serca zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT2. U osób z przewlekłą chorobą nerek (eGFR 20-60 mL/min/1.73 m² i/lub albuminurią) zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT2 w celu minimalizacji postępu choroby nerek i zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego. U osób z zaawansowaną chorobą nerek (eGFR <30 mL/min/1.73 m²) preferowany jest agonista receptora GLP-1 [ADA 2024].

Insulinę należy rozważyć u osób z cukrzycą typu 2, niezależnie od etapu choroby, w przypadku katabolizmu, objawów hiperglikemii lub bardzo wysokich poziomów A1C lub glukozy we krwi. Agonista receptora GLP-1 jest preferowany nad insulinę. Terapia skojarzona z agonistą receptora GLP-1 zalecana jest dla większej skuteczności glikemicznej oraz korzystnego wpływu na wagę i ryzyko hipoglikemii. Leki obniżające poziom glukozy mogą być kontynuowane przy rozpoczęciu terapii insuliną dla utrzymania korzyści glikemicznych i metabolicznych [ADA 2024].

W celu minimalizacji ryzyka hipoglikemii i obciążenia leczeniem, należy ponownie ocenić potrzebę i/lub dawkę leków o wyższym ryzyku hipoglikemii. Należy monitorować oznaki nadmiernego stosowania insuliny i odpowiednio dostosowywać terapię. Rutynowo oceniaj finansowe przeszkody u osób z cukrzycą, które mogą wpływać na ich zarządzanie chorobą, i wprowadź strategie zmniejszające koszty, aby poprawić dostęp do opieki opartej na dowodach. W przypadku barier kosztowych, rozważ stosowanie tańszych leków w kontekście ich ryzyka i korzyści [ADA 2024].

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 powi-

kłań cukrzycy i bez innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz choroby <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 ciśnienia rozkurczowego <70 mm Hg, a u chorych z przewlekłą chorobą nerek obniżania ciśnienia skurczowego <130 mm Hg.

Na podstawie Interny Szczeklika 2024 leczenie farmakologiczne cukrzycy typu 2 obejmuje leki nie insulinowe oraz insulinoterapię.

W insulinoterapii wybór preparatu i modelu leczenia ustala lekarz, uwzględniając tryb życia chorego i pory spożywania przez niego posiłków.

Rodzaj insuliny można podzielić ze względu na:

- budowę chemiczną:
 - Insulina ludzka;
 - Analogi insuliny ludzkiej;
- czas działania:
 - analogi insuliny szybko działające - aspart, glulizynowa, lizpro;
 - insuliny krótko działające - neutralna;
 - insuliny średnio długo działające - izofanowa;
 - analogi insuliny długo działające - detemir, glargine, degludec.

Leki nie insulinowe można podzielić w zależności od mechanizmu działania na:

- Leki nie insulinowe zwiększające wydzielanie insuliny:
 - Działające na komórki B trzustki - pochodne ochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glikwidon, glimepiryd, glipizyd);
 - Działające na układ inkretynowy - inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), tzw. gliptyny (alogliptyna, linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna i wildagliptyna) oraz agoniści receptora GLP-1 (dulaglutyd, eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu, liraglutyd, liksysenatyd, semaglutyd);
- Leki nie insulinowe o działaniu obwodowym:
 - Zmniejszające insulinooporność - pochodne biguanidu (metformina) i pochodne tiazolidynodionu;
 - Nasilujące glukozurię - inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (inhibitory SGLT2 - dapagliflozyna, empagliflozyna, ertugliflozyna i kanagliflozyna);

- spowalniające trawienie węglowodanów - inhibitory α -glukozydazy (akarboza).

W leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca i/lub przewlekłą chorobą nerek preferuje się inhibitory SGLT2, gdyż wykazano że zmniejszają tempo progresji niewydolności serca i częstość hospitalizacji z jej powodu. Stosowanie agonistów receptora GLP-1 zaleca się szczególnie u chorych z chorobą sercowo-naczyniową na podłożu miażdżycy lub z istotnymi czynnikami ryzyka miażdżycy oraz w PChN, także w jej zaawansowanym stadium (w którym nie można stosować inhibitorów SGLT2). Agoniści receptora GLP-1 mają przewagę nad inhibitorami SGLT2 pod względem korzystnego wpływu na chorobę sercowo-naczyniową na podłożu miażdżycy, nie hamują natomiast progresji niewydolności serca. Inhibitor SGLT2 lub agonistę receptora GLP-1 należy dodać do leczenia (niezależnie od stopnia złożoności jego modelu, np. terapia 3-lekowa, 4-lekowa czy złożony model insulinoterapii) u każdego chorego obciążonego bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, który nie otrzymywał leków z tych grup [Interna Szczeklika 2023].

2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono 30.06.2024 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Poniżej zestawiono odnaleziono wytyczne i rekomendacje praktyki klinicznej dotyczące leczenia cukrzycy typu 2:

- Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne [ADA 2024];
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne [PTB 2023];
- NICE 2022;
- Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne [ESC 2023];
- Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna [IDF 2017];
- WHO 2018;
- Amerykańskie Kolegium Lekarzy [ACP 2024].

2.8.1 Wytyczne ADA 2024

Amerykańskie Stowarzyszenie Diabetologiczne zaleca holistyczne, wieloaspektowe, ukierunkowane na pacjenta podejście, uwzględniające złożoność zarządzania cukrzycą typu 2 i jej powikłaniami w ciągu całego życia. Czynniki specyficzne dla pacjenta, które wpływają na wybór leczenia, obejmują zindywidualizowane cele glikemiczne, zindywidualizowane cele wagowe, ryzyko hipoglikemii oraz historię lub czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, nerkowego, wątrobowego i innych chorób współistniejących oraz powikłań cukrzycy. Pod uwagę brane są profile leków, złożoność planu leczenia i zdolność pacjenta do jego wdrożenia w danej sytuacji i kontekście, a także dostępność i koszty leków. Modyfikacje stylu życia i zachowania zdrowotne poprawiające zdrowie powinny być podkreślane wraz z każdą terapią farmakologiczną. Zdrowe nawyki żywieniowe, samokontrola cukrzycy, edukacja i wsparcie, unikanie klinicznej inercji oraz społeczne determinanty zdrowia powinny być brane pod uwagę przy zarządzaniu obniżaniem poziomu glukozy w cukrzycy typu 2. Terapia farmakologiczna powinna być prowadzona w oparciu o czynniki ukierunkowane na pacjenta, w tym

choroby współistniejące oraz cele i preferencje leczenia. Farmakoterapia powinna być rozpoczęta w momencie zdiagnozowania cukrzycy typu 2, chyba że istnieją przeciwwskazania. Należy rozważyć podejścia farmakologiczne zapewniające skuteczność w osiągnięciu celów leczenia, takie jak metformina lub inne leki, w tym terapia skojarzona, które zapewniają wystarczającą skuteczność w osiągnięciu i utrzymaniu celów leczenia [ADA 2024].

