



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku  
Trulicity (dulaglutyd)  
we wskazaniu:**

Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c  $\geq 7,0\%$ , z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.9.2024

Data ukończenia: 24 października 2024 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Eli Lilly Polska Sp. z o.o.).

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AACE</b>	American Association of Clinical Endocrinology
<b>ACP</b>	The American College of Physicians
<b>ADA</b>	The American Diabetes Association
<b>ADR</b>	Niepożądane działanie leku (ang. <i>adverse drug reaction</i> )
<b>ADS</b>	The Australian Diabetes Society
<b>AE</b>	Analiza ekonomiczna
<b>AEMPS</b>	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>AUC</b>	Pole pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i> )
<b>AUC<sub>t</sub></b>	Pole pod krzywą w czasie jednego interwału dawkowania (ang. <i>area under the curve during a dosing interval</i> )
<b>AWA</b>	Analiza Weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BC</b>	Analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i> )
<b>BDR</b>	Retinopatia nieproliferacyjna (ang. <i>background diabetic retinopathy</i> )
<b>BID</b>	Dwa razy dziennie (lat. <i>bis in die</i> )
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
<b>bpm</b>	Uderzenia na minutę (ang. <i>beats per minute</i> )
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>cAMP</b>	Cyklicznego adenozymonofosforanu
<b>CDM</b>	Internetowy model ekonomiczny CDM (ang. <i>Core Diabetes Model</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>Cmax</b>	Maksymalne stężenie leku w osoczu krwi (ang. <i>maximum concentration</i> )
<b>CUA</b>	Analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i> )
<b>CV</b>	Układ sercowo-naczyniowy (ang. <i>cardiovascular</i> )
<b>CVD</b>	Choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>cardiovascular disease</i> )
<b>CVOT</b>	Badania dotyczące prewencji chorób sercowo-naczyniowych (ang. <i>cardiovascular outcome trials</i> )
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>DPP-4</b>	Dipeptydylopeptydaza-4
<b>DPP-4i</b>	Inhibitor dipeptydylopeptydazy-4 (ang. <i>dipeptidyl peptidase-4 inhibitor</i> )
<b>DSA</b>	Jednokierunkową analizę wrażliwości (ang. <i>deterministic sensitivity analysis</i> )
<b>DUL</b>	Dulaglutyd
<b>EASD</b>	The European Association for the Study of Diabetes

<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	European public assessment report
<b>EQ-5D</b>	Europejski Kwestionariusz Oceny Jakości Życia składający się z 5 domen (ang. <i>five-level version of the EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire</i> )
<b>ESC</b>	<i>European Society of Cardiology</i>
<b>ESRD</b>	Chorobą nerek w stadium końcowym (ang. <i>end stage renal disease</i> )
<b>EURD</b>	The European Union reference dates
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FPG</b>	Glikemia na czczo (ang. <i>Fasting plasma glucose</i> );
<b>G-BA</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss
<b>GLA</b>	Insulina glargine
<b>GLIM</b>	Glimepiryd
<b>GLP-1</b>	Glukagonopodobny peptyd-1
<b>GLP-1 RA</b>	Agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (ang. <i>glucagon like peptide-1 receptor agonist</i> )
<b>GRP</b>	Ciężka proteinuria (ang. <i>gross proteinuria</i> )
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HbA1c</b>	Hemoglobina glikolowana
<b>HDL-C</b>	Cholesterol lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. <i>High-Density Lipoprotein Cholesterol</i> )
<b>HF</b>	Niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i> )
<b>HFrEF</b>	Rodzaj niewydolności serca z osłabioną lewą komorą serca (ang. <i>Heart Failure with Reduced Ejection Fraction</i> )
<b>hHF</b>	Hospitalizację z powodu niewydolności serca (ang. <i>hospitalization for Heart Failure</i> )
<b>HOMA2-%B</b>	Ocena modelu homeostazy dotycząca funkcji komórek $\beta$ trzustki (ang. <i><math>\beta</math>-cell function assessed with the homeostasis model assessments</i> )
<b>HR</b>	Współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>IgG4</b>	Ludzka immunoglobulina G4
<b>INR</b>	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany, standaryzowany współczynnik czasu protrombinowego (ang. <i>international normalized ratio</i> )
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LDL-C</b>	Cholesterol lipoprotein o niskiej gęstości (ang. <i>Low-Density Lipoprotein Cholesterol</i> )
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 poz. 686)
<b>LVH</b>	Przerost lewej komory serca (ang. <i>left ventricular hypertrophy</i> )
<b>LY</b>	Lata życia (ang. <i>life years</i> )
<b>LYG</b>	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i> )
<b>MA</b>	Mikroalbuminuria (ang. <i>microalbuminuria</i> )
<b>MACE</b>	Poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (ang. <i>major adverse cardiovascular events</i> )
<b>MAIC</b>	Dopasowanie populacji (ang. <i>Matching-adjusted indirect comparison</i> )
<b>MD</b>	Średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
<b>ME</b>	Obrzęk plamki żółtej (ang. <i>macular edema</i> )
<b>MET</b>	Metformina

<b>MI</b>	Zawał mięśnia sercowego (ang. <i>myocardial infarction</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>MZ SR</b>	Ministerstva zdravotništva Slovenskej republiky
<b>n</b>	Liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy
<b>N</b>	Liczba badanych
<b>NAFLD</b>	Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (ang. <i>nonalcoholic fatty liver disease</i> )
<b>NCD</b>	Noncommunicable diseases
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	Parametr wyznaczający liczbę osób, które należałoby leczyć, aby wystąpiło działanie niepożądane u jednej (ang. <i>number needed to harm</i> )
<b>NNT</b>	Parameter wyznaczający liczbę osób, których poddanie określonej interwencji w określonym czasie wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i> )
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>OECD</b>	Organizacją Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (ang. <i>Organisation for Economic Cooperation and Development</i> )
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>p</b>	Graniczny poziom istotności statystycznej
<b>p.p.</b>	Punkty procentowe
<b>PBAC</b>	The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PCI</b>	Przeżytkowa interwencja wieńcowa (ang. <i>Percutaneous Coronary Intervention</i> )
<b>PDR</b>	Retinopatia proliferacyjna (ang. <i>proliferative diabetic retinopathy</i> )
<b>PICO/PICOS</b>	P (populacja), I (interwencja), C (komparator), O (wyniki), S (typ badania)
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PPAR-γ</b>	Receptory Aktywowane Proliferatorami Peroksysomów- γ
<b>PS</b>	Przegląd systematyczny
<b>PSA</b>	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> )
<b>PSM</b>	Pochodne sulfonylomocznika
<b>PSUR/PSURs</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> )
<b>PTD</b>	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
<b>PVD</b>	choroba naczyń obwodowych (ang. <i>peripheral vascular disease</i> )
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
<b>RMP</b>	Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i> )
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
<b>RR</b>	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )

<b>SAE/SAEs</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> ) /średnia ekspozycja
<b>SGLT2</b>	Kotransporter sodowo-glukozowy (ang. <i>sodium glucose co-transporter</i> )
<b>SGLT2i</b>	inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego (ang. <i>sodium glucose co-transporter inhibitor</i> )
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SMPG</b>	Własny pomiar glukozy w osoczu (ang. <i>self-monitored plasma glucose</i> )
<b>SULF</b>	Sulfonilomocznik
<b>SVL</b>	Utrata wzroku (ang. <i>severe vision loss</i> )
<b>t1/2</b>	Okres półtrwania
<b>T2DM</b>	Cukrzyca typu drugiego (ang. <i>type 2 diabetes mellitus</i> )
<b>TEAE/ TEAEs</b>	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia (ang. <i>Treatment Emergent Adverse Events</i> )
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TLV</b>	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
<b>tmax</b>	Czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia (ang. <i>time to maximum concentration</i> )
<b>TZD</b>	Tiazolidinediony (agonista PPAR-γ)
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL/URPLWMiPB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.)
<b>WE</b>	Wspólnota Europejska w kontekście Unii Europejskiej (UE)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej
<b>ZN</b>	Zorginstituut Nederland

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	7
1. Informacje o wniosku .....	9
2. Przedmiot i historia zlecenia .....	10
2.1. Korespondencja w sprawie .....	10
2.2. Kompletność dokumentacji .....	10
3. Problem decyzyjny .....	11
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	18
3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych .....	29
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	31
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę .....	32
4. Ocena analizy klinicznej .....	33
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	33
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	33
4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	35
4.1.3. Ocena strategii wyszukiwania .....	35
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	36
4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	40
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy .....	41
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	43
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	43
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	43
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	46
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	51
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	51
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	52
4.3. Komentarz Agencji .....	58

---

5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	61
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	61
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy .....	61
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	62
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	63
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	63
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	63
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości .....	64
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	66
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy .....	67
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	68
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	68
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	68
5.4.	Komentarz Agencji .....	68
6.	Ocena analizy wpływu na budżet .....	70
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	70
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy .....	70
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	71
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	73
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	74
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy .....	75
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości .....	76
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	76
6.4.	Komentarz Agencji .....	76
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	78
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego .....	82
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....	83
10.	Kluczowe informacje i wnioski .....	89
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....	95
12.	Źródła.....	97
13.	Załączniki.....	99



# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 26.08.2024  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3336.2024.2.EBI  
PLR.4500.3337.2024.2.EBI  
PLR.4500.3338.2024.2.EBI  
PLR.4500.3339.2024.2.EBI

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku.
- 

Wnioskowana technologia

- Produkt leczniczy:
    - Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,75 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, GTIN: 05909991219130;
    - Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, GTIN: 05909991219161;
    - Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 3,0 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, GTIN: 08594012697638;
    - Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 4,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, GTIN: 08594012697645;
  - 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<sup>2</sup> 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.
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym;
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny:

Eli Lilly Nederland B.V.,  
Papendorpseweg 83,  
3528 BJ Utrecht,  
Holandia

---

Wnioskodawca:

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

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 26.08.2024 r., znak PLR.4500.3336.2024.2.EBI, PLR.4500.3337.2024.2.EBI, PLR.4500.3338.2024.2.EBI, PLR.4500.3339.2024.2.EBI (data wpływu do AOTMiT 26.08.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,75 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, GTIN: 05909991219130;
- Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, GTIN: 05909991219161;
- Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 3,0 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, GTIN: 08594012697638;
- Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 4,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, GTIN: 08594012697645;

we wskazaniu: 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<sup>2</sup> 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.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 20.09.2024 r., znak OT.423.0.9.2024.13.DR. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 06.10.2024 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, Warszawa, 2024 r.
- Analiza kliniczna. Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, Warszawa, 2024 r.
- Analiza kosztów–użyteczności. Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, Warszawa, 2024 r.
- Analiza wpływu na budżet. Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, Warszawa, 2024 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Trulicity (dulaglutyd) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie znak OT.423.0.9.2024.13.DR.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,75 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, GTIN: 05909991219130;</li> <li>Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, GTIN: 05909991219161;</li> <li>Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 3,0 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, GTIN: 08594012697638;</li> <li>Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 4,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, GTIN: 08594012697645;</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	A10BJ05 (Leki stosowane w cukrzycy, leki obniżające stężenie glukozy we krwi, z wyłączeniem insuliny)
<b>Substancja czynna</b>	Dulaglutyd
<b>Droga podania</b>	Podanie podskórne.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Dulaglutyd jest długo działającym agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1). Cząsteczka 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 dulaglutyd 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 dulaglutylu skonstruowano tak, by uniemożliwić reakcję immunologiczną zależną od receptora Fcy i zmniejszyć immunogenność potencjał produktu.</p> <p>Dulaglutyd jest długo działającym agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1). Dulaglutyd wykazuje kilka hipoglikemizujących działań GLP-1. W przypadku zwiększonego stężenia glukozy dulaglutyd powoduje zwiększenie ilości wewnątrzkomórkowego cyklicznego adenozyνομonofosforanu (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>
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	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 <sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek $\geq$ 55 lat dla mężczyzn, $\geq$ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Źródło: ChPL Trulicity

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 listopada 2014 r.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 sierpnia 2019 r.</p> <p>Data ostatniej aktualizacji przeglądu wiedzy na temat leku Trulicity i uzasadnienia udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE: luty 2023 r.</p>
---	---

<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt leczniczy Trulicity jest wskazany w leczeniu pacjentów w wieku 10 lat i powyżej z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w monoterapii, gdy stosowanie metforminy uważa się za niewłaściwe z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań,</li> <li>• w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie dotyczy.
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</li> </ul> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</li> </ul> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> <li>• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</li> </ul>

Źródło: ChPL Trulicity; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trulicity> [dostęp: 31.07.2024 r.]

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Trulicity był przedmiotem oceny AOTMiT w 2017 r. we wskazaniu:

„Leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika z poziomem HbA1c  $\geq$  8% oraz BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>”;

Natomiast w 2021 roku był oceniany we wskazaniu:

„Cukrzyca typu 2, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek  $\geq$  55 lat dla mężczyzn,  $\geq$ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.”,

Produkt leczniczy Trulicity w obydwu przypadkach otrzymał warunkowo pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT (rekomendacja nr 54/2017 z dnia 19 września 2017 r., BIP 78/2017<sup>1</sup> oraz rekomendacja nr 119/2021 z dnia 15 października 2021 r., BIP 113/2021<sup>2</sup>).