U dorosłych z cukrzycą typu 2 i ustalonym lub wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, niewydolności serca i/lub przewlekłej choroby nerek, plan leczenia powinien obejmować leki zmniejszające ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i nerek. Generalnie, podejścia o wyższej skuteczności mają większe prawdopodobieństwo osiągnięcia celów glikemicznych, przy czym **za bardzo skuteczne w obniżaniu poziomu glukozy uważa się: GLP-1 RA (agonisty receptora GLP-1) dulaglutyd (w wysokiej dawce) i semaglutyd, dualny GIP i GLP-1 RA tirzepatyd, insulinę, terapię doustną skojarzoną oraz terapię iniekcyjną skojarzoną** [ADA 2024].

Kontrola wagi jest niezależnym celem terapeutycznym, oprócz kontroli poziomu cukru we krwi, u pacjentów z cukrzycą typu 2, ponieważ przynosi liczne korzyści, takie jak lepsza kontrola glikemii, zmniejszenie stłuszczenia wątroby i poprawa czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Plan leczenia mający na celu obniżenie poziomu glukozy powinien uwzględniać metody wspierające cele dotyczące kontroli wagi, z semaglutydem i tirzepatydem, które obecnie wykazują największą skuteczność w redukcji masy ciała spośród leków zatwierdzonych do kontroli glikemii [ADA 2024].

Metformina jest skuteczna i bezpieczna, jest niedroga i szeroko dostępna oraz może zmniejszać ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmierci. Metformina jest dostępna w postaci o natychmiastowym uwalnianiu do dawkowania dwa razy dziennie lub w postaci o przedłużonym uwalnianiu, która może być podawana raz dziennie. W porównaniu z pochodnymi sulfonylomocznika, metformina jako terapia pierwszego rzutu ma korzystny wpływ na poziom HbA1c, jest neutralna wagowo, nie powoduje hipoglikemii i zmniejsza śmiertelność sercowo-naczyniową. Główne skutki uboczne metforminy to nietolerancja żołądkowo-jelitowa z powodu wzdęć, dyskomfortu brzuszego i biegunki; można je złagodzić stopniowym zwiększaniem dawki i/lub stosowaniem postaci o przedłużonym uwalnianiu. Lek jest usuwany przez filtrację nerkową, a bardzo wysokie stężenia krążące (np. w wyniku przedawkowania lub ostrej niewydolności nerek) były związane z kwasicą mleczanową. Jednakże, występowanie tego powikłania jest obecnie uznawane za bardzo rzadkie, a metformina może być bezpiecznie stosowana u osób z oszacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej ≥ 30 ml/min/1,73 m² [ADA 2024].

Gdy HbA1c jest $\geq 1,5\%$ powyżej zindywidualizowanego celu glikemicznego wiele osób będzie wymagało terapii skojarzonej lub bardziej skutecznego środka obniżającego poziom glukozy, aby osiągnąć i utrzymać docelowy poziom HbA1c. Insulina ma tę zaletę, że jest skuteczna tam, gdzie inne środki nie działają i powinna być brana pod uwagę jako część każdego planu leczenia skojarzonego, gdy hiperglikemia jest poważna, zwłaszcza jeśli występują cechy kataboliczne (utrata masy ciała, hipertriglicydemia, ketoza). Często praktykuje się rozpoczęcie terapii insulinowej u osób, które prezentują poziom glukozy we krwi ≥ 300 mg/dL ($\geq 16,7$ mmol/L) lub HbA1c $>10\%$ (>86 mmol/mol) lub jeśli pacjent ma objawy hiperglikemii (tj. poliuria lub polidypsja) lub dowody katabolizmu (nieoczekiwana utrata masy ciała). Gdy toksyczność glukozy ustępuje, często możliwe jest uproszczenie planu leczenia i/lub zmiana na środki nieinsulinowe. Jednak istnieją dowody, że osoby z źle zarządzaną hiperglikemią

związaną z cukrzycą typu 2 mogą być również skutecznie leczone pochodną sulfonylomocznika, GLP-1 RA (**dulaglutyd**, liraglutyd, semaglutyd) lub dualnym GIP i GLP-1 RA. GLP-1 RAs i tirzepatyd mają dodatkowe korzyści w porównaniu z insuliną i pochodnymi sulfonylomocznika, w szczególności niższe ryzyko hipoglikemii (oba) oraz korzystne wpływy na wagę (oba), sercowo-naczyniowe (GLP-1 RAs) i nerkowe (GLP-1 RAs) punkty końcowe [ADA 2024].

2.8.2 Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2023

Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę PTD z 2023 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.

Jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczęciu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważyć w pierwszej kolejności metforminę, inhibitory SGLT-2 (flozyny) oraz **agonistów receptora GLP-1**. U pacjentów z udokumentowaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub współistnieniem wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wybór powinien uwzględniać w pierwszej kolejności efekt sercowo-naczyniowy i nefroprotektoryjny leków [poziom zaleceń A]. Terapię skojarzoną w nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy rozważyć u pacjentów z wymienionych grup ryzyka oraz w nasilonej hiperglikemii [poziom zaleceń A].

Jeżeli leczenie rozpoczęto od monoterapii, która staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowej wartości HbA1c, należy dodać drugi lek przeciwhiperglikemiczny. Decyzji tej nie należy odwlekać przez okres dłuższy niż 3-4 miesiące [poziom zaleceń A].

U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, przy rozpoczęciu i intensyfikacji leczenia powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca należy preferować wybór flozyn, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania powinno się stosować **agonistów receptora GLP-1** [poziom zaleceń A].

U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważyć obie grupy leków, natomiast w przypadku licznych czynników ryzyka w pierwszej kolejności **agonistów receptora GLP-1**. Wczesna terapia skojarzona metforminą i/lub flozynami i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego [poziom zaleceń A].

2.8.3 Wytyczne NICE 2022

Wytyczne Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) zostały opublikowane 2 grudnia 2015 roku, zgodnie z informacjami opublikowanymi na stronie internetowej, ostatniej aktualizacji dokonano 29 czerwca 2022 roku. Wytyczne kładą nacisk na edukację pacjenta, odpowiednią dietę. Wybór leczenia farmakologicznego (leków tj. inhibitory peptydazy dipeptydylowej-4 (DPP-4), mimetyki glukagonopodobne peptydu-1 (GLP-1) i sulfonylomoczniki 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, jeśli metformina jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana, należy rozważyć początkowe leczenie farmakologiczne za pomocą:

- inhibitora peptydazy dipeptydylowej-4 (DPP-4),
- pioglitazonem,
- sulfonilomocznikiem,
- inhibitor SGLT2 dla osób spełniających kryteria zawarte w wytycznych NICE dotyczących oceny technologii dotyczących kanagliflozyny, dapagliflozyny i empagliflozyny w monoterapii lub ertugliflozyny w monoterapii lub z metforminą w leczeniu cukrzycy typu 2.

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,
- inhibitor SGLT2 dla osób spełniających kryteria zawarte w wytycznych NICE dotyczących oceny technologii dotyczących kanagliflozyny, dapagliflozyny i empagliflozyny w monoterapii lub ertugliflozyny w monoterapii lub z metforminą w leczeniu cukrzycy typu 2.

U dorosłych chorych na cukrzycę typu 2, jeśli terapia skojarzona metforminą i innym doustnym lekiem nie pozwoliła na utrzymanie poziomu HbA1c poniżej indywidualnie ustalonego progu, należy rozważyć:

- potrójną terapię poprzez dodanie inhibitora DPP-4, pioglitazonu, sulfonilomocznika lub inhibitora SGLT2 dla osób spełniających kryteria zawarte w wytycznych technologicznych NICE dotyczących skojarzonej terapii z kanagliflozyną, potrójnej terapii z dapagliflozyną, skojarzonej terapii z empagliflozyną, lub ertugliflozyną z metforminą i inhibitorem dipeptydylopeptydazy-4,
- rozpoczęcie leczenia opartego na insulinie

U dorosłych z cukrzycą typu 2, jeśli metformina jest przeciwwskazana lub nietolerowana, a terapia skojarzona dwoma doustnymi lekami nie pozwoliła na utrzymanie poziomu HbA1c poniżej indywidualnie ustalonego progu dla interwencji, należy rozważyć leczenie oparte na insulinie.

Jeśli potrójna terapia z metforminą i dwoma innymi doustnymi lekami nie jest skuteczna, nietolerowana lub przeciwwskazana, należy rozważyć potrójną terapię poprzez zastąpienie jednego z leków **mimetykiem GLP-1** dla dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy:

- mają wskaźnik masy ciała (BMI) równy lub wyższy niż 35 kg/m² (dostosować odpowiednio dla osób z czarnych, azjatyckich i innych mniejszości etnicznych) oraz specyficzne problemy psychologiczne lub inne problemy zdrowotne związane z otyłością,
- mają BMI niższy niż 35kg/m²
 - dla których terapia insulinowa miałaby znaczące implikacje zawodowe,
 - utrata masy ciała przyniosłaby korzyści w przypadku innych istotnych schorzeń współistniejących związanych z otyłością.

Terapia mimetykiem GLP-1 kontynuowana może być tylko wtedy, gdy dorosły z cukrzycą typu 2 osiągnął korzystną odpowiedź metaboliczną (redukcja HbA1c o co najmniej 11 mmol/mol [1,0%] i utrata masy ciała o co najmniej 3% początkowej masy ciała w ciągu 6 miesięcy).

Dla dorosłych z cukrzycą typu 2, oferuje się terapię skojarzoną z mimetykiem GLP-1 i insuliną tylko w połączeniu z poradą specjalistyczną i stałym wsparciem zespołu multidyscyplinarnego kierowanego przez konsultanta.

2.8.4 Wytyczne ESC 2023

Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne opracowało wytyczne dotyczące cukrzycy współistniejącej z chorobami sercowo-naczyniowymi.

Wytyczne zalecają stosowanie diety śródziemnomorskiej lub roślinnej o wysokiej zawartości tłuszczów nienasyconych jako pierwsze działanie służące prewencji i leczeniu cukrzycy (I klasa zaleceń, poziom A).

Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące redukcji ryzyka chorób sercowo-naczyniowych związanych z miażdżycą za pomocą leków obniżających poziom glukozy u osób z cukrzycą zalecają stosowanie inhibitorów SGLT2 (kotransporter-sodowo-glukozowy 2) oraz **agonisty receptora GLP-1** (ang. *glucagon-like peptide-1*).

Inhibitory SGLT2 z udowodnionym korzystnym wpływem na układ sercowo-naczyniowy są zalecane u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową związaną z miażdżycą w celu redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od wyjściowego lub docelowego poziomu HbA1c oraz niezależnie od stosowania innych leków obniżających poziom glukozy. (I klasa zaleceń, poziom A).

U pacjentów z cukrzycą typu 2 bez choroby sercowo-naczyniowej związanej z miażdżycą lub poważnym uszkodzeniem narządów docelowych, ale z obliczonym ryzykiem wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej $\geq 10\%$ w ciągu 10 lat, leczenie inhibitorem SGLT2 lub agonistą receptora GLP-1 (GLP-1 RA) może być rozważone w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. (IIIb klasa zaleceń, poziom C).

Agonisty receptora GLP-1 takie jak liraglutyd, semaglutyd, **dulaglutyd** oraz efpeglenatyd z udowodnionym korzystnym wpływem na układ sercowo-naczyniowy są zalecane u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową związaną z miażdżycą w celu redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od wyjściowego lub docelowego poziomu HbA1c oraz niezależnie od stosowania innych leków obniżających poziom glukozy. (I klasa zaleceń, poziom A).

U pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową związaną z miażdżycą, leczenie agonistą receptora GLP-1 może być rozważone w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. (IIIb klasa zaleceń, zaleceń C).

Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego na rok 2024 dotyczące leczenia niewydolności serca i cukrzycy zalecają stosowanie agonistów receptora GLP-1 oraz insuliny bazowe.

Agonisty receptora GLP-1, tacy jak liksyzenatyd, liraglutyd, semaglutyd, eksenatyd ER, **dulaglutyd** i efpeglenatyd, mają neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Powinny być rozważane jako leczenie obniżające poziom glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy są zagrożeni niewydolnością serca lub mają już niewydolność serca. (IIa klasa zaleceń, poziom A).

Insuliny bazowe (glargina i degludec) mają neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Powinny być rozważane jako leczenie obniżające poziom glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy są zagrożeni niewydolnością serca lub mają już niewydolność serca. (IIa klasa zaleceń, poziom B).

2.8.5 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. Sulfonylomocznik, inhibitor alfa-glukozydazy lub inhibitor DPP4 są opcją pierwszego wyboru, ale wytyczne AACE 2017 podają, że najważniejsza jest utrata masy ciała i dlatego to antagonisty GLP-1 lub inhibitory SGLT-2 powinny być pierwszymi opcjami. Należy wziąć pod uwagę działania niepożądane, zwłaszcza hipoglikemię w przypadku sulfonylomocznika, dlatego nie zaleca się stosowania glibenklamidu/gliburydu, ponieważ wiąże się on z największym ryzykiem hipoglikemii. Rozpoczynając leczenie sulfonylomocznikiem, 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 sulfonylomocznikiem (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 sulfonylomoczniki (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.

2.8.6 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.

2.8.7 Rekomendacje ACP 2024

Rekomendacje Amerykańskiego Kolegium Lekarzy są aktualizacją wersji z 2017 roku, zawierającą dowody na skuteczność i potencjalne szkody nowszych terapii farmakologicznych w

celu zmniejszenia ryzyka zgonu z wszystkich przyczyn, chorób sercowo-naczyniowych oraz postępu przewlekłej choroby nerek (CKD) u dorosłych z cukrzycą typu 2.

ACP zaleca dodanie inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2) lub **agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1)** do metforminy i modyfikacji stylu życia u dorosłych z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii (silne zalecenie; dowody o wysokiej pewności).

- Stosowanie inhibitoru SGLT-2, w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z wszystkich przyczyn, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, postępu przewlekłej choroby nerek oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca.
- Stosowanie agonistów GLP-1, w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z wszystkich przyczyn, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz udaru mózgu.

Wytyczne ACP odradzają dodawanie inhibitora dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) do metforminy i modyfikacji stylu życia u dorosłych z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii w celu zmniejszenia zachorowalności i zgonu z wszystkich przyczyn (silne zalecenie; dowody o wysokiej pewności).