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

<sup>1</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5036-078-2017-zlc?highlight=WyJ0cnVsaWNpdHkiXQ==> [dostęp 27.09.2024 r.]

<sup>2</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7473-113-2021-zlc?highlight=WyJ0cnVsaWNpdHkiXQ==> [dostęp 27.09.2024 r.]

Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa – „252.0, Leki przeciw cukrzycowe – agoniści GLP-1”
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[Redacted content]

### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wniosek refundacyjny dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Trulicity we wskazaniu:

„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<sup>2</sup> 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.”.

Obecnie produkt leczniczy Trulicity nie jest finansowany w ramach Obwieszczenia MZ ze środków publicznych. (Termin wejścia w życie decyzji: 2022-09-01; Okres obowiązywania decyzji: 2 lata).

Do 30.09.2024 r. dulaglutyd był refundowany 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/m<sup>2</sup> 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.”.

Tym samym na dzień złożenia wniosku refundacyjnego (18.04.2024r.) dotyczył on rozszerzenia wskazania refundacyjnego o pacjentów z HbA1c  $\geq$  7,0% do  $<$  7,5%. Natomiast zgodnie ze stanem obecnym wniosek dotyczy objęcia refundacją pacjentów w całym proponowanym wskazaniu refundacyjnym (z **HbA1c  $\geq$  7,0%**).

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Trulicity.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Proponowany poziom odpłatności leku Trulicity jest zgodny z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek i kategorii refundacyjnej.

**Grupa limitowa**

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Trulicity w ocenianym wskazaniu w ramach istniejącej grupy limitowej. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do ww. kwestii.

**Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka****Dodatkowe uwagi**

W opinii analityków Agencji przedłożony przez Wnioskodawcę schemat PICO (ang. population, intervention, comparison, outcome, study) w ramach definicji populacji docelowej, interwencji oraz przyjętych komparatorów nie odpowiada problemowi zdrowotnemu, który wynika ze złożonych analiz zarówno w kontekście refundacyjnym przed 30.09.2024 r. (kiedy produkt leczniczy Trulicity był finansowany ze środków publicznych); jak i w kontekście refundacyjnym po 30.09.2024 r. (brak finansowania produktu leczniczego Trulicity ze środków publicznych). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Porównanie PICO Wnioskodawcy z PICO proponowanym przez Agencję

Kategoria	Propozycja Agencji (stan refundacyjny przed 30.09.2024 r.)	Propozycja Agencji (stan refundacyjny po 30.09.2024 r.)	Kryteria włączenia do opracowania Wnioskodawcy		
			„Kontrola glikemii”	„Analiza skuteczności i bezpieczeństwa dawek 3 mg oraz 4,5 mg”	„Wpływ na układ sercowo-naczyniowy”
<b>Populacja</b>	<p>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c od <b>≥ 7,0% do &lt;7,5%</b>, z otyłością definiowaną jako BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p> <p>1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub</p> <p>2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub</p> <p>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</p>	<p>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c <b>od ≥ 7,0%</b>, z otyłością definiowaną jako BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p> <p>1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub</p> <p>2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub</p> <p>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</p>	<p>Pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym.</p>	<p>Pacjenci z cukrzycą typu 2</p>	<p>Pacjenci z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</p>
<b>Interwencja</b>	<p>Dulaglutyd: 0,75 mg lub 1,5 mg lub 3 mg lub 4,5 mg – dawkowanie zgodne z ChPL</p>	<p>Dulaglutyd: 0,75 mg lub 1,5 mg lub 3 mg lub 4,5 mg – dawkowanie zgodne z ChPL</p>	<p>Dulaglutyd: 1,5 mg lub 0,75 mg</p>	<p>Dulaglutyd: 1,5 mg</p>	<p>Dulaglutyd</p>
<b>Komparator</b>	<p>Insulina bazowa, doustne leki przeciwcukrzycowe (PSM, gliptyny)</p>	<p>Insulina bazowa, doustne leki przeciwcukrzycowe (PSM, gliptyny) – w całym zakresie + Semaglutyd; Insulinum glarginum + Lixisenatidum; kanagliflozyna, dapagliflozyna; empagliflozyna – w populacji z HbA1c <b>od ≥ 7,5%</b></p>	<p>Insulina bazowa lub insulina bazowa w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym</p>	<p>Dulaglutyd: 3 mg lub 4,5 mg</p>	<p>Dowolny refundowany obecnie w Polsce</p>

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

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 niewydolności różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

### Klasyfikacja

Cukrzyca typu 2 mieści się w rozpoznaniu E11 wg klasyfikacji ICD-10 (Cukrzyca insulinoniezależna), które obejmuje następujące jednostki chorobowe:

- cukrzyca (bez otyłości) (z otyłością):
  - ✓ osób dorosłych
  - ✓ typu dorosłych u osób młodych (MODY)
  - ✓ bez skłonności do ketozy
  - ✓ stabilna
  - ✓ typu 2
- cukrzyca insulinoniezależna u osób młodych.

### Epidemiologia

Zgodnie z Organizacją Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (ang. Organisation for Economic Cooperation and Development, OECD) (2018) liczba chorych na cukrzycę na świecie wzrasta. W części krajów europejskich standaryzowane wiekiem współczynniki zachorowalności ustabilizowały się, jednak w niektórych krajach Europy Wschodniej, Centralnej i Południowej nieznacznie wzrastają. Wynika to m.in. ze wzrostu odsetka osób otyłych i spadku aktywności fizycznej populacji będących głównymi czynnikami ryzyka cukrzycy typu 2. Jednym ze źródeł danych o epidemiologii cukrzycy jest NCD Risk Factor Collaboration. Najnowsze dane opublikowane przez tę instytucję pochodzą z 2014 r. i wskazują, że w Polsce na cukrzycę było chorych 2,97 mln dorosłych osób. Dane te uwzględniają informacje o osobach leczących się na cukrzycę oraz osobach niezdiagnozowanych. Dane NFZ wskazują, że w Polsce w 2014 roku na cukrzycę chorowało 2,55 mln dorosłych osób (4-letnia chorobowość rejestrowana na podstawie danych o zrealizowanych świadczeniach), a w 2018 r. liczba ta wzrosła do 2,86 mln. Wśród dorosłych dominowały osoby powyżej 55 r.ż. Osoby chore stanowiły w 2018 r. 9,1% populacji dorosłych. W przypadku dzieci i młodzieży w 2018 r. chorowało 22,0 tys. osób, co stanowiło 3,2 promila populacji dzieci i młodzieży.

### Rokowanie

Najistotniejszy wpływ na rokowanie w cukrzycy typu II mają powikłania sercowo-naczyniowe, zwłaszcza ryzyko wystąpienia udaru mózgu, amputacji. Choć cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, to w razie wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Dlatego większej wagi nabiera rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne, mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2. Nie oceniono dotychczas wpływu wieloletniej ścisłej kontroli glikemii rozpoczynanej u chorych bez makroangiopatii na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, ale wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet jeśli w przebiegu bardziej zaawansowanej cukrzycy wyrównanie glikemii nie różniło się od osiąganego w grupie kontrolnej. Tak więc dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u tych chorych.

Źródło: AWA OT.423.0.19.2023



### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### Dane NFZ

W trakcie prac nad AWA uzyskano dane z bazy NFZ, dot. liczby pacjentów i kosztów związanych z refundacją dulaglutylu. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 5. Liczba pacjentów oraz koszty związane z refundacją dulaglutylu w latach 2019-2023**

Parametr	Grupa wiekowa	2019	2020	2021	2022	2023
Liczba pacjentów (unikalne numery id), u których zrefundowano receptę na dulaglutyd*	Ogółem	8	4 321	10 861	33 826	44 127
	< 18 lat	0	15	33	16	7
	≥ 65 lat	8	1 294	3 672	14 162	21 029
Kwota refundacji [mln PLN]	Ogółem					
	< 18 lat					
	≥ 65 lat					
Kwota całkowita [mln PLN]	Ogółem					
	< 18 lat					
	≥ 65 lat					

\*kody EAN: 05909991219130; 05909991219161; 08594012697638; 08594012697645

**Tabela 6. Uprawnienia dodatkowe – leki bezpłatne w populacji 65+ oraz 18- (wejście w życie od 1 września 2023 r.)**

Parametr	Grupa wiekowa	2023
Liczba pacjentów (unikalne numery id), u których zrefundowano receptę na dulaglutyd* oraz sprawozdano adekwatny kod uprawnienia dodatkowego tj. DZ w przypadku populacji 18- oraz S w populacji 65+**	< 18 lat	
	≥ 65 lat	
Kwota refundacji [mln PLN]	< 18 lat	
	≥ 65 lat	
Kwota całkowita [mln PLN]	< 18 lat	
	≥ 65 lat	

\*kody EAN: 05909991219130; 05909991219161; 08594012697638; 08594012697645

\*\*kod uprawnienia dodatkowego: S – Pacjent posiadający uprawnienia określone w art. 43a ust. 1 pkt 2 ustawy o świadczeniach; DZ – Pacjent posiadający uprawnienia określone w art. 43a ust. 1 pkt 1 ustawy o świadczeniach (Źródło: Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2023 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie recept

<https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230001734/O/D20231734.pdf> (data dostępu: 17.09.2024 r.).

#### Eksperti kliniczni

W trakcie prac nad AWA nie otrzymano opinii od ankietowanych ekspertów klinicznych.

### 3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 17.10.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie zaleceń dotyczących postępowania we wnioskowanym wskazaniu.

Wyszukiwanie wytycznych przeprowadzono w następujących źródłach:

- American Association of Clinical Endocrinologists, (<https://www.aace.com>);
- American College of Physicians, (<https://www.acponline.org>);
- American Diabetes Association (<https://diabetesjournals.org>);
- Australian Diabetes Society, (<https://diabetessociety.com.au/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- Diabetes Canada, (<http://guidelines.diabetes.ca/>);
- European Association for Study of Diabetes (<https://www.easd.org/>);
- European Society of Cardiology (<https://www.escardio.org/>);
- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- International Diabetes Federation (<https://idf.org/>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- New Zealand Guidelines Group, ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne ([www.ptdiab.pl](http://www.ptdiab.pl));
- The Royal Australian College of General Practitioners, (<https://www.racgp.org.au/>);
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<https://www.sign.ac.uk/>);
- TripDatabase, (<https://www.tripdatabase.com/>).

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google i Google Scholar. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 3 lat. Wytyczne opublikowane do września 2021 r. uwzględniono przy poprzedniej ocenie wniosku refundacyjnego dla Trulicity, tj. w AWA OT.4230.17.2021 Trulicity.

Na potrzeby niniejszego raportu opisano 8 dokumentów, w tym wytyczne polskie (PTD 2024), europejskie (ESC 2023, NICE 2022), amerykańskie (ACP 2024, ADA 2024, AACE 2023), australijskie (ADS 2024) oraz międzynarodowe (ADA-EASD 2022-2023).

Stanowisko dotyczące stosowania dulaglutynu przedstawiono we wszystkich powyżej przedstawionych wytycznych, z wyjątkiem wytycznych NICE 2022.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD 2024 (Polska)	<p><b>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą</b></p> <p>U osób z cukrzycą ogólny cel wyrównania glikemii wyrażony wartością HbA1c wynosi nie więcej niż 7,0% (53 mmol/mol). [A]</p> <p>Hiperglikemię obniża się, korygując mechanizmy patogenetyczne cukrzycy typu 2 - insulinooporność, upośledzone wydzielanie insuliny i upośledzony efekt inkretynowy. Odrębnym mechanizmem terapeutycznym leków przeciwhiperglikemicznych jest działanie glikozuryczne. Leczenie cukrzycy typu 2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia oraz uwzględniać schorzenia towarzyszące. Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna (nie jest osiągnięta docelowa dla danego pacjenta wartość HbA1c), należy przejść po 3-4 miesiącach do kolejnego etapu. Unikanie zjawiska inercji terapeutycznej jest jednym z fundamentów efektywnej terapii cukrzycy typu 2.</p>

Doustne leki przeciwhiperglykemiczne, iniekcyjni agonści receptora GLP-1 oraz GIP/GLP-1 w terapii cukrzycy typu 2

- Farmakoterapii cukrzycy typu 2 powinny towarzyszyć: kompleksowa, ustrukturyzowana edukacja, właściwe postępowanie żywieniowe i zaplanowana aktywność fizyczna. Wybór leków powinien uwzględniać wszystkie indywidualne cechy pacjenta, w tym jego priorytety, styl życia i zachowania zdrowotne, choroby współistniejące, motywację, zaburzenia poznawcze oraz aspekty socjalne. [E]
- Jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważyć w pierwszej kolejności inhibitory SGLT2 (flozyny) lub agonistów receptora GLP-1, lub metforminę. 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 nefroprotektyny leków. [A]
- Terapię skojarzoną w nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy rozważyć u pacjentów z wymienionych wyżej grup ryzyka oraz w nasilonej hiperglikemii ( $HbA1c \geq 8,5\%$ ). [A]
- Jeżeli leczenie rozpoczęto od monoterapii, która staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowej wartości  $HbA1c$ , należy dodać drugi lek przeciwhiperglykemiczny. Decyzji tej nie należy odwlekać przez okres dłuższy niż 3-4 miesiące. [A]
- U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego przy 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. [A]
- U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca należy preferować flozyny, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania powinno się stosować agonistów receptora GLP-1. [A]
- U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub licznymi czynnikami ryzyka należy rozważać zastosowanie obu grup leków. 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. [A]
- U wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2 należy dążyć do osiągnięcia indywidualnie zdefiniowanych celów - glikemicznego oraz masy ciała. [B]
- Postępujący charakter cukrzycy typu 2 powoduje, że terapia insuliną w indywidualnie dobranych modelach jest wskazana u wielu osób z tą chorobą. [B]
- Wszystkie decyzje terapeutyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 powinny być podejmowane w porozumieniu z pacjentem i po uzyskaniu jego akceptacji. [E]

Rozpoczęcie terapii:

- modyfikacja stylu życia polegająca na zmniejszeniu kaloryczności posiłków oraz zwiększeniu aktywności fizycznej do minimum 30–45 minut na dobę w celu redukcji masy ciała,
- leczenie farmakologiczne może być inicjowane poprzez monoterapię lub terapię skojarzoną; jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważać w pierwszej kolejności inhibitory SGLT-2, agonistów receptora GLP-1 oraz metforminę,
- agonści receptora GLP-1 i inhibitory SGLT-2 o udowodnionych korzyściach powinny być preferowane u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, licznymi czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek; 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; u pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub licznymi czynnikami ryzyka należy rozważać zastosowanie obu grup leków; agonistów PPAR- $\gamma$  oraz saksagliptyny nie należy stosować u osób z niewydolnością serca,
- skuteczność terapeutyczną wdrożonego leczenia doustnego można ocenić dopiero po kilku tygodniach stosowania,
- decyzja o inicjacji terapii skojarzonej w nowo rozpoznanej cukrzycy powinna być w szczególności rozważana u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, a także przy nasilonej hiperglikemii ( $HbA1c > 8,5\%$ ). U pacjentów z wymienionych wyżej grup ryzyka w modelu skojarzonym powinien się znaleźć inhibitor SGLT-2 i/lub agonista receptora GLP-1.

Intensyfikacja terapii lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1, lub podwójnym agonista receptorów GIP/GLP-1:

- modyfikacja stylu życia i dołączenie do monoterapii lub dwulekowej terapii skojarzonej leku z klasy, która nie była uprzednio stosowana: metformina lub inhibitor SGLT-2, lub lek inkretynowy (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1, lub podwójny agonista receptorów GIP/ GLP-1), lub pochodna sulfonylomocznika, lub agonista PPAR- $\gamma$ . Wybór leku na każdym etapie powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące, w pierwszym rzędzie zdiagnozowaną chorobę układu sercowo-naczyniowego i przewlekłą chorobę nerek, a także współistnienie otyłości, ryzyko hipoglikemii oraz możliwości finansowe pacjenta. U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. Efekt ten wykazano w przypadku niektórych inhibitorów SGLT2 i niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1. Wczesna terapia skojarzona flozynami i/lub niektórymi agonistami receptora GLP-1, i/lub metforminą powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego. Również w przypadku współistnienia otyłości wskazane jest preferowanie agonisty receptora GLP-1 lub podwójnego agonisty receptorów GIP/GLP-1, lub inhibitorów SGLT-2. Przy dużym ryzyku hipoglikemii należy rozważyć te same grupy leków oraz inhibitor DPP-4 lub agonistę PPAR- $\gamma$ ,
- modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa lub czterolekowa z zastosowaniem leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: metformina, inhibitory SGLT2, agonści receptora GLP-1, podwójny agonista receptora GIP/GLP-1, pochodne sulfonylomocznika, inhibitory DPP-4, agonista PPAR- $\gamma$ . Wybór leków na tym etapie

opiera się na tych samych przesłankach co na wcześniejszym etapie oraz na ogólnych zasadach kojarzenia leków przeciwhiperglykemicznych.

**Intensyfikacja leczenia poprzez zastosowanie insuliny:**

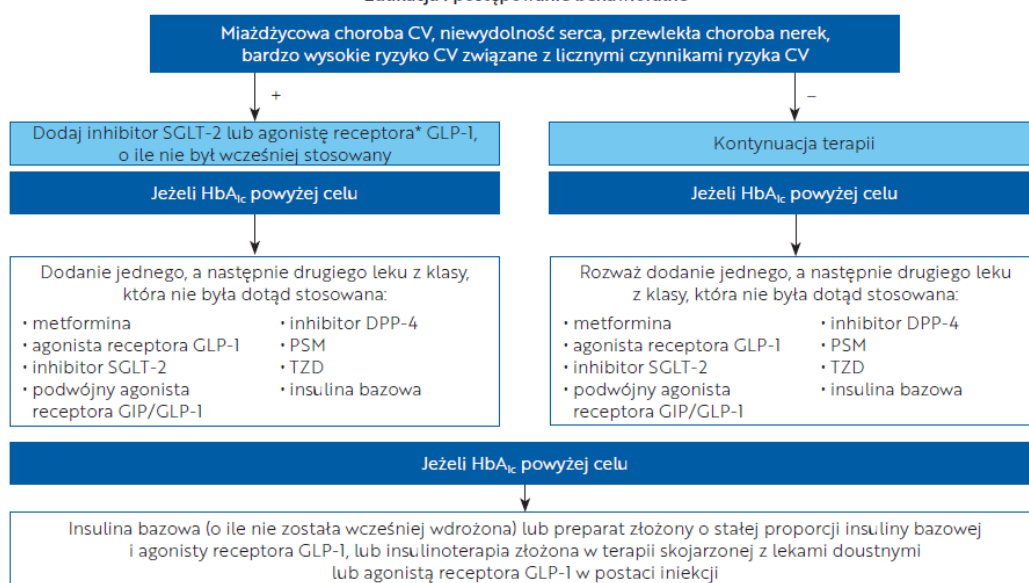
- modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta, przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający, analog ultradługodziałający), z kontynuacją podawania metforminy oraz innych leków doustnych lub agonisty receptora GLP-1 w iniekcjach, lub podwójnego agonisty receptora GIP/GLP-1, zwłaszcza przy współistniejącej otyłości. U pacjentów będących na pierwszej terapii iniekcyjnej, np. insuliny bazowej lub agonście receptora GLP-1, możliwa jest intensyfikacja przez zastosowanie preparatów złożonych o stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1. Preparaty te mogą być także pierwszą terapią iniekcyjną,
- modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z rekomendowaną kontynuacją podawania metforminy oraz innych leków doustnych (metforminy, leku inkretynowego, agonisty receptora PPAR- $\gamma$ , inhibitora SGLT-2) lub agonisty receptora GLP-1 w iniekcjach, lub podwójnego agonisty GIP/GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadmiernej masie ciała.

Na każdym etapie leczenia należy dążyć do osiągnięcia indywidualnie zdefiniowanego celu glikemicznego, masy ciała oraz innych celów terapii wieloczynnikowej.

**Pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio leczeni w modelu jedno- lub dwulekowym metforminą i/lub innym lekiem lub lekami**

**NA KAŻDYM ETAPIE LECZENIA NALEŻY DĄŻYĆ DO OSIĄGNIĘCIA INDYWIDUALNIE ZDEFINIOWANEGO CELU GLIKEMICZNEGO ORAZ MASY CIAŁA**

Edukacja i postępowanie behawioralne



CV – układ sercowo-naczyniowy, PSM – pochodne sulfonilomocznika, TZD – tiazolidynediony (agonista PPAR- $\gamma$ )

\*Flozynę lub agonistę receptora GLP-1 należy dodać niezależnie od stopnia złożoności modelu (np. terapia trójlekowa i czterolekowa, złożony model insulinoterapii u każdego pacjenta bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, który nie otrzymał leków z tych grup.

**Wykaz leków**

Przy doborze terapii i kojarzeniu leków należy rozważyć ich wpływ na parametry pozaglikemiczne (ryzyko zgonu, choroby sercowo-naczyniowe, przewlekłą chorobę nerek, masę ciała, ryzyko hipoglikemii, gospodarkę lipidową itp.) oraz indywidualizować terapię. Wyniki badań klinicznych z randomizacją wskazują na korzyści w zakresie redukcji śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej oraz punktów końcowych sercowo-naczyniowych i nerkowych w wyniku zastosowania niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2.

**Poziom dowodów:**

A - Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych, kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej wielośrodkowej próby klinicznej; dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych. Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine Uniwersytetu w Oksfordzie. Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych, kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej, jednośrodkowej lub wielośrodkowej próby klinicznej; dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych.

B - Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru; dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych. Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control).

C - Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań: dowody z prób klinicznych z randomizacją z  $\geq 1$  poważnym lub  $\geq 3$  mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki; dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków porównana

Organizacja , rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>z historyczną grupą kontrolną; dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków. Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem.</p> <p>E - Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: Deklaracja członków Zespołu ds. Zaleceń o potencjalnym konflikcie interesów dostępna jest na stronie internetowej: <a href="http://ptddiab.pl">ptddiab.pl</a>.</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: nie podano.</p>
ACP 2024 (USA)	<p><b>Wytyczne kliniczne dotyczące nowych metod leczenia farmakologicznego u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2</b></p> <p>Rekomendacje zawierają dowody na skuteczność i potencjalne szkody nowych terapii farmakologicznych w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z wszystkich przyczyn, chorób sercowo-naczyniowych oraz postępu przewlekłej choroby nerek u dorosłych z cukrzycą typu 2.</p> <p>ACP zaleca dodanie inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2) lub agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, w tym dulaglutyd, eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd i semaglutyd) do metforminy i modyfikacji stylu życia u dorosłych z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii (silne zalecenie; dowody wysokiej jakości).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Stosowanie agonistów GLP-1 w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z wszystkich przyczyn, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz udaru mózgu.</li> </ul> <p>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 wysokiej jakości).</p> <p>Metformina (o ile nie jest przeciwwskazana) i modyfikacje stylu życia są pierwszymi krokami w leczeniu cukrzycy typu 2. Przy wyborze dodatkowej terapii klinicyści powinni uwzględnić dowody dotyczące korzyści i potencjalnych szkód, obciążenie pacjenta, koszt leków oraz indywidualne preferencje pacjenta, docelową kontrolę glikemii, współistniejące choroby i ryzyko hipoglikemii.</p> <p>Zaleca się priorytetowo dodawanie inhibitorów SGLT-2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek. 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.</p> <p>Specjaliści kliniczni dążą do osiągnięcia poziomu HbA1c w przedziale od 7% do 8% u większości dorosłych z cukrzycą typu 2 oraz zmniejszenia intensywności 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.</p> <p>Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi może być zbędne u pacjentów przyjmujących metforminę w skojarzeniu z inhibitorem SGLT-2 lub agonistą GLP-1.</p> <p>W przypadku, gdy dodanie inhibitora SGLT-2 lub agonisty GLP-1 powoduje odpowiednią kontrolę glikemii, lekarze powinni zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie pochodnymi sulfonilomocznika lub insulinami długo działającymi ze względu na zwiększone ryzyko ciężkiej hipoglikemii.</p> <p>Pochodne sulfonilomocznika oraz insuliny długo działające są mniej skuteczne niż inhibitory SGLT-2 i agoniści GLP-1 w zmniejszaniu śmiertelności i zachorowalności z jakiegokolwiek przyczyny, mogą jednak mieć ograniczoną wartość w kontrolowaniu glikemii.</p> <p>Korzyści i szkody wynikające z dodatkowego leczenia farmakologicznego poza początkowym leczeniem dodatkowym są nieznanne (na przykład pacjent, który otrzymuje metforminę i inhibitor SGLT-2, ale w przyszłości otrzymuje dodatkowy agonistę GLP-1). Ponadto brakuje dowodów klinicznych dotyczących śmiertelności pacjentów, zachorowalności i hospitalizacji oraz dowodów ekonomicznych na stosowanie inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1 jako początkowego leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2.</p> <p>Plany opieki opartej na współpracy powinny uwzględniać zintegrowane działania mające na celu poprawę diety i kontrolę masy ciała, zdrowy sen, aktywność fizyczną, zarządzanie stresem oraz leczenie chorób współistniejących i jednocześnie przyjmowanych leków.</p> <p>Leczenie cukrzycy typu 2 powinno opierać się na współpracy i wyznaczaniu celów przez wszystkich członków zespołu, w tym farmaceutów klinicznych, aby ograniczyć ryzyko polipragmatyzacji i związanych z nią szkód.</p> <p>Systemy opieki zdrowotnej powinny mieć wdrożony proces oceny społecznych czynników ryzyka. Wszystkie odpowiednie podmioty i interesariusze powinni interweniować, aby połączyć dorosłych z cukrzycą typu 2 i niekorzystnymi społecznymi czynnikami ryzyka z usługami społecznymi i społecznościowymi.</p> <p>Obecnie nie ma generycznych inhibitorów SGLT-2 ani agonistów GLP-1, ale takie formułacje mogą stać się dostępne. Lekarze powinni przepisywać leki generyczne, gdy są dostępne, zamiast droższych leków markowych.</p> <p>Lekarze i pacjenci powinni omówić koszt dodatkowego inhibitora SGLT-2 lub agonisty GLP-1 przy wyborze leku z którejkolwiek z tych klas.</p> <p>Lekarze powinni zwracać uwagę na rasę i pochodzenie etniczne pacjentów jako społeczny czynnik ryzyka cukrzycy. Gorsze wyniki zdrowotne cukrzycy typu 2 mogą być pośredniczone przez takie czynniki, jak społeczne determinanty zdrowia.</p> <p><u>Poziomy dowodów naukowych i siła rekomendacji</u>: Wysoki – pewność, że prawdziwy efekt jest bliski szacunkowi efektu (interwencja „powoduje” efekt); Umiarkowany – pewna estymacja efektu, prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie bliski szacunkowi efektu, ale istnieje znaczna możliwość, że jest on zasadniczo różny (interwencja „prawdopodobnie powoduje”</p>