Metformina (o ile nie jest przeciwwskazana) i modyfikacje stylu życia są pierwszymi krokami w leczeniu cukrzycy typu 2. Przy wyborze dodatkowej terapii klinicyści powinni uwzględniać dowody dotyczące korzyści i potencjalnych szkód, obciążenie pacjenta, koszt leków oraz indywidualne preferencje pacjenta, docelową kontrolę glikemii, współistniejące choroby i ryzyko hipoglikemii.

Zaleca się priorytetowo dodawanie inhibitorów SGLT-2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz niewydolnością serca (CHF) lub przewlekłą chorobą nerek (CKD). **Agoniści GLP-1** powinni być priorytetowo dodawani u pacjentów z cukrzycą typu 2 i zwiększonym ryzykiem udaru lub dla których utrata masy ciała jest ważnym celem leczenia.

Specjaliści kliniczni dążą do osiągnięcia poziomu HbA1c w przedziale od 7% do 8% u większości dorosłych z cukrzycą typu 2 oraz zmniejszyć intensywność leczenia farmakologicznego u dorosłych z poziomem HbA1c poniżej 6,5%. Indywidualny cel glikemii powinien opierać się na ryzyku hipoglikemii, oczekiwanej długości życia, czasie trwania cukrzycy, istniejących powikłaniach naczyniowych, głównych chorobach współistniejących, preferencjach pacjenta oraz dostępności zasobów, zdolności do odpowiedniego monitorowania hipoglikemii i innych potencjalnych zagrożeniach.

2.8.8 Podsumowanie wytycznych

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 sulfonylomocznika, inhibitorów DPP-4, SGLT-2, czy agonistów GLP-1. Kolejnym etapem leczenia najczęściej jest insulinoterapia.

Dulaglutyd w leczeniu cukrzycy typu 2 został zarejestrowany przez FDA we wrześniu 2014 roku, a przez EMA w listopadzie 2014 roku, a ostatnie przedłużenie pozwolenia nastąpiło w sierpniu 2019 roku. Zidentyfikowano 5 wytycznych klinicznych lub rekomendacji, w których uwzględniono zastosowanie agonisty receptora GLP-1 - w tym dulaglutylu (wytyczne ADA 2024, PTD 2023, NICE 2022, ESC 2023 oraz rekomendacja ACP 2024).

Wytyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 obejmują różne podejścia w zależności od specyficznych potrzeb pacjentów, ze szczególnym uwzględnieniem ryzyka sercowo-naczyniowego, niewydolności serca i przewlekłej choroby nerek.

Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA) zaleca, aby u dorosłych z cukrzycą typu 2 i ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, niewydolności serca lub przewlekłej choroby nerek, plan leczenia obejmował leki zmniejszające ryzyko tych schorzeń. W obniżaniu poziomu glukozy szczególnie skuteczne są GLP-1 RAs, takie jak dulaglutyd (w wysokiej dawce) i semaglutyd, dualny GIP i GLP-1 RA tirzepatyd, insulina oraz terapie doustne i iniekcyjne skojarzone.

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca, aby u pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek oraz licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego stosować leki o udowodnionym korzystnym wpływie na progresję tych schorzeń i śmiertelność. Flozyny są preferowane u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca, a GLP-1 RAs, jak dulaglutyd, w przypadku przeciwwskazań do flozyn. Terapia skojarzona metforminą, flozynami i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być rozważana niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego.

Brytyjski NICE zaleca rozważenie mimetyków GLP-1 u dorosłych z cukrzycą typu 2, gdy potrójna terapia z metforminą i dwoma innymi doustnymi lekami jest nieskuteczna, nietolerowana lub przeciwwskazana, szczególnie u pacjentów z BMI ≥ 35 kg/m² lub < 35 kg/m², dla których insulina miałaby znaczące implikacje zawodowe lub gdy utrata masy ciała przyniosłaby korzyści przy innych istotnych schorzeniach współistniejących związanych z otyłością.

Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne rekomenduje stosowanie SGLT2 oraz GLP-1 RAs (li-raglutyd, semaglutyd, dulaglutyd, efpeglenatyd) w celu redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 i miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD).

Międzynarodowe Towarzystwo Diabetologiczne (IDS) zaleca metforminę jako lek pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego. W terapii skojarzonej preferowane jest połączenie z sulfonilomocznikiem, inhibitorem DPP4 lub inhibitorem SGLT-2, szczególnie gdy HbA1c wynosi od 7,5% do 9%.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) nie uwzględnia agonistów GLP-1 w swoich zaleceniach. Skupia się na doustnych lekach hipoglikemizujących w leczeniu cukrzycy typu 2 oraz insulinie dla pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2.

Amerykańskie Kolegium Lekarzy (ACP) zaleca dodanie inhibitora SGLT-2 lub agonisty receptora GLP-1 do metforminy i modyfikacji stylu życia u dorosłych z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii. SGLT-2 powinny być priorytetowo stosowane u pacjentów z niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek, a GLP-1 RAs u pacjentów z ryzykiem udaru lub wymagających utraty masy ciała.

Podsumowując, we wszystkich wytycznych szczególnie podkreśla się skuteczność agonistów GLP-1, takich jak dulaglutyd, w leczeniu cukrzycy typu 2, zwłaszcza w kontekście ryzyka sercowo-naczyniowego i przewlekłej choroby nerek.

3 Schemat PICOS

3.1 Określenie liczebności populacji docelowej

[Redacted text block]

Tab. 7

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

Dulaglutyd jest obecnie stosowany w Polsce we wskazaniu: „Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowonaczyniowym rozumianym jako: 1)potwierdzona choroba sercowonaczyniowa, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3)obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu”.

[Redacted text block]

3.2 Interwencja - dulaglutyd (Trulicity®)

Rozważaną interwencją jest dulaglutyd wskazany w leczeniu osób dorosłych cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 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 \geq 55 lat dla mężczyzn,
 - \geq 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

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące Trulicity®. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 8 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Trulicity].

Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Trulicity, wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony 0,75 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym, kod GTIN: 05909991219161 1,5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym, kod GTIN: 05909991219185 3 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym, kod GTIN: 08594012697638 4,5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym, 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 leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,0%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>W celu dodatkowej kontroli glikemii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Maksymalna dawka wynosi 4,5 mg raz w tygodniu</p> <p>W przypadku dodania produktu leczniczego Trulicity do aktualnie stosowanego schematu leczenia metforminą i (lub) pioglitazonem, metforminę 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), metforminę i (lub) inhibitor SGLT-2 można nadal podawać w tej samej dawce. W przypadku dodania produktu leczniczego do aktualnie stosowanego schematu leczenia pochodną sulfonylomocznika lub insuliną, można rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.</p>
Droga podania	Podanie podskórne
Mechanizm działania	<p>Dulaglutyd jest długo działającym agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1). Częsteczka 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 dulaglutylidu będąca analogiem GLP-1 ma strukturę w około 90% homologiczną do naturalnie występującego ludzkiego GLP-1 (7-37). Ze względu na rozkład cząsteczki 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 cząsteczka 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 cząsteczkę dulaglutylidu skonstruowano tak, by uniemożliwić reakcję immunologiczną zależną od receptora Fcγ i zmniejszyć immunogeny potencjał produktu.</p> <p>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.</p>

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

3.2.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

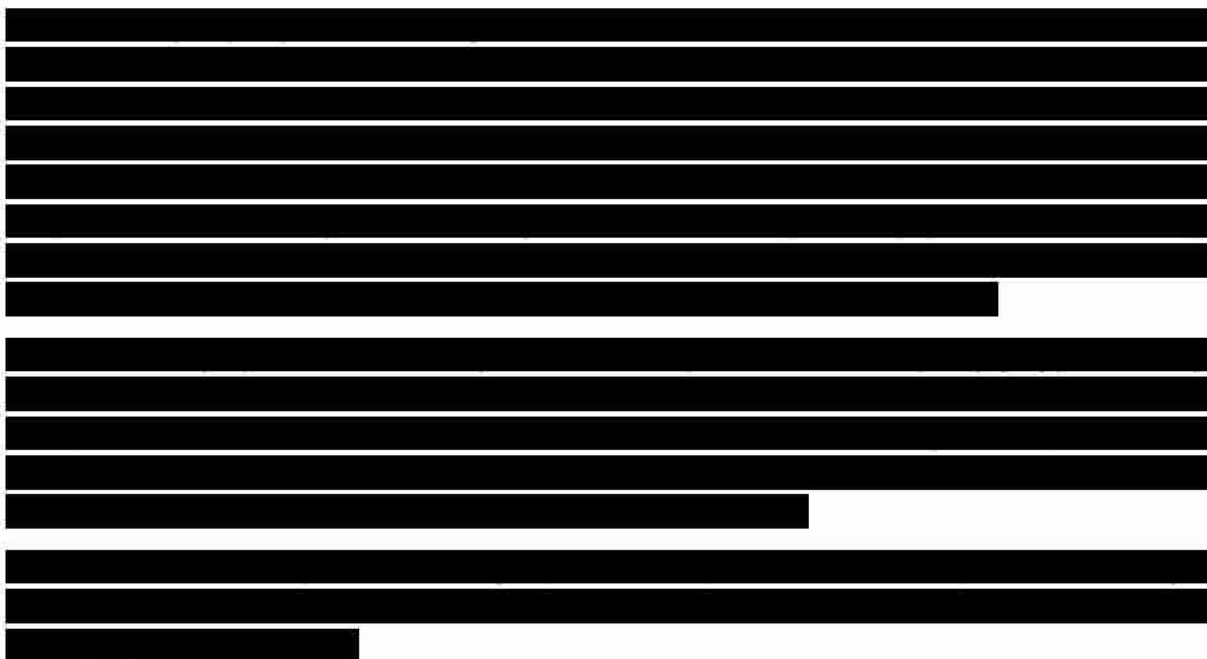
3.2.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce produkt Trulicity® jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5%, z otyłością zdefiniowaną jako BMI \geq 30kg/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 \geq 55 lat dla mężczyzn,
 - \geq 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu.

3.2.2.1 Warunki refundacji dla dulaglutynu

Zgodnie z zapisami art. 15 Ustawy z dnia 17 sierpnia 2023 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 2023].



[Redacted]

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

[Redacted]

3.2.2.2 Opis schematu podziału ryzyka (RSS)

[Redacted]

3.2.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Stanowisko i rekomendację AOTMiT dotyczącą finansowania analizowanego produktu leczniczego przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące terapii preparatem Trulicity®.

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 11 października 2021 roku; Rekomendacja nr 119/2021 z dnia 15 października 2021 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Stanowisko RP: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Trylicity, dulaglutidum, we wskazaniu: leczenie 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 rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu. Jednocześnie, rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Trulicity, dulaglutidum, we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, Uzasadnienie:</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu u pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu [fragment zażółcony] i wydania w aptece [fragment zażółcony] pod warunkiem [fragment zażółcony] oraz wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczyłby całkowity budżet płatnika na refundację ocenianej technologii. Uzasadnienie:</p>

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>Dulaglutyd, analog GLP-1, jest nowoczesnym lekiem przeciwcukrzycowym, leki z tej grupy w większym stopniu zmniejszają ryzyko sercowo-naczyniowe niż inne leki przeciwcukrzycowe. W badaniu AWARD-2 dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydz. wykazał istotną przewagę nad insuliną glargine w redukcji poziomu HbA1c w okresach 52 i 78 tygodni, co świadczy o skuteczniejszej kontroli poziomu cukru we krwi. Badanie REWIND potwierdziło, że dulaglutyd zmniejsza ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawały mięśnia sercowego niezakończone zgonem oraz udary mózgu. Pomimo że badanie REWIND nie oceniało subpopulacji zgodnej z ocenianym wnioskiem, wyniki pokazują znaczące korzyści w populacji ogólnej, szczególnie dla pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Warto także przeanalizować finansowanie leków z grupy analogów GLP-1 oraz flozyn, aby efektywnie zarządzać kosztami i zapewnić dostęp do skutecznych terapii.</p>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2017 z dnia 11 września 2017 roku; Rekomendacja nr 54/2017 z dnia 19 września 2017 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Stanowisko RP: 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 nowej grupy limitowej wspólnie z innymi analogami GLP-1, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową.</p> <p>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 dulaglutylu w porównaniu do insuliny glargine skutkuje istotną statystycznie różnicą (po 52 tyg. obserwacji) na korzyść dulaglutylu 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 dulaglutylu we wnioskowanej</p>	<p>Stanowisko Prezesa: 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 sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$.</p> <p>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 dulaglutylu (DUL) względem przyjętego, głównego komparatora - insuliny glargine (GLA), drugie dowodzi, że</p>

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>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 znajdują się poniżej krzywej opłacalności kosztowej) wynosi ok. 80%.</p>	<p>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.</p> <p>Przedmiot wniosku</p> <p>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.</p>

3.2.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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. 11. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu Trulicity w leczeniu cukrzycy typu 2.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Francja, HAS 2021	Cukrzyca typu 2	Pozytywna	<p>Komitet uznał, że korzyści kliniczne stosowania TRULICITY (dulaglutyd) są znaczące w przypadku stosowania jako dodatek do innych leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny, gdy obecne leczenie w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, tylko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jako terapia podwójna w połączeniu z metforminą, • jako terapia potrójna w połączeniu z metforminą i insuliną, • jako terapia potrójna w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika. <p>Niewystarczające do uzasadnienia publicznego finansowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako dodatek do diety i ćwiczeń w monoterapii, gdy metformina jest uznawana za nieodpowiednią z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań, • jako terapia podwójna w połączeniu z pochodną sulfonylomocznika, • jako terapia podwójna w połączeniu z insuliną. <p>Komitet wydał pozytywną opinię dotyczącą utrzymania włączenia TRULICITY na listę leków szpitalnych i aptecznych refundowanych tylko dla stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jako terapia podwójna w połączeniu z metforminą, • jako terapia potrójna w połączeniu z metforminą i insuliną, • jako terapia potrójna w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika. <p>Komitet wydał negatywną opinię dotyczącą włączenia TRULICITY:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako dodatek do diety i ćwiczeń w monoterapii, gdy metformina jest uznawana za nieodpowiednią z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań, • jako terapia podwójna w połączeniu z pochodną sulfonylomocznika, • jako terapia podwójna w połączeniu z insuliną.
Holandia, Zorginstituut Nederland, 2017	Refundacja leków grupowych w leczeniu cukrzycy - pierwszy wynik, Okrągły Stół Diabetologiczny	pozytywna	<p>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</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			cukrzycą typu 2, którzy poza stosowaniem jakichkolwiek leków doustnych nie osiągają 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 korzyść w przypadku, gdy celem leczenia jest kontrola stężenia glukozy we krwi poza normą.
Nowa Zelandia, PHARMAC, 2021	Leczenie dorosłych, którzy są w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań sercowych i nerkowych związanych z cukrzycą typu 2.	pozytywna	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 dulaglutylu, pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów dostępu (zwanymi 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, wildagliptyny 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 glikozyłowanej (HbA1c) w porównaniu z podawanym dwa razy na dobę agonistą GLP-1 oraz w porównaniu z długo działającym analogiem insuliny bazalnej u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii po zastosowaniu dwóch doustnych leków przeciwcukrzycowych.
Walia, AWMSG, 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 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 (metfor-

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			mina 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, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2023].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię” [AOTMiT 2016].