Organizacja , rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>efekt); Niski – pewność co do oszacowania efektu jest ograniczona, prawdziwy efekt może być zasadniczo różny od oszacowania efektu (interwencja „może skutkować” efektem). ACP rekomenduje (silne) – pewność, że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia lub odwrotnie, dotyczy większości pacjentów i większości okoliczności; ACP sugeruje (warunkowe) – korzyści prawdopodobnie przewyższają ryzyko i obciążenia lub odwrotnie, lecz istnieje znaczna niepewność, dotyczy wielu pacjentów, ale może różnić się w zależności od okoliczności, wartości i preferencji pacjenta.</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> CGC opracowało wytyczne kliniczne zgodnie z metodami opracowywania wytycznych ACP i swoją polityką dotyczącą ujawniania interesów i zarządzania konfliktami interesów. Wszystkie ujawnienia interesów finansowych i intelektualnych zostały ogłoszone, a potencjalne konflikty zostały omówione i zarządzane zgodnie z polityką CGC. Ujawnianie interesów i zarządzanie wszelkimi konfliktami można znaleźć na stronie internetowej ACP.</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Systematyczny przegląd i metaanaliza sieciowa zostały przeprowadzone przez ACP Center for Evidence Reviews w Minnesocie i sfinansowane przez ACP.</p>
ADA 2024 (USA)	<p><b>Wytyczne kliniczne dotyczące farmakologicznego podejścia do leczenia glikemii, w tym standardów opieki nad cukrzycą</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W leczeniu obniżającym poziom glukozy w cukrzycy typu 2 należy uwzględnić zdrowe zachowania związane ze stylem życia, edukację i wsparcie w zakresie samokontroli cukrzycy, unikanie bezwładności terapeutycznej oraz społeczne czynniki determinujące zdrowie. [A]</li> <li>• Podejście do wspólnego podejmowania decyzji skoncentrowane na pacjencie powinno kierować wyborem środków farmakologicznych dla dorosłych z cukrzycą typu 2. Należy wziąć pod uwagę wpływ na współistniejące choroby układu krążenia i nerek, skuteczność, ryzyko hipoglikemii, wpływ na wagę, koszty i dostęp, ryzyko działań niepożądanych i tolerancję oraz indywidualne preferencje. [E]</li> <li>• Plan leczenia obniżającego poziom glukozy powinien uwzględniać podejścia wspierające cele kontroli masy ciała u osób dorosłych z cukrzycą typu 2. [A]</li> <li>• W przypadku osób dorosłych z cukrzycą typu 2 należy stosować strategie farmakologiczne zapewniające wystarczającą skuteczność w celu osiągnięcia i utrzymania zamierzonych celów leczenia. [A]</li> <li>• Nie należy opóźniać modyfikacji leczenia (intensyfikacji lub deintensyfikacji) u osób dorosłych, które nie spełniają indywidualnych celów leczenia. [A]</li> <li>• Plan leczenia i zachowania związane z przyjmowaniem leków należy regularnie oceniać (np. co 3–6 miesięcy) i w razie potrzeby dostosowywać, aby uwzględnić konkretne czynniki wpływające na wybór leczenia. [E]</li> <li>• Wczesną terapię skojarzoną można rozważyć u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 na początku leczenia, aby skrócić czas osiągnięcia indywidualnych celów leczenia. [A]</li> <li>• U osób dorosłych z cukrzycą typu 2 bez chorób układu sercowo-naczyniowego i/lub nerek środki farmakologiczne powinny być stosowane w celu osiągnięcia zarówno indywidualnych celów glikemicznych, jak i wagowych. [A]</li> <li>• U osób dorosłych z cukrzycą typu 2, u których nie osiągnięto indywidualnych celów glikemicznych, wybór kolejnych leków obniżających poziom glukozy powinien uwzględniać indywidualne cele glikemiczne i wagowe, a także obecność innych współistniejących chorób metabolicznych i ryzyko hipoglikemii. [A]</li> <li>• U osób dorosłych z cukrzycą typu 2, u których nie osiągnięto indywidualnych celów dotyczących masy ciała, zaleca się dodatkowe interwencje w zakresie kontroli masy ciała (np. intensyfikację zmian w stylu życia, ustrukturyzowane programy kontroli masy ciała, środki farmakologiczne lub chirurgię metaboliczną, w zależności od potrzeb). [A]</li> <li>• U osób 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 środki zmniejszające ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i nerek (np. inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) i/lub agonista receptora peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1 RA)) w celu kontrolowania glikemii i kompleksowej redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od A1C i z uwzględnieniem czynników specyficznych dla danej osoby. [A]</li> <li>• U dorosłych z cukrzycą typu 2 i niewydolnością serca (z obniżoną lub zachowaną frakcją wyrzutową) zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 w celu kontrolowania glikemii i zapobiegania hospitalizacjom z powodu niewydolności serca. [A]</li> <li>• U dorosłych z cukrzycą typu 2, u których występuje przewlekła choroba nerek (z potwierdzonym szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) wynoszącym 20–60 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> i/lub albuminurią), należy stosować inhibitor SGLT2 w celu zminimalizowania postępu przewlekłej choroby nerek, zmniejszenia zdarzeń sercowo-naczyniowych i zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca, jednak korzyści glikemiczne inhibitorów SGLT2 są zmniejszone przy eGFR &lt;45 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>. [A]</li> <li>• U osób dorosłych z cukrzycą typu 2 i zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek (eGFR &lt;30 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>) w celu kontrolowania glikemii preferowany jest lek GLP-1 RA ze względu na niższe ryzyko hipoglikemii i zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. [B]</li> <li>• U dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 należy rozważyć rozpoczęcie leczenia insuliną niezależnie od stosowanego leczenia obniżającego stężenie glukozy we krwi lub stadium choroby, jeśli występują dowody na trwający katabolizm (np. nieoczekiwana utrata masy ciała), jeśli występują objawy hiperglikemii lub gdy stężenie HbA1c lub glukozy we krwi jest bardzo wysokie (tj. HbA1c &gt;10% [&gt;86 mmol/mol] lub stężenie glukozy we krwi ≥300 mg/dl [≥16,7 mmol/l]). [E]</li> <li>• U dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 preferowany jest GLP-1 RA, obejmujący podwójny zależny od glukozy polipeptyd insulinotropowy (GIP) i GLP-1 RA, zamiast insuliny. [A]</li> <li>• Jeśli stosowana jest insulina, zaleca się terapię skojarzoną z GLP-1 RA, w tym z podwójnym GIP i GLP-1 RA, w celu uzyskania większej skuteczności glikemicznej, a także korzystnego wpływu na masę ciała i ryzyko hipoglikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2. Dawkowanie insuliny należy ponownie ocenić po dodaniu lub zwiększeniu dawki GLP-1 RA lub podwójnego GIP i GLP-1 RA. [A]</li> </ul>

Organizacja , rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U osób dorosłych z cukrzycą typu 2, leki obniżające poziom glukozy mogą być kontynuowane po rozpoczęciu terapii insuliną (chyba, że są przeciwwskazane lub nie są tolerowane) w celu uzyskania trwałych korzyści glikemicznych i metabolicznych (tj. korzyści dla masy ciała, kardiometabolicznych lub nerek). [A]</li> <li>• Aby zminimalizować ryzyko hipoglikemii i obciążenie leczeniem podczas rozpoczynania terapii insuliną u dorosłych z cukrzycą typu 2, należy ponownie ocenić potrzebę i/lub dawkę leków obniżających poziom glukozy o wyższym ryzyku hipoglikemii (tj. sulfonilomocznika i meglitynidu). [A]</li> <li>• Należy monitorować oznaki nadmiernej bazy podczas terapii insuliną, takie jak dawka bazowa przekraczająca ~0,5 jednostek/kg/dzień, znaczna różnica glikemii od poranka spać do poranka lub od czasu po posiłku do czasu przed posiłkiem, występowanie hipoglikemii (świadomej lub nieświadomej) i duża zmienność glikemii. W przypadku podejrzenia nadmiernej bazy należy niezwłocznie przeprowadzić dokładną ponowną ocenę w celu dalszego dostosowania terapii do potrzeb danej osoby. [E]</li> <li>• Należy rutynowo oceniać wszystkie osoby z cukrzycą pod kątem przeszkód finansowych, które mogłyby utrudniać im leczenie cukrzycy. Lekarze, członkowie zespołu opieki nad cukrzycą i pracownicy służb socjalnych powinni współpracować, w miarę potrzeb i możliwości, aby wspierać te osoby poprzez wdrażanie strategii obniżania kosztów, poprawiając w ten sposób ich dostęp do opieki opartej na dowodach. [E]</li> <li>• U osób dorosłych z cukrzycą i barierami związanymi z kosztami należy rozważyć zastosowanie tańszych leków do kontroli glikemii (tj. metforminy, sulfonilomoczników, tiazolidynodionów i insuliny ludzkiej) w kontekście ryzyka wystąpienia hipoglikemii, przyrostu masy ciała, zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych oraz innych działań niepożądanych. [E]</li> </ul> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 sulfonilomocznika, 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 brzuszno- 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 <math>\geq 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</p> <p>Gdy HbA1c jest <math>\geq 1,5\%</math> 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, hipertriglicerydemia, ketoza). Często praktykuje się rozpoczynanie terapii insulinowej u osób, które prezentują poziom glukozy we krwi <math>\geq 300</math> mg/dL (<math>\geq 16,7</math> mmol/L) lub HbA1c <math>&gt; 10\%</math> (<math>&gt; 86</math> 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 ze złe zarządzaną hiperglikemią związaną z cukrzycą typu 2 mogą być również skutecznie leczone pochodną sulfonilomocznika, 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 sulfonilomocznika, w szczególności niższe ryzyko hipoglikemii (oba) oraz korzystne wpływy na wagę (oba), sercowo-naczyniowe (GLP-1 RAs) i nerkowe (GLP-1 RAs) punkty końcowe.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: Informacje o dualności zainteresowań każdego autora są dostępne na stronie <a href="https://doi.org/10.2337/dc24-SDIS">https://doi.org/10.2337/dc24-SDIS</a>.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>
<b>ADS 2024 (Australia)</b>	<p><b>Wytyczne kliniczne dotyczące algorytmu zarządzania glikemią w cukrzycy typu 2</b></p> <p>Wszyscy pacjenci powinni otrzymać edukację dotyczącą środków stylu życia: zdrowej diety, aktywności fizycznej i kontroli masy ciała. Określony, indywidualny cel HbA1c zwykle wynosi <math>\leq 53</math> mmol/mol (7,0%), ale powinien być odpowiednio zindywidualizowany.</p> <p>Utrata masy ciała <math>\geq 10\%</math> prawdopodobnie pozwoli na zmniejszenie lub zaprzestanie przyjmowania leków obniżających poziom glukozy. Należy rozważyć intensywne opcje zarządzania masą ciała, w tym: diety niskoenergetyczne lub bardzo niskoenergetyczne z zamiennikami posiłków, farmakoterapię lub chirurgię bariatryczną.</p> <p>Jeśli nie osiągnięto docelowego poziomu HbA1c lub jeśli występuje choroba sercowo-naczyniowa/przewlekła choroba nerek, należy sprawdzić czy pacjent rozumie samoleczenie, w tym leczenie farmakologiczne; upewnić się, że obecne</p>