3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Dulaglutyd jest obecnie refundowany w cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowonaczyniowym (rozumianym jako potwierdzona choroba sercowonaczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu). Nowy wniosek zakłada rozszerzenie populacji o pacjentów z HbA1c wynoszącym co najmniej 7%, dla pacjentów z HbA1c wynoszącym 7-7,5% odpowiedni komparator stanowi leczenie oparte na insulinoterapii.

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

- 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej (Insulinum aspartum),
- 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,

- 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza,
- 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny,
- 252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1 (semaglutidum, dulaglutidum),
- 258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4.

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 dulaglutynu będzie insulina bazowa bez wskazania konkretnego typu insuliny, opierając analizę na dowodach o najwyższej wiarygodności (porównania bezpośrednie).

Inhibitory DPP-4 są obecnie refundowane przez płatnika publicznego w doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c wynosi >7% (przez co najmniej 3 miesiące) oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji - tj u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2:

- jako dodatek oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii, lub u pacjentów już leczonych sytagliptyną w skojarzeniu z metforminą;
- w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i pochodnej sulfonilomocznika;
- w leczeniu potrójnie skojarzonym z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów typu gamma (PPAR γ) (np. tiazolidynedionem) oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i agonisty receptora PPAR γ ;
- stosowania, jako lek uzupełniający podanie insuliny (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), pomocniczo wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie stałej dawki insuliny i metforminy nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii [ChPL Sitagliptin].

Inhibitory DPP-4 są objęte refundacją w znacznie szerszej populacji niż wnioskowana. Mogą być one stosowane już jako drugi po MET doustny lek hipoglikemizujący, tj. na wcześniejszym etapie leczenia niż Trulicity. Dodatkowo kryteria refundacyjne inhibitorów DPP-4 nie są ograniczone przez BMI oraz ryzyko sercowo-naczyniowe, podczas gdy refundacja dulaglutynu jest zawężona do pacjentów po niepowodzeniu co najmniej dwóch leków hipoglikemizujących, z otyłością (BMI ≥ 30 kg/m²) oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Dulaglutyn jest refundowany dla pacjentów z HbA1c $\geq 7,5\%$, niemniej nawet w przypadku rozszerzenia poziomu odcięcia HbA1c $\geq 7,0\%$ z przyczyn opisanych powyżej, inhibitory DPP-4 nie będą stanowiły odpowiedniego komparatora dla dulaglutynu ani w obecnie refundowanym, ani we wnioskowanym obecnie rozszerzonym wskazaniu.

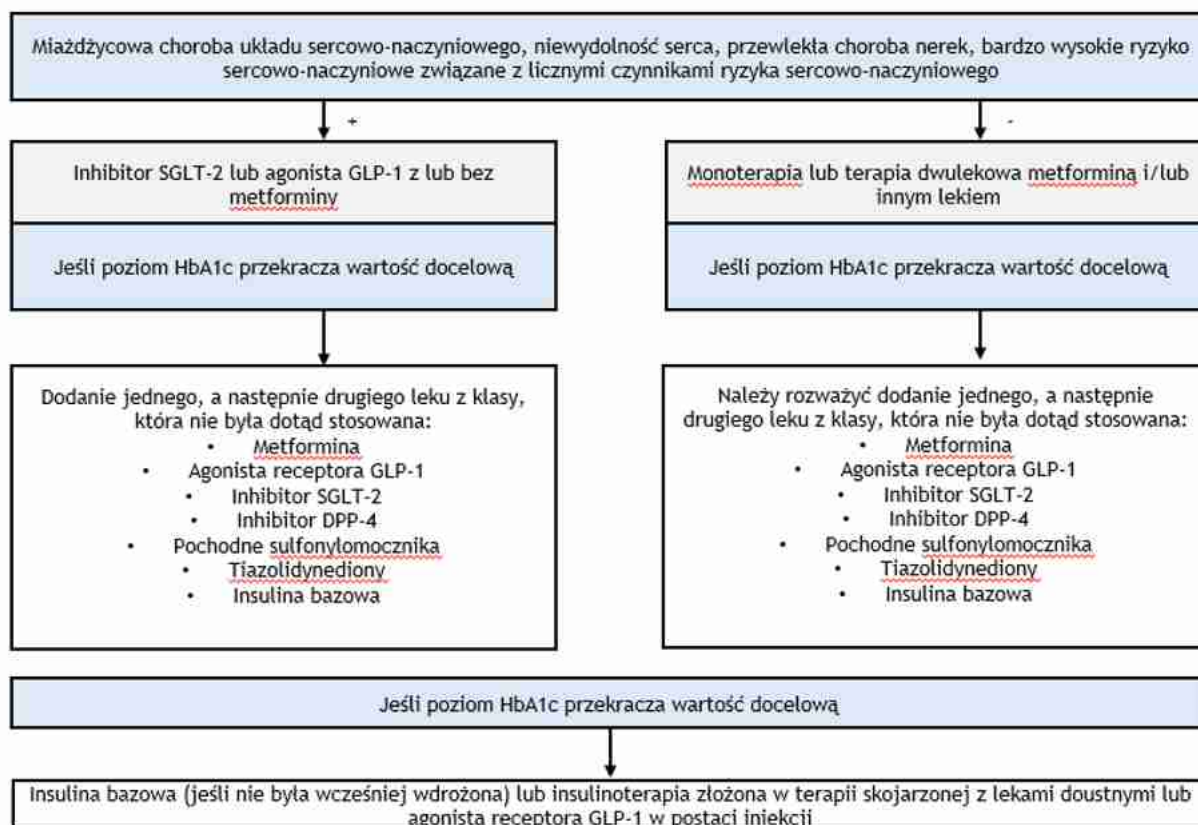
Zgodnie z danymi z portalu Medycyna Praktyczna akarboza jest stosowana w terapii wielolekowej razem z metforminą i innymi lekami przeciwcukrzycowymi, nie stanowi więc komparatora dla dulaglutytu [MP Leki przeciwcukrzycowe 2017].