Organizacja , rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>terapię są klinicznie odpowiednie, w tym choroby współistniejące/terapię wpływające na kontrolę glikemii; sprawdzić przestrzeganie zaleceń lekarskich; ocenić tolerancję, działania niepożądane i ryzyko interakcji.</p> <p><u>Monoterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformina,</li> <li>• Sulfonylomocznik (alternatywnie),</li> <li>• Insulina (rzadziej stosowana),</li> <li>• Rzadziej stosowane: akarboza, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT2, GLP-1RA lub tiazolidynodion.</li> </ul> <p>Metformina jest zazwyczaj stosowana w monoterapii, chyba że jest przeciwwskazana lub źle tolerowana.</p> <p><u>Terapia podwójna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SGLT2i,</li> <li>• GLP-1 RA,</li> <li>• DPP-4i,</li> <li>• Sulfonylomocznik (alternatywnie),</li> <li>• Insulina (alternatywnie),</li> <li>• Rzadziej stosowane: akarboza lub tiazolidynodion.</li> </ul> <p>Wybór leczenia polega na dodaniu doustnego środka lub terapii wstrzykiwanej. Wybór terapii podwójnej powinien być podyktowany względami klinicznymi (obecność lub wysokie ryzyko chorób układu krążenia, niewydolności serca, przewlekłej choroby nerek, ryzyka hipoglikemii, otyłości), profilem działań niepożądanych, przeciwwskazaniami i kosztami.</p> <p>Zaleca się dodanie SGLT2i (lub GLP-1RA, jeśli SGLT2i nie jest tolerowany lub przeciwwskazany) do innych leków obniżających poziom glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których występują również choroby układu sercowo-naczyniowego, liczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub choroba nerek.</p> <p>Warunkowo zaleca się dodanie DPP-4i do innych leków obniżających poziom glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których występuje choroba układu krążenia, wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub choroba nerek, a którym nie można przepisać SGLT2i lub GLP-1RA z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań.</p> <p>Warunkowo zaleca się, aby sulfonylomocznik nie był lekiem pierwszego wyboru i aby w terapii dwulekowej zastosować tometforminę, ponieważ może ona zwiększać ryzyko hipoglikemii.</p> <p><u>Wiele terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SGLT2i,</li> <li>• GLP-1 RA,</li> <li>• DPP-4i,</li> <li>• Sulfonylomocznik,</li> <li>• Insulina,</li> <li>• Rzadziej stosowane: akarboza lub tiazolidynodion.</li> </ul> <p>Wybór leczenia polega na uwzględnieniu dodatkowego środka doustnego lub GLP-1 RA lub insuliny. Wybór środków powinien być podyktowany względami klinicznymi, jak powyżej. Należy rozważyć przegląd wszelkich poprzednich leków, które nie zmniejszyły HbA1c o <math>\geq 0,5\%</math> po 3 miesiącach i wziąć pod uwagę korzyści glikemiczne i nieglikemiczne.</p> <p>Zaleca się dodanie SGLT2i (lub GLP-1RA, jeśli SGLT2i nie jest tolerowany lub przeciwwskazany) do innych leków obniżających poziom glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których występują również choroby układu sercowo-naczyniowego, liczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub choroba nerek.</p> <p>Warunkowo zaleca się dodanie DPP-4i do innych leków obniżających poziom glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których występuje choroba układu krążenia, wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub choroba nerek, a którym nie można przepisać SGLT2i lub GLP-1RA z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań.</p> <p><u>Następnie, aby zintensyfikować leczenie w celu osiągnięcia docelowych wartości glikemii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku stosowania metforminy+sulfonylomocznika+DPP-4i należy rozważyć dodanie SGLT2i lub zamianę DPP-4i na GLP-1RA lub SGLT2i.</li> <li>• W przypadku dodania terapii inkrzynowej należy zastosować albo DPP4i albo GLP-1RA (nie oba jednocześnie).</li> <li>• Jeśli stosowana jest insulina bazowa, należy rozważyć dodanie SGLT2i lub GLP-1RA lub insuliny bolusowej do posiłków lub zmienić na insulinę gotową/wspólną.</li> <li>• Jeśli stosowana jest metformina+DPP4i+SGLT2i, należy rozważyć dodanie sulfonylomocznika lub insuliny.</li> </ul> <p>Wraz ze wzrostem złożoności klinicznej należy rozważyć konsultację specjalisty endokrynologa.</p> <p>Należy w ciągu 3 miesięcy przeanalizować schemat leczenia i jeśli HbA1c nie jest zgodne z celem wzmocnić środki dotyczące stylu życia i przejrzeć strategię zarządzania wagą.</p> <p>Wśród GLP-1 RA wymienia się dulaglutyd, liraglutyd oraz semaglutyd.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano.</p>



Organizacja , rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
AAACE 2023 (USA)	<p><b>Wytyczne kliniczne dotyczące kompleksowego algorytmu leczenia cukrzycy typu 2</b></p> <p><u>Algorytm skoncentrowany na powikłaniach do kontroli glikemii</u></p> <p>Terapeutyczne zmiany stylu życia pozostają podstawowym elementem kontroli glikemii i powinny obejmować zdrowy plan posiłków, regularną aktywność fizyczną, zdrowe praktyki behawioralne i kontrolę masy ciała.</p> <p>U osób z cukrzycą typu 2, u których zdiagnozowano miażdżycową chorobę sercowo-naczyniową lub są one w grupie wysokiego ryzyka, należy rozpocząć leczenie GLP-1 RA o udowodnionej korzyści sercowo-naczyniowej (np. liraglutyd, semaglutyd lub dulaglutyd) jako terapię pierwszego rzutu niezależnie od docelowego stężenia A1C lub innych metod leczenia przeciwhiperqlikemicznego, w tym metforminy. Jako alternatywę dla GLP-1 RA, biorąc pod uwagę choroby współistniejące, potencjalne skutki uboczne i/lub preferencje pacjenta, lekarze mogą zalecić rozpoczęcie leczenia SGLT2i o udowodnionych korzyściach sercowo-naczyniowych w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnych powikłań sercowo-naczyniowych (MACE) lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową. U osób z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub u osób z wysokim ryzykiem jej wystąpienia stosowanie SGLT2i zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca niezależnie od podstawowego leczenia przeciwhiperqlikemicznego, sercowo-naczyniowego lub poziomu A1C, a u osób z niewydolnością serca i/lub przewlekłą chorobą nerek SGLT2i należy rozpocząć jako terapię pierwszego rzutu.</p> <p>SGLT2i należy zalecać osobom z cukrzycą typu 2 i niewydolnością serca niezależnie od docelowego stężenia A1C lub innych metod leczenia przeciwhiperqlikemicznego, w tym metforminy.</p> <p>Zaleca się ostrożność przy stosowaniu inhibitora DPP-4 u osób z zastoinową niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA (ang. New York Heart Association). Tiazolidynodion może nasilać zatrzymanie płynów i nie powinien być stosowany u osób z objawową niewydolnością serca, a rozpoczęcie stosowania pioglitazonu jest przeciwwskazane u osób z zastoinową niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA (ang. New York Heart Association). Jednak u pacjentów z insulinoopornością, ale bez zdiagnozowanej cukrzycy, u których wystąpił udar lub przemijający atak niedokrwienny, wykazano, że pioglitazon zmniejsza ryzyko ostrych zespołów wieńcowych.</p> <p>U osób z cukrzycą typu 2 i miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub u osób z wysokim ryzykiem jej wystąpienia zaleca się stosowanie GLP-1 RA o udowodnionej skuteczności w celu zmniejszenia ryzyka udaru. Pioglitazon wydaje się zmniejszać ryzyko ponownego udaru i należy go brać pod uwagę również w przypadku osób z insulinoopornością, stanem przedcukrzycowym lub cukrzycą typu 2 i wcześniejszym przemijającym atakiem niedokrwiennym lub udarem.</p> <p>Zaleca się stosowanie SGLT2i o udowodnionej skuteczności jako terapii podstawowej w celu zmniejszenia postępu cukrzycowej choroby nerek i ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u osób z cukrzycą typu 2 i cukrzycową chorobą nerek z eGFR 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, jeśli występuje również niewydolność serca.</p> <p>Docelowy poziom A1C powinien być indywidualizowany u osób z cukrzycą typu 2 i miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub z jej wysokim ryzykiem, z docelowym poziomem A1C wynoszącym 6,5% u większości dorosłych niebędących w ciąży, jeśli można go osiągnąć bezpiecznie. Należy wziąć pod uwagę oczekiwaną długość życia, czas trwania choroby, obecność lub brak powikłań mikro- i makronaczyniowych, czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, schorzenia współistniejące i ryzyko hipoglikemii, a także stan poznawczy i psychologiczny. Nowsze leki przeciwhiperqlikemiczne, takie jak GLP-1 RA i SGLT2i, wiążą się z niższym ryzykiem hipoglikemii, chyba że są stosowane z sulfonilomocznikiem, glinidami i/lub insuliną. Mniej rygorystyczne cele dotyczące stężenia A1C (7%–8%) należy przyjąć u osób z historią ciężkiej hipoglikemii, nieświadomością hipoglikemii, ograniczoną oczekiwaną długością życia, zaawansowaną chorobą nerek, rozległymi chorobami współistniejącymi lub długotrwałą cukrzycą, u których trudno było osiągnąć docelowy poziom A1C pomimo intensywnych wysiłków, pod warunkiem że dana osoba pozostaje wolna od objawów związanych z hiperqlikemią.</p> <p>Jeśli konieczne jest dalsze obniżenie A1C w celu osiągnięcia zindywidualizowanych celów glikemicznych, a funkcja nerek wynosi GFR &gt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, należy rozważyć metforminę, jeśli pacjent nie przyjmuje już tego środka. Każdy lek należy zwiększyć do maksymalnie tolerowanej zatwierdzonej dawki, a dodatkowe środki przeciwhiperqlikemiczne należy dodać w celu osiągnięcia celów glikemicznych. Jeśli początkowe A1C wynosi &gt;7,5%, może być konieczne wczesne leczenie skojarzone z 2 środkami, a u osób z początkowym A1C &gt;9% lub 1,5% powyżej celu należy rozpocząć jednoczesne podawanie 2 lub 3 środków przeciwhiperqlikemicznych. Jeśli występuje objawowa hiperqlikemia, A1C &gt;10% i/lub BG &gt;300 mg/dl, co sugeruje znaczny niedobór insuliny, należy rozpocząć leczenie insuliną bazową w celu obniżenia poziomu glukozy tak bezpiecznie i szybko, jak to możliwe. W tym scenariuszu można również rozważyć zastosowanie kombinacji insuliny bazowej z GLP-1 RA, ale należy pamiętać, że GLP-1 RA będzie wymagało fazy miareczkowania, która może potencjalnie opóźnić kontrolę glikemii.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<div style="text-align: center;"> <p><b>COMPLICATIONS-CENTRIC ALGORITHM FOR GLYCEMIC CONTROL</b></p> </div> <p><small><sup>1</sup>High risk for ASCVD: albuminuria or proteinuria, hypertension and left ventricular (LV) hypertrophy, LV systolic or diastolic dysfunction, ankle-brachial index &lt;0.9. <sup>2</sup>TZDs are contraindicated in NYHA Class III/IV HF. <sup>3</sup>ASCVD: liraglutide/semaglutide/dulaglutide or Stroke: semaglutide/dulaglutide. <sup>4</sup>canagliflozin/empagliflozin. <sup>5</sup>Use SGLT2i or GLP-1 RA with proven benefit.</small></p> <p><small>COPYRIGHT © 2023 AACE. May not be reproduced in any form without express written permission from Elsevier on behalf of AACE. Visit <a href="https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.02.001">https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.02.001</a> to request copyright permission.</small></p> <p style="text-align: right;"><b>AACE</b></p> <p>Algorithm Figure 6-Complications-Centric Glycemic Control</p>
<p><b>ESC 2023 (Europa)</b></p>	<p><b>* Trzy środki GLP-1 RA zatwierdzone przez FDA w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACEs) (w tym udaru) to dulaglutyd (z lub bez zdiagnozowanej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej), liraglutyd i podskórny semaglutyd (u osób z ustaloną chorobą układu krążenia).</b></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: Zespół zadaniowy został powołany zgodnie z polityką AACE dotyczącą konfliktu interesów i różnorodności, równości i integracji. To oświadczenie konsensusu zostało opracowane przez grupę akredytowanych specjalistów medycznych w dziedzinie endokrynologii. W skład zespołu zadaniowego weszli obecni członkowie AACE.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: AACE nie otrzymało żadnego zewnętrznego finansowania na opracowanie tego konsensusu.</i></p> <p><b>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorób układu krążenia u pacjentów z cukrzycą</b></p> <p><u>Wytyczne postępowania u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej (CVD):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z nadwagą lub otyłością należy rozważyć podanie leków obniżających poziom glukozy wpływających na utratę masy ciała (np. GLP-1 RA) w celu zmniejszenia masy ciała [IIa,B].</li> <li>• Aby zmniejszyć ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, zaleca się rzucenie palenia [I,A].</li> <li>• Zaleca się priorytetowe traktowanie leków hipoglikemizujących o udowodnionych korzyściach ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz o udowodnionym bezpieczeństwie ze strony układu sercowo-naczyniowego w porównaniu z lekami bez udowodnionych korzyści ze stosowania układu sercowo-naczyniowego lub bez potwierdzonego bezpieczeństwa ze strony układu sercowo-naczyniowego [I,C].</li> <li>• Inhibitory SGLT2 o udowodnionej korzyści dla układu sercowo-naczyniowego (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna, sotagliflozyna) są zalecane u pacjentów z cukrzycą typu 2 i miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową w celu zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od początkowej lub docelowej wartości HbA1c i niezależnie od jednocześnie stosowanych leków hipoglikemizujących [I,A].</li> <li>• GLP-1 RA o udowodnionej korzyści dla układu sercowo-naczyniowego (liraglutyd, semaglutyd s.c., dulaglutyd, efpeglenatyd) są zalecane u pacjentów z cukrzycą typu 2 i miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową w celu zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od początkowej lub docelowej wartości HbA1c i niezależnie od jednocześnie stosowanych leków hipoglikemizujących [I, A].</li> <li>• Jeśli konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii, u pacjentów z cukrzycą typu 2 i miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważyć metforminę [IIa,C].</li> <li>• Jeśli konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii, u pacjentów z cukrzycą typu 2 i miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową bez niewydolności serca, można rozważyć zastosowanie pioglitazonu [IIb,B].</li> <li>• U pacjentów z cukrzycą typu 2 i miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub bez ciężkich uszkodzeń narządów, obciążonych wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem CVD, można rozważyć leczenie metforminą w celu zmniejszenia ryzyka CVD [IIb,C].</li> </ul>