Agonisty GLP-1, do których należą dulaglutyd i semaglutyd są lekami przeciwcukrzycowymi obecnie refundowanymi przez płatnika publicznego w identycznym wskazaniu refundacyjnym. Zakres wskazania refundacyjnego obejmuje pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowonaczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowonaczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka (wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet; dyslipidemia; nadciśnienie tętnicze; palenie tytoniu). Tym samym w przypadku rozszerzenia refundacji leku Trulicity o populację z poziomem HbA1c pomiędzy 7,0% a 7,49%, semaglutyd nie będzie stanowił komparatora dla leku Trulicity.

W grupie 252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1, refundacją objęty jest także lek Suliqua, będący preparatem skojarzony insulinum glarginum + lixisenatidum. Refundacja cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowonaczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowonaczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka (wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet; dyslipidemia; nadciśnienie tętnicze; palenie tytoniu). Tym samym w przypadku rozszerzenia refundacji leku Trulicity o populację z poziomem HbA1c pomiędzy 7,0% a 7,49%, Suliqua nie będzie stanowił komparatora dla dulaglutytu.

Inhibitory SGLT-2 jako leki doustne nie stanowią w praktyce komparatora dla dulaglutytu. W rzeczywistej praktyce klinicznej pacjent po niepowodzeniu dwóch leków doustnych stosowanych w pierwszej kolejności skorzysta z doustnych inhibitorów SGLT-2 jako terapii odsuwającej w czasie stosowanie iniekcji, a dopiero później w razie konieczności intensyfikacji leczenia zdecyduje się iniekcje w postaci analogu GLP-1 lub insulinoterapii. Potwierdzają to badania Diabetologia online i Ng 2015, zgodnie z którymi zdecydowana większość tj. ok. 73% pacjentów w Polsce wyraża obawę przed rozpoczęciem insulinoterapii. 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. Wytyczne PTD 2023 wskazują, że u pacjentów z chorobą sercowonaczyniową lub wysokim ryzykiem sercowonaczyniowym terapia inhibitorem SGLT-2 lub analogiem GLP-1 powinna być dodana do metforminy na wczesnym etapie leczenia (por. Ryc. 2) Wnioskowane wskazanie dla leku Trulicity dotyczy pacjentów po niepowodzeniu 2 doustnych leków przeciwcukrzycowych. Tym samym z dużym prawdopodobieństwem w populacji pacjentów z chorobą układu sercowonaczyniowego lub wysokim ryzykiem sercowonaczyniowym przed analogiem GLP-1 będzie stosowany inhibitor SGLT-2.

Ryc. 2. Algorytm leczenia pacjentów rozpoczynających terapię w cukrzycy typu 2 (PTD 2023).



Argumentem, który może przekładać się na preferowanie SGLT-2 przed GLP-1 jest niższy poziom odpłatności.

Obecne wskazanie refundacyjne dla inhibitorów SGLT-2 pokrywa się tylko w pewnym stopniu z wnioskowanym wskazaniem dla dulaglutytu (por. Tab. 3.), tj. w zakresie wartości BMI o wartości 30-35 kg/m² tylko w subpopulacji pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi.

Tym samym inhibitory SGLT-2 nie stanowią komparatora dla leku Trulicity ani w zakresie aktualnego wskazania refundacyjnego, ani w przypadku obecnie wnioskowanym rozszerzeniu kryteriów refundacyjnych.

Biorąc powyższe pod uwagę jako główny komparator wybrano leczenie oparte na insulinoterapii, będącej terapią iniekcyjną, która jest obecnie stosowana po niepowodzeniu leków hipoglikemizujących w populacji objętej niniejszym wnioskiem

Dodatkowo w analizie przedstawiono porównanie dawki 1,5 mg z dawkami 3,0 mg i 4,5 mg dulaglutytu - dawki 3,0 mg i 4,5 mg nie są w niniejszej analizie komparatorami w tym samym znaczeniu co insulina. W praktyce klinicznej refundacja dulaglutytu oznacza opóźnienie stosowania insulinoterapii, dlatego też jako główny komparator wybrano insulinę i przeprowadzono odpowiednie porównania. Celem dodatkowej analizy dla różnych dawek dulaglutytu było pokazanie, że dawki 3,0 mg i 4,5 mg wykazują większą skuteczność w leczeniu cukrzycy niż dawka początkowa 1,5 mg, przy jednoczesnym zachowaniu porównywalnego poziomu bezpieczeństwa, a tym samym mogą stanowić kolejny krok opóźniający zastosowanie insulinoterapii. Jest to dodatkowy atut wnioskowanej interwencji, ponieważ w przy-

padku pacjentów, którzy mogą wymagać intensyfikacji leczenia dulaglutydem, istnieje bezpieczna możliwość zwiększania dawki od wyjściowego poziomu (1,5 mg) w ramach jednego produktu.

3.3.2 Charakterystyka komparatorów

3.3.2.1 Długodziałające analogi insuliny 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. Insulina glargine jest metabolizowana do 2 aktywnych metabolitów, M1 i M2. Podstawowe działanie insuliny, także insuliny glargine polega na regulowaniu metabolizmu glukozy. Insulina i jej analogi zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzenie obwodowego zużycia glukozy, szczególnie przez mięśnie szkieletowe i tkankę tłuszczową oraz poprzez hamowanie wytwarzania glukozy w wątrobie. Insulina hamuje lipolizę w komórkach tłuszczowych, hamuje proteolizę i nasila syntezę białek [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. U pacjentów z cukrzycą typu 2 produkt leczniczy można stosować również w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Moc produktu jest wyrażona w jednostkach. Jednostki te odnoszą się do produktu leczniczego Lantus® i nie są tym samym co jednostki międzynarodowe lub jednostki wyrażające moc innych analogów insuliny [ChPL Lantus®].

3.3.2.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą - chlorek cynku, metakrezol, glicerol, kwas solny, wodorotlenek sodu, polisorbato 20.

3.3.2.1.5 Przedawkowania

Objawy przedawkowania insuliny mogą prowadzić do ciężkiej hipoglikemii, niekiedy długotrwałej i zagrażającej życiu. Łagodne objawy hipoglikemii można leczyć podając doustnie węglowodany. Może zajść konieczność zmiany dawki, schematu przyjmowania posiłków lub aktywności fizycznej. W ciężkiej hipoglikemii ze śpiączką, drgawkami lub zaburzeniami neurologicznymi należy podać domięśniowo lub podskórnie glukagon lub dożylnie stężony roztwór glukozy. Pacjent powinien być obserwowany i otrzymać posiłek zawierający węglowodany, ponieważ hipoglikemia może nawrócić, pomimo widocznej poprawy klinicznej.

3.3.2.1.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Hipoglikemia (bardzo często), jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym w leczeniu insulina, 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: $< 1/10\ 000$; nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem (Tab. 12).

Tab. 12. Częstość występowania działań niepożądanych Insuliny glargine®.

System klasyfikacji układów i narządów MedRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	-	Reakcje alergiczne	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia	-	-	-	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	-	-	-	-	Zaburzenia smaku	-
Zaburzenia oka	-	-	-	Zaburzenia widzenia, retinopatia	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Lipohypertrofia	Lipoatrofia	-	-	Amyloidoza skórna
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 pożądaną 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 dulaglutylu we wnioskowanej populacji w ramach kontroli glikemii w porównaniu z głównym komparatorem – insuliną bazalną. Przegląd objął również ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dulaglutylu 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 (Tab. 13).