Organizacja , rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z cukrzycą typu 2 i miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub bez ciężkich uszkodzeń narządów, ale z 10-letnim ryzykiem CVD <math>\geq 10\%</math>, można rozważyć leczenie inhibitorem SGLT2 lub GLP-1 RA w celu zmniejszenia ryzyka CVD [IIb,C].</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji:</i> I – technologia rekomendowana; IIa – technologia powinna być rozważona; IIb – technologia może być rozważona.</p> <p><i>Poziom dowodów:</i> A – metaanalizy, przeglądy systematyczne, wielokrotne badania RCT; B – pojedyncze RCT lub duże nierandomizowane badania kliniczne; C – konsensus opinii eksperckich, małe badania kliniczne lub badania retrospektywne.</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> Część autorów zadeklarowała konflikt interesów.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> Grupa zadaniowa otrzymała pełne wsparcie finansowe od ESC, bez żadnego udziału sektora opieki zdrowotnej.</p>
ADA-EASD 2022-2023 (USA- Europa)	<p><b>Wytyczne kliniczne dotyczące zarządzania hiperglikemią w cukrzycy typu 2</b></p> <p><b>Farmakoterapia w cukrzycy typu 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U osób z cukrzycą typu 2 i stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową (ang. cardiovascular disease, CVD), w celu redukcji poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (ang. major adverse cardiovascular events, MACE), niewydolności serca (ang. heart failure, HF) oraz poprawy funkcji nerek, należy zastosować analogi receptora GLP-1 lub inhibitory SGLT2 o udowodnionej korzyści.</li> <li>U osób z przewlekłą chorobą nerek i <math>eGFR \geq 20</math> ml/min na <math>1,73m^2</math> i <math>UACR &gt; 3,0</math> mg/mmol (<math>&gt; 30</math> mg/g) należy rozpocząć stosowanie inhibitora SGLT2i o udowodnionej skuteczności w celu zapobiegania MACE, niewydolności serca i poprawy funkcjonowania nerek. Jeśli takie leczenie nie jest dobrze tolerowane lub jest przeciwwskazane, można rozważyć zastosowanie agonisty receptora GLP-1 o udowodnionej skuteczności w zapobieganiu MACE i powinno być kontynuowane do czasu, gdy wskazane jest leczenie nerkozastępcze.</li> <li>U osób z niewydolnością serca należy stosować inhibitor SGLT2.</li> <li>U osób bez utrwalonej choroby układu sercowo-naczyniowego, ale z wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (takimi jak wiek <math>\geq 55</math> lat, otyłość, nadciśnienie, palenie tytoniu, dyslipidemia lub albuminuria), można rozważyć zastosowanie agonisty receptora GLP-1 o udowodnionej skuteczności w zapobieganiu MACE lub inhibitora SGLT2 o udowodnionej skuteczności w celu zapobiegania MACE, niewydolności serca i poprawy funkcjonowania nerek.</li> <li>U osób z niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek, ustaloną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, decyzja o zastosowaniu agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT2 o udowodnionej skuteczności powinna być podjęta niezależnie od wcześniejszego stosowania metforminy.</li> </ul> <p><b>Zalecenia dla inhibitorów SGLT2 i agonistów GLP-1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U odpowiednich osób wysokiego ryzyka z rozpoznaną cukrzycą typu 2 decyzję o leczeniu agonistą receptora GLP-1 lub inhibitorem SGLT2 w celu zmniejszenia MACE, hHF, zgonu CV lub postępu przewlekłej choroby nerek należy rozważyć niezależnie od wyjściowego HbA1c lub zindywidualizowanego celu HbA1c.</li> <li>W przypadku osób starszych wybór leków w celu poprawy funkcjonowania serca i nerek nie powinien się różnić od wyboru leków w innych grupach wiekowych.</li> <li>U młodszych osób z cukrzycą (<math>&lt; 40</math> lat) należy rozważyć wczesne zastosowanie terapii skojarzonej.</li> </ul> <p><b>Szczegółowe zalecenia dla inhibitorów SGLT2 i agonistów GLP-1</b></p> <p><b>Inhibitory SGLT-2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z ustaloną miażdżycową CVD lub bez, ale z HFrEF (EF <math>&lt; 45\%</math>) lub przewlekłą chorobą nerek (<math>eGFR</math> 30 do <math>\leq 60</math> ml/min/<math>1,73</math> m<sup>2</sup> lub <math>UACR &gt; 30</math> mg/g, szczególnie <math>UACR &gt; 300</math> mg/g) zalecane jest stosowanie inhibitorów SGLT2 w związku z tym, iż poziom dowodów jest najwyższy (na korzyść) dla inhibitorów SGLT2.</li> <li>Inhibitory SGLT2 są zalecane u pacjentów z cukrzycą typu 2 i HF, szczególnie u tych z HFrEF, w celu redukcji hHF, MACE i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.</li> <li>Inhibitory SGLT2 są zalecane w celu zapobiegania postępowi przewlekłej choroby nerek, hHF, MACE i zgonom CV u pacjentów z cukrzycą typu 2 z przewlekłą chorobą nerek.</li> <li>Pacjenci z wrzodami stóp lub z wysokim ryzykiem amputacji powinni być leczeni inhibitorami SGLT2 wyłącznie po starannym zaadresowaniu ryzyka i korzyści oraz kompleksowej edukacji na temat pielęgnacji stóp i zapobiegania amputacji, i wspólnej decyzji pacjenta i lekarza.</li> </ul> <p><b>Agoniści receptora GLP-1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z cukrzycą typu 2 i stwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (wcześniejszy zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny, niestabilna dławica piersiowa ze zmianami w EKG, niedokrwienie mięśnia sercowego podczas obrazowania lub testu wysiłkowego lub rewaskularyzacja tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych), u których MACE jest najpoważniejszym zagrożeniem, zalecane jest stosowanie agonistów receptora GLP-1 w związku z tym, iż poziom dowodów na korzyść MACE jest najwyższy dla agonistów receptora GLP-1.</li> <li>Aby zmniejszyć ryzyko MACE, agonistów receptora GLP-1 można również rozważyć u pacjentów z cukrzycą typu 2 bez ustalonej CVD ze wskaźnikami wysokiego ryzyka, w szczególności u pacjentów w wieku 55 lat lub starszych ze zwężeniem tętnic wieńcowych, szyjnych lub kończyn dolnych <math>&gt; 50\%</math>, przerostem lewej komory serca, <math>eGFR &lt; 60</math> ml/min/<math>1,73</math> m<sup>2</sup> lub albuminurią.</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p> <p><i>Konflikt interesów:</i> W dokumencie przedstawiono dualizm zainteresowań autorów wytycznych klinicznych.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> Ta aktywność została sfinansowana przez American Diabetes Association i European Association for the Study of Diabetes.</p>

Organizacja , rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NICE 2022	<p><b>Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania u dorosłych z cukrzycą typu 2</b></p> <p><u>Cel leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HbA1c 6,5% (48 mmol/mol) w przypadku pacjentów pozostających przy postępowaniu dietetycznym.</li> <li>HbA1c 7,0% (53 mmol/mol) dla pacjentów leczonych farmaceutycznie.</li> </ul> <p><u>Opcje leczenia, gdy kolejne interwencje są niezbędne</u></p> <p>1.7.17 Wprowadzaj leki w terapii skojarzonej stopniowo, sprawdzając skuteczność i tolerancję każdego leku.</p> <p>1.7.18 U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których monoterapia nie pozwala kontrolować stężenia HbA1c na poziomie zaplanowanym dla danego pacjenta, rozważ dodanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitora DPP-4, lub</li> <li>pioglitazonu, lub</li> <li>poходnej sulfonilomocznika, lub</li> <li>inhibitora SGLT2.</li> </ul> <p>W przypadku dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 i przewlekłą chorobę nerek należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi inhibitorów SGLT2. W przypadku chorych z przewlekłą niewydolnością serca lub rozpoznaną miażdżycową chorobę układu krążenia lub w grupie wysokiego ryzyka rozwoju choroby układu krążenia należy podać inhibitor SGLT2 o udowodnionym działaniu na układ sercowo-naczyniowy. Rozpoczynając terapię podwójną metforminą i inhibitorem SGLT2 u osoby dorosłej chorej na cukrzycę typu 2 jako terapię pierwszego rzutu, leki należy wprowadzać sekwencyjnie, zaczynając od metforminy. Po potwierdzeniu tolerancji metforminy, rozpocząć podawanie inhibitora SGLT2.</p> <p>Dapagliflozyna w schemacie terapii dualnej w skojarzeniu z metforminą jest zalecana jako opcja w leczeniu cukrzycy typu 2 tylko wtedy, gdy pochodna sulfonilomocznika jest przeciwwskazana lub nietolerowana lub u danej osoby występuje znaczne ryzyko hipoglikemii lub jej następstw. Dapagliflozyna w skojarzeniu z insuliną z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub bez nich jest zalecana jako opcja w leczeniu cukrzycy typu 2.</p> <p>1.7.19 U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których terapia dwulekowa metforminą i drugim lekiem doustnym nie pozwala kontrolować stężenia HbA1c na poziomie zaplanowanym dla danego pacjenta, rozważ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>terapię trójlekową, dodając: inhibitor DPP-4 lub pioglitazon lub pochodną sulfonilomocznika lub inhibitor SGLT2 u pacjentów spełniających kryteria opisane w osobno wydanej rekomendacji dla kanagliflozyny, empagliflozyny, dapagliflozyny w monoterapii oraz dla ertugliflozyny w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2;</li> <li>rozpoczęcie terapii opartej na insulinie.</li> </ul> <p>1.7.20 U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których metformina jest przeciwwskazana lub źle tolerowana, a terapia dwulekowa nie pozwala kontrolować stężenia HbA1c na poziomie zaplanowanym dla danego pacjenta, rozważ terapię opartą na insulinie.</p> <p>1.7.21 Jeśli potrójna terapia metforminą i dwoma innymi lekami doustnymi jest nieskuteczna, nietolerowana lub przeciwwskazana, należy rozważyć potrójną terapię, zamieniając jeden lek na mimetykę GLP-1 u dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mają wskaźnik masy ciała (BMI) wynoszący 35 kg/m<sup>2</sup> lub wyższy (należy odpowiednio dostosować dla osób z grup etnicznych czarnoskórych, azjatyckich i innych mniejszościowych) i określone problemy psychologiczne lub inne problemy medyczne związane z otyłością, lub</li> <li>mają BMI niższe niż 35 kg/m<sup>2</sup> i: <ul style="list-style-type: none"> <li>dla których terapia insuliną miałyby istotne implikacje zawodowe, lub</li> <li>utrata masy ciała byłaby korzystna dla innych istotnych chorób współistniejących związanych z otyłością.</li> </ul> </li> </ul> <p>1.7.22 Należy kontynuować terapię mimetykiem GLP-1 wyłącznie w przypadku, gdy u osoby dorosłej z cukrzycą typu 2 zaobserwowano korzystną odpowiedź metaboliczną (zmniejszenie stężenia HbA1c o co najmniej 11 mmol/mol (1,0%) i spadek masy ciała o co najmniej 3% początkowej masy ciała w ciągu 6 miesięcy).</p> <p>1.7.23 W przypadku osób dorosłych z cukrzycą typu 2 należy oferować wyłącznie terapię skojarzoną z zastosowaniem mimetyku GLP-1 i insuliny oraz specjalistyczne porady opiekuńcze i stałe wsparcie wielodyscyplinarnego zespołu pod przewodnictwem konsultanta.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</u></p> <p><u>Konflikt interesów: nie podano.</u></p> <p><u>Źródło finansowania: nie podano.</u></p>

Skróty: AACE - American Association of Clinical Endocrinology; ACP - The American College of Physicians; ADA - The American Diabetes Association; ADS - The Australian Diabetes Society; CVD - choroba sercowo-naczyniowa (ang. cardiovascular disease); (DPP-4i - inhibitor dipeptydylopeptydazy-4 (ang. dipeptidyl peptidase-4 inhibitor); EASD - The European Association for the Study of Diabetes; ESC - European Society of Cardiology; GLP-1 RA - agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (ang. glucagon like peptide-1 receptor agonist); NICE - National Institute for Health and Care Excellence; PTD - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; SGLT2i - inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego (ang. sodium glucose co-transporter inhibitor).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w przypadku leczenia cukrzycy typu 2 leczenie farmakologiczne opiera się w pierwszej kolejności na metforminie, a następnie na dodaniu pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, inhibitorów SGLT-2, czy agonistów receptora GLP-1 (w tym dulaglutyd). Kolejnym etapem leczenia jest najczęściej insulinoterapia. Zalecane schematy terapeutyczne obejmują różne podejścia

w zależności od specyficznych potrzeb pacjentów, ze szczególnym uwzględnieniem ryzyka sercowo-naczyniowego, niewydolności serca i przewlekłej choroby nerek.

Zgodnie z wytycznymi ADA 2024 u osób 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 środki zmniejszające ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i nerek (np. inhibitory SGLT2 i/lub agonistów receptora GLP-1 RA) w celu kontrolowania glikemii i kompleksowej redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od poziomu HbA1c i z uwzględnieniem czynników specyficznych dla danego pacjenta. W wytycznych PTD 2024 wskazano, iż wyniki badań klinicznych z randomizacją wskazują na korzyści w zakresie redukcji śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej oraz punktów końcowych sercowo-naczyniowych i nerkowych w wyniku zastosowania niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT2. Wytyczne ACP 2024 zalecają stosowanie agonistów receptora GLP-1 w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z wszystkich przyczyn, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz udaru mózgu.

W wytycznych PTD 2024 i ADS 2024 u osób z cukrzycą za ogólny cel wyrównania glikemii wyrażony wartością HbA1c przyjęto odsetek nie większy niż 7,0% (53 mmol/mol). W przypadku, gdy stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna (nie jest osiągana docelowa dla danego pacjenta wartość HbA1c), wytyczne PTD 2024 zalecają przejście po 3–4 miesiącach do kolejnego etapu. Terapię skojarzoną w nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy rozważyć u pacjentów z wymienionych grup ryzyka oraz w nasilonej hiperglikemii (HbA1c  $\geq$  8,5%). Zgodnie z wytycznymi ACP 2024 oraz AACE 2023 specjaliści kliniczni dążą do osiągnięcia poziomu HbA1c w przedziale od 7% do 8% u większości dorosłych z cukrzycą typu 2 oraz zmniejszenia intensywności leczenia farmakologicznego u dorosłych z poziomem HbA1c poniżej 6,5%. Ponadto w wytycznych AACE 2023 wskazano, że w sytuacji, gdy początkowy poziom HbA1c wynosi  $>7,5\%$ , może być konieczne wczesne leczenie skojarzone z 2 środkami, a u osób z początkowym poziomem HbA1c  $>9\%$  lub 1,5% powyżej celu należy rozpocząć jednoczesne podawanie 2 lub 3 środków przeciwhiperlikemicznych.

W wytycznych NICE 2022 wskazano, że jeśli potrójna terapia metforminą i dwoma innymi lekami doustnymi jest nieskuteczna, nietolerowana lub przeciwwskazana, należy rozważyć potrójną terapię, zamieniając jeden lek na agonistę receptora GLP-1 u dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy mają wskaźnik masy ciała (BMI) wynoszący 35 kg/m<sup>2</sup> lub wyższy i określone problemy psychologiczne lub inne problemy medyczne związane z otyłością lub mają BMI niższe niż 35 kg/m<sup>2</sup> i dla których terapia insuliną miałaby istotne implikacje zawodowe lub utrata masy ciała byłaby korzystna dla innych istotnych chorób współistniejących związanych z otyłością. Zgodnie z wytycznymi PTD 2024 należy rozpocząć modyfikację stylu życia i insulinoterapię, przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej, z kontynuacją podawania metforminy oraz innych leków doustnych lub agonisty receptora GLP-1 w iniekcjach, lub podwójnego agonisty receptora GIP/GLP-1, zwłaszcza przy współistniejącej otyłości.

### 3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych oraz 1 stowarzyszenia pacjentów. Do dnia publikacji AWA otrzymano jedną opinię od stowarzyszenia pacjentów, które spełniała wymogi formalne. Odpowiedzi przedstawiciela organizacji pacjentów: Pani Moniki Kaczmarek przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Odpowiedzi Przedstawicieli organizacji pacjentów**

Pytanie	Monika Kaczmarek Prezes Stowarzyszenia „Polskie Stowarzyszenie Diabetyków”
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	W leczeniu osób dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jest bardzo ważna kontrola poziomu cukru we krwi oraz zastosowanie odpowiedniej terapii, która pomaga w utrzymaniu dobrego stanu zdrowia oraz uniknięciu powikłań cukrzycowych, w szczególności incydentów sercowo-naczyniowych.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	W Polsce pacjenci z cukrzycą typu 2 mają ograniczony dostęp do leczenia nowymi terapiami zgodnymi z obowiązującymi standardami, pomimo jasnych zaleceń wytycznych praktyki klinicznej. Zmiana w zakresie refundacji dostępności do leków, które straciły refundację, a są niezbędne w cyklu leczenia, mogą pogorszyć stan zdrowia pacjenta. Brak poważnych powikłań, to większe bezpieczeństwo w codziennym funkcjonowaniu.

<b>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</b>	Zwiększenie dostępności leczenia – refundacja leków ogranicza w długiej perspektywie koszty pośrednie i bezpośrednie, ogranicza liczbę hospitalizacji, ale przede wszystkim poprawia jakość i długość życia pacjentów. Dzięki refundacji więcej pacjentów mogłoby skorzystać z leczenia, co przekłada się na mniej powikłań związanych z cukrzycą.
<b>Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.</b>	Pacjenci wskazują przede wszystkim aspekty związane z poprawą kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2, dzięki zawartej substancji po zastosowaniu nowej technologii pacjenci mogą liczyć na obniżenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c), zmniejszenie poziomu glukozy we krwi po posiłkach, a także redukcję ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Cukrzycy typu 2 bardzo często od samego początku lub po jakimś czasie towarzyszą liczne choroby współistniejące, dlatego pacjenci oczekują kompleksowego podejścia.
<b>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</b>	Nie widzę problemów z zastosowaniem ocenianej technologii, natomiast w tym momencie pacjenci pozostali bez refundacji, wśród części pacjentów zostaje zmienione leczenie ze względu na sytuację finansową pacjenta, a to nie powinno być wyznacznikiem leczenia. Nowoczesne refundowane terapie, którymi pacjent był objęty pozwalały pacjentom otrzymać odpowiednie leczenie. Dodatkowym ważnym aspektem jest zmiana obwarowanych kryteriów, które dają możliwość zastosowania nowoczesnych technologii większej grupie pacjentów, szczególnie osobom chorym na cukrzycę aktywnym zawodowo.
<b>Inne uwagi.</b>	-

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. w Polsce w leczeniu cukrzycy są:

- inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy – acarbosum;
- flozyny – canagliflozinum, dapagliflozinum, empagliflozinum;
- antagoniści GLP-1 – semaglutidum; insulinum glarginum + Lixisenatidum
- inhibitory DPP-4 – sitagliptinum; sitagliptinum + metformini hydrochloridum, vildagliptinum; vildagliptinum + metformini hydrochloridum;
- pochodne sulfonylomocznika – gliclazidum, glimepiridum, glipizidum;
- biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformini hydrochloridum, metforminum;
- hormony trzustki – glucagoni hydrochloridum;
- insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich: insulinum aspartum, insulinum glulisinum, insulinum humanum, insulinum lisprum;
- długodziałające analogi insuliny – insulinum detemirum, insulinum degludecum + insulinum aspartum, Insulinum glarginum, insulinum degludecum.

Zestawienie przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Refundowane substancje czynne w cukrzycy typu 2**

Grupa limitowa	Substancje czynne w ramach grupy
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulinum aspartum</li> <li>• Insulinum glulisinum</li> <li>• Insulinum humanum</li> <li>• Insulinum lisprum</li> </ul>
14.3, Hormony trzustki - długo działające analogi insuliny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulinum degludecum</li> <li>• Insulinum degludecum + Insulinum aspartum</li> <li>• Insulinum detemirum</li> <li>• Insulinum glarginum</li> </ul>
15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformini hydrochloridum</li> </ul>
16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – pochodne sulfonylomocznika	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gliclazidum</li> <li>• Glimepiridum</li> <li>• Glipizidum</li> </ul>
17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory $\alpha$ -glukozydazy – akarboza,	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acarbosum</li> </ul>
85.0, Hormony trzustki – glukagon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucagoni hydrochloridum</li> </ul>
251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Canagliflozinum</li> <li>• Dapagliflozinum</li> <li>• Empagliflozinum</li> </ul>
252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Semaglutidum</li> <li>• Insulinum glarginum + Lixisenatidum</li> </ul>
258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sitagliptinum</li> <li>• Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum</li> <li>• Vildagliptinum</li> <li>• Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum</li> </ul>

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulina bazowa lub insulina bazowa w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym</li> <li>• Dulaglutyd w dawce 3 mg lub 4,5 mg</li> </ul>	<p>„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 insulin, opierając analizę na dowodach o najwyższej wiarygodności (porównania bezpośrednie).”</p> <p>„(...) Biorąc powyższe pod uwagę jako główny komparator wybrano leczenie oparte na insulino-terapii, będącej terapią iniekcyjną, która jest obecnie stosowana po niepowodzeniu leków hipoglikemizujących w populacji objętej niniejszym wnioskiem.”</p> <p>„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 insulino-terapii, 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 insulino-terapii. 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.”</p>	<p>Agencja uważa, że wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę jest niekompletny. Szczegóły przedstawiono w ramach komentarza pod niniejszą tabelą.</p>

#### Komentarz analityka Agencji

W opinii analityków Agencji jako komparator należało również uwzględnić finansowane w ocenianym wskazaniu i zalecane przez wytyczne kliniczne (PTD 2023) doustne leki przeciwcukrzycowe (pochodne sulfonilomocznika i inhibitory DPP-4).

Wnioskodawca jako dodatkowy komparator przyjął „Dulaglutyd w dawce 3 mg lub 4,5 mg”. Powyższe wynika z błędnie zdefiniowanej interwencji tj.: „dulaglutyd: 1,5 mg lub 0,75 mg”; „dulaglutyd w dawce 1,5 mg”. Zgodnie ze złożonym wnioskiem refundacyjnym wnioskowana interwencja to dulaglutyd: 0,75 mg lub 1,5 mg lub 3 mg lub 4,5 mg (dawkowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Trulicity).

Należy także zwrócić uwagę na fakt, iż od 30.09.2024 r. produkt leczniczy Trulicity nie jest finansowany ze środków publicznych. Na podstawie powyższego w ramach pisma dot. wymagań minimalnych zwrócono się z prośbą o uzupełnienie przedmiotowych analiz o porównanie wnioskowanej technologii z semaglutylem; insulina glargine + liksyzenatylem; kanagliflozyna, dapagliflozyna; empagliflozyna w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c  $\geq 7,5\%$ , z otyłością zdefiniowaną jako BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (zdefiniowanym zgodnie z wnioskiem refundacyjnym). Wnioskodawca w ramach uzupełnień wymagań minimalnych nie uwzględnił powyższej prośby.



## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną Wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu cukrzycy typu 2, leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  7,0%, z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup> 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.