Tab. 13. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci z cukrzycą typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,0%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym*
Interwencja (I)	dulaglutyd (w dawce 1,5 mg oraz 0,75 mg)
Komparatory (C)	<ul style="list-style-type: none"> • w części dotyczącej kontroli glikemii: <ul style="list-style-type: none"> ○ insulina bazowa lub intensyfikacja leczenia insuliną bazową, ○ dulaglutyd w dawkach 3,5 mg oraz 4 mg, • w części dotyczącej prewencji chorób sercowo-naczyniowych <ul style="list-style-type: none"> ○ placebo (standardowe leczenie cukrzycy) ○ dodatkowo[#]: <ul style="list-style-type: none"> ▪ semaglutyd, ▪ inhibitory SGLT-2 (dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna)
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> • W zakresie skuteczności w części dotyczącej kontroli glikemii: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenie niepożądane, • poważne zdarzenie niepożądane, • zgon z powodu zdarzenia niepożądanego, • zgon z dowolnej przyczyny, • przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • 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

Kryterium	Charakterystyka
-----------	-----------------

*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 rycin

Ryc. 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) – wy-nik testu [Sieradzki 2020].....	11
Ryc. 2. Algorytm leczenia pacjentów rozpoczynających terapię w cukrzycy typu 2 (PTD 2023).....	47

Spis tabel

Tab. 1. Kraje o największym stopniu zachorowalności na cukrzycę [Gugala-Mirosz 2018].	12
.....	13
Tab. 3 Liczba pacjentów z cukrzycą typu II z niepowodzeniem co najmniej 2 terapii, z BMI \geq 30, HbA1c \geq 7% oraz z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych [opracowanie własne].	14
.....	15
.....	16
.....	17
Tab. 7	33
Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	34
.....	37
Tab. 10 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące terapii preparatem Trulicity®.	38
Tab. 11. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu Trulicity w leczeniu cukrzycy typu 2.	42
Tab. 12. Częstość występowania działań niepożądanych Insuliny glargine®.	49
Tab. 13. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	52

Piśmiennictwo

- 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. *Endocr Pract* 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. *Ann Intern Med* 2017. <https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M16-1860?download=true&journalCode=aim> [dostęp: 12.07.2024]
- ACP 2024** Quaseem A, Oblej AJ, Shamilyan T, et al. Newer Pharmacologic Treatments in Adults With Type 2 Diabetes: A Clinical Guideline From the American College of Physicians - *Annals of Internal Medicine* 2024
- ADA 2017** Cefalu WT. American Diabetes Association standards of medical care in diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1)
- ADA 2024** The American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care* 2024
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- 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. *Colombia Med (Cali)* 2016;47(2):109-31.
- AWMSG 2019** All Wales Medicines Strategy Group, Final Appraisal Recommendation Dulaglutide (Trulicity®) 1,5 mg and 0,75 mg solution for injection
- CADTH 2016** Canada's Drug and Health Technology Agency, Updated CADTH Reimbursement Recommendations From a Streamlined Drug Class of Therapeutic Review Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus, 2024
- CDA 2016** Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. *Can J Diabetes* 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, [dostęp: 12.07.2024]
- ChPL Sitagliptin®** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/sitagliptin-metformin-hydrochloride-sun-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 09.07.2024]
- Diabetologia online** http://diabetologiaonline.pl/lekarz_diabeto_adoz,info,92.html ostatni dostęp 15.08.2024
- ESC 2023** European Society of Cardiology Guidelines for the management of

cardiovascular disease in patients with diabetes, European Heart Journal 2023

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-powin-nismy-sie-bac->, [dostęp 12.07.2024 r.]

HAS 2021 Haute Autorite De Sante, Transparency Committee summary 2021, A GLP-1 Summary

IDF 2017 IDF Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care - 2017

IDF 2020 International Diabetes Federation, Diabetes facts&figures 2020, <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>, [dostęp 12.07.2024].

Interna Szczeklika 2023 <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.1>. [dostęp 04.07.2024]

IQWiG 2020 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Dulaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) 2020

Katra 2017 Katra B., Cukrzyca typu 1, Medycyna praktyczna 2017, <https://www.mp.pl/cukrzyca/cukrzyca/typ1/65948,cukrzyca-typu-1>, [dostęp: 12.07.2024]

KDS 2015 Korean Diabetes Association. 2015 Treatment Guidelines for Diabetes. 5th ed. 2015 : <http://www.diabetes.or.kr/bbs/> [dostęp 12.07.2024]

MP Leki przeciwcu-krzycowe 2017 <https://www.mp.pl/cukrzyca/leczenie/65898,leki-przeciwcukrzycowe>

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. International journal of clinical practice, 69(10), 1050-1070.

[REDACTED] [REDACTED]

NICE 2022 National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management 2015, updated 2022.

Obwieszczenie MZ 2024 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 mlipca 2024 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>, [dostęp: 12.07.2024]

PHARMAC 2021 Dulaglutide receives Medsafe approval, PHARMAC 2021

PTB 2023 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą 2023

RACGP 2016 The Royal Australian College of General Practitioners. General practice management of type 2 diabetes: 2016-18. East Melbourne, Vic: RACGP, 2016, <http://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/diabetes> [dostęp 12.07.2024]

Roberts 2010 Roberts A. W., Cedzyński Ł. - Ryzyko sercowo-naczyniowe i prewencja u pacjentów z cukrzycą, Clinical Medicine, 2010

Rozporządzenie MZ 2023 Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego

- przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- SBD 2015** Sociedade Brasileira de Diabetes. Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 2: Algoritmo SBD 2015. Posicionamento Oficial SBD n 02/2015. <http://www.diabetes.org.br/> [dostęp 12.07.2024]
- Sieradzki 2020** Sieradzki J., Płaczkiewicz-Jankowska E., Cukrzyca, Medycyna Praktyczna 2020, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.1>, [dostęp 12.07.2024]
- Shiny NFZ** <https://shiny.nfz.gov.pl/cukrzyca/> [dostęp 24.09.2024]
- SMC 2016** Scottish Medicines Consortium dulaglutide 0.75mg and 1.5mg solution for injection in pre-filled pen (Trulicity®) SMC No. (1110/15)
- 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. <https://www.bmj.com/content/321/7258/405> [dostęp 12.07.2024]
- Szafarowska** Szafarowska M., Olchow K., Cukrzyca typu 1 – charakterystyka, przyczyny, objawy, leczenie, abc zdrowie, <https://portal.abczdrowie.pl/cukrzyca-typu-1>, [dostęp 12.07.2024]
- UKPDS 1998** 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.
- UKPDS 1999** UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes: UKPDS34. *Lancet*1998;352:854-65
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Wei 1998** Wei, M., Gaskill, S. P., Haffner, S. M., & Stern, M. P. (1998). *Effects of Diabetes and Level of Glycemia on All-Cause and Cardiovascular Mortality: The San Antonio Heart Study*. *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>, [dostęp 12.07.2024]
- Witek 2012** Witek P, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małeckie M; The Polish Diabetes Registry for Adults – a pilot study *Diabetologia Kliniczna* 2012, tom 1, nr 1.
- Zorginstituut Nederland 2017** Okrągły Stół Opieki Diabetologicznej: poprawa opieki lekowej i pomocowej dla chorych na cukrzycę, 2017