W tabeli poniżej przedstawiono predefiniowane kryteria włączenia i wyłączenia badań, zdefiniowanych wg schematu PICOS, w celu odnalezienia badań najlepiej dopasowanych do ocenianego problemu decyzyjnego.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p><u>Przegląd systematyczny opracowań pierwotnych i wtórnych dla interwencji (kontrola glikemii):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym.</li> </ul> <p><u>Przegląd systematyczny opracowań pierwotnych i wtórnych dla interwencji (wpływ na układ sercowo-naczyniowy):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym,</li> </ul>	Przyjęte kryteria włączenia dla populacji docelowej w przeprowadzonych przeglądach systematycznych badań pierwotnych tj.: „pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu stosowania dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym” i „pacjenci z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym”; definiują populację szerszą niż wskazana we wniosku refundacyjnym populacja docelowa.
Interwencja	<p><u>Przegląd systematyczny opracowań pierwotnych i wtórnych dla interwencji (kontrola glikemii):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dulaglutyd w dawce 1,5 mg oraz 0,75 mg</li> </ul> <p><u>Przegląd systematyczny opracowań pierwotnych i wtórnych dla interwencji (wpływ na układ sercowo-naczyniowy):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dulaglutyd (</li> </ul>	W ramach kryteriów dot. interwencji błędnie zdefiniowano interwencję tj.: „dulaglutyd: 1,5 mg lub 0,75 mg” i „dulaglutyd”. Zgodnie ze złożonym wnioskiem refundacyjnym wnioskowana interwencja to dulaglutyd: 0,75 mg lub 1,5 mg lub 3 mg lub 4,5 mg (dawkowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Trulicity).
Komparatory	<p><u>Przegląd systematyczny opracowań pierwotnych i wtórnych dla interwencji (kontrola glikemii):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• insulina bazowa lub insulina bazowa w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym;</li> </ul> <p><u>Przegląd systematyczny opracowań pierwotnych i wtórnych dla interwencji (wpływ na układ sercowo-naczyniowy):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dowolny refundowany obecnie w Polsce</li> </ul>	W ramach przeprowadzonych przeglądów systematycznych badań pierwotnych nie uwzględniono jako komparatora finansowanych w ocenianym wskazaniu i zalecanych przez wytyczne kliniczne doustnych leków przeciwcukrzycowych (pochodnych sulfonilomocznika i inhibitorów DPP-4).

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
<b>Punkty końcowe</b>	<p><u>Przegląd systematyczny opracowań pierwotnych i wtórnych dla interwencji (kontrola glikemii):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kontrola glikemii,</li> <li>• zmiana masy ciała,</li> <li>• zmiany gospodarki węglowodanowej i lipidowej,</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• zdarzenie niepożądane,</li> <li>• poważne zdarzenie niepożądane,</li> <li>• zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,</li> <li>• zgon z dowolnej przyczyny,</li> <li>• przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego.</li> </ul> <p><u>Przegląd systematyczny opracowań pierwotnych i wtórnych dla interwencji (wpływ na układ sercowo-naczyniowy):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poważne zdarzenia niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego (MACE, ang. major adverse cardiovascular events),</li> <li>• udar mózgu,</li> <li>• zawał mięśnia sercowego,</li> <li>• zgon,</li> <li>• hospitalizacja z powodu niewydolności serca, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej,</li> <li>• zdarzenie mikronaczyniowe,</li> <li>• zdarzenie niepożądane,</li> <li>• poważne zdarzenie niepożądane,</li> <li>• zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,</li> <li>• zgon z dowolnej przyczyny,</li> <li>• przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego.</li> </ul>	-
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane badania kliniczne,</li> <li>• analiza skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją/badania obserwacyjne,</li> <li>• analiza bezpieczeństwa – randomizowane badania kliniczne oraz badania obserwacyjne i rejestry</li> </ul>	-
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacja w języku polskim lub angielskim</li> </ul>	-

### 4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono cztery pierwotne badania z randomizacją, w tym jedno badanie porównujące dulaglutyd z insuliną glargine (AWARD-2) oraz trzy badania porównujące dulaglutyd z placebo rozumianym jako intensyfikacja insulinoterapii (AWARD-9, AWARD-11, REWIND).

Ponadto do AKL wnioskodawcy włączono:

- 18 przeglądów systematycznych dotyczących wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe: Alhawyan 2020, Banerjee 2023, García-Casares 2023, Giugliano 2019, Giugliano 2021, Kan 2023, Kugler 2018, Kristensen 2019, Nreu 2020, Qin 2022, Tsapas 2020, Wei 2021, Wu 2022, Yoshida 2022, Zhu 2019, Zhu 2020, Zhou 2021;

- 17 przeglądów dotyczących kontroli glikemii: Ayesh 2024, Burness 2015, Gurung 2015, Jiang 2021, Karagiannis 2015, Kugler 2018, Levin 2017, Orme 2017, Qie 2020, Singh 2016, Tsapas 2020, Wu 2022, Xu 2021, Zaccardi 2015, Zhang 2016, Zhang 2018, Zhang 2021, Zhang 2023.

Spośród włączonych publikacji przedstawionych w AKL Wnioskodawcy, w analizie weryfikacyjnej zdecydowano przedstawić wyniki pierwotnych badań. Szczegółowe wyniki z opracowań wtórnych przedstawiono w aneksie 5. AKL Wnioskodawcy.

Na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych w przeglądzie wnioskodawcy zidentyfikowano 12 badań dotyczących prewencji chorób sercowo-naczyniowych (CVOT, ang. *cardiovascular outcome trials*) w cukrzycy typu 2 dla agonistów GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2. Badania dotyczące agonistów GLP-1: ELIXA (liksysenatyd), LEADER (liraglutyd), SUSTAIN-6 (semaglutyd), EXSCEL (eksenatyd), HARMONY OUTCOMES (albiglutyd), REWIND (dulaglutyd), PIONEER-6 (semaglutyd doustny), AMPLITUDE-O (efpeglenatyd). Badania dotyczące inhibitorów SGLT-2: PIONEER-6 (semaglutyd doustny), EMPA-REG OUTCOME (empagliflozyna), CANVAS (Kanagliflozyna), DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozyna), CREDENCE (kanagliflozyna). Uznano jednak, że *Biorąc pod uwagę przedstawione różnice w charakterystykach początkowych populacji w odnalezionych badaniach CVOT, w związku ze zidentyfikowaną heterogenicznością populacji w poszczególnych badaniach wykonanie porównań pośrednich nie jest uzasadnione (AKL s. 165)*. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 10 AKL wnioskodawcy.

Do przeglądu wnioskodawcy nie włączono badań dotyczących skuteczności praktycznej dulaglutylu, jako badań niespełniających przyjęte kryteria włączenia.

### 4.1.3. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania w przypadku kontroli glikemii podano 05.07.2024 r., natomiast w przypadku wpływu na układ sercowo-naczyniowy wyszukiwanie przeprowadzono 26.06.2024 r.

W strategii wyszukiwania Wnioskodawcy uwzględniono hasła odnoszące się zarówno do wnioskowanej interwencji, jak i bezpośrednio do ocenianej populacji chorych (z wykorzystaniem dodatkowych haseł dot. powikłań sercowo-naczyniowych), które połączono operatorami logicznymi Boole'a.

Przeszukano podstawowy zakres baz danych wskazany w Wytycznych HTA Agencji z 2016 r. oraz inne źródła stanowiące uzupełniającą identyfikację danych naukowych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy w głównych bazach informacji medycznych zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł dla populacji, interwencji i komparatorów oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez Pubmed) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji, w tym z wykorzystaniem rozbudowanej strategii wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed) w zakresie wykorzystywanych haseł dotyczących typu badań (badań RCT oraz przeglądów systematycznych i metaanaliz).

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie znaleźli dodatkowych prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

#### 4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę badań pierwotnych AWARD-2, AWARD-9, AWARD-11, REWIND włączonych do AKL Wnioskodawcy.

**Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>AWARD-2</b> (EUCTR2009-014803-30-SK Giorgino 2014 Giorgino 2014b Giorgino 2014c Giorgino 2015 Giorgino 2018 Giorgino 2019 Giorgino 2019b Jodar 2017 NCT01075282 Reaney 2014 <sup>a</sup> )  <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly	<ul style="list-style-type: none"> <li>wieloośrodkowe (międzynarodowe)</li> <li>randomizowane</li> <li>typu open-label<sup>b</sup></li> </ul> <p>hipoteza: non-inferiority dla zmiany HbA1c po 52 tyg. względem wartości wyjściowej dla porównania DUL 1,5 mg vs insulina glargine, a po osiągnięciu poziomu istotności statystycznej – superiority</p> <p>okres obserwacji: 10-12 tyg. faza przygotowawcza, 78 tyg. faza główna, 4 tyg. follow-up dla bezpieczeństwa</p> <p>interwencje:<sup>c</sup>            Grupa A: DUL 0,75 mg/tydzień            Grupa B: DUL 1,5 mg/tydzień            Grupa C: GLA</p>	<p><u>Kryteria włączenia do fazy przygotowawczej<sup>d</sup>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 2</li> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>HbA1c <math>\geq 7,0\%</math> i <math>\leq 11,0\%</math>;</li> <li>BMI <math>\geq 23</math> i <math>\leq 45</math> kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>stała waga utrzymująca się od co najmniej 3 miesięcy przy braku optymalnej kontroli cukrzycy typu 2 przez 1-3 doustne leki przeciwhiperqlikemiczne (w tym MET lub SULF) przyjmowane przez okres co najmniej 3 miesięcy.</li> </ul> <p><u>Kryteria włączenia do fazy głównej badania<sup>d</sup>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przyjmowanie MET i GLIM w maksymalnie tolerowanych dawkach (nie wyższych niż maksymalne zalecane);</li> <li>HbA1c <math>&gt; 6,5\%</math></li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A: 272            Grupa B: 273            Grupa C: 262</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u>            Zmiana HbA1c po 52 tyg. względem wartości wyjściowej</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA1c po 26 tyg. i po 78 tyg. względem wartości wyjściowej;</li> <li>odsetek pacjentów osiągających wartość HbA1c <math>&lt; 7,0\%</math>, HbA1c <math>\leq 6,5\%</math>;</li> <li>zmiana FSG;</li> <li>zmiana SMPG;</li> <li>zmiana glukagonu</li> </ul> <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>epizody hipoglikemii;</li> <li>zdarzenia niepożądane;</li> <li>ciężkie zdarzenia niepożądane;</li> <li>masa ciała;</li> <li>parametry życiowe;</li> <li>EKG;</li> <li>parametry laboratoryjne immunogenność</li> </ul>
<b>AWARD-9</b> (EUCTR2012-004229-25-CZ NCT02152371 Pozzilli 2016 Pozzilli 2016b Pozzilli 2017 Yu 2016 Yu 2017)  <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly	<ul style="list-style-type: none"> <li>wieloośrodkowe (międzynarodowe)</li> <li>randomizowane</li> <li>badanie podwójnie zaślepienie, w grupach równoległych</li> </ul> <p>hipoteza: superiority</p> <p>okres obserwacji: 3 tyg. faza przygotowawcza (badanie przesiewowe), 28 tyg. faza główna,</p> <p>interwencje:            Grupa A: DUL 1,5 mg/tydzień            Grupa B: PLC w dostosowywanej dawce z metforminą lub bez</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Osoby dorosłe z cukrzycą typu 2 oraz:</li> <li>Osoby z wartością HbA1c <math>\geq 7,0\%</math> (<math>\geq 53</math> mmol/mol) i <math>\leq 10,5\%</math> (<math>\leq 91,3</math> mmol/mol)</li> <li>Osoby z BMI <math>\leq 45</math> kg/m<sup>2</sup> i stabilną masą ciała</li> <li>Osoby, które były leczone stałą dawką insuliny glargine (z lub bez metforminy o dawce <math>\geq 1,500</math> mg/dzień) przez przynajmniej 3 miesiące aż do pierwszej wizyty.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub między badaniem przesiewowym a 3. tygodniem leczenia stosowano jakiegokolwiek inne leki przeciwhiperqlikemiczne, inne niż bazalna insulina glargine raz na dobę z metforminą lub bez niej</li> <li>Wystąpienie w przeszłości <math>\geq 1</math> epizodu kwasicy ketonowej lub stanu hiperosmolarnego/śpiączki</li> <li>W ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym w wywiadzie występowała nieświadomość hipoglikemii</li> <li>W ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub między badaniem przesiewowym a 3. tygodniem stosowali leki powodujące utratę masy ciała.</li> <li>Stosują przewlekłą (<math>&gt; 14</math> dni) ogólnoustrojową terapię glikokortykoidami lub stosowali taką terapię w ciągu 4 tygodni przed badaniem lub między badaniem a tygodniem 3.</li> <li>W ciągu 2 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe wystąpił którykolwiek z następujących stanów sercowo-</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u>            Zmiana HbA1c po 28 tyg. względem wartości wyjściowej</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana masy ciała;</li> <li>Zmiana poziomu HbA1c;</li> <li>Zmiana poziomu FSG;</li> <li>Zmiana poziomu SMPG;</li> <li>Zmiana średnich dobowych dawek glargine;</li> <li>Zmiana jakości życia</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>naczyniowych: ostry zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA (New York Heart Association) lub udar mózgu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mają znane klinicznie istotne zaburzenia opróżniania żołądka lub przeszli operację ominięcia żołądka lub restrykcyjną operację bariatryczną</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 150 Grupa B: 150</p>	
<p><b>AWARD-11</b> (Cox 2020 EUCTR2016-002494-34-CZ EUCTR2017-003490-33-GR EUCTR2017-003490-33-HU Frias 2019 Frias 2018 Frias 2020 Frias 2021) <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wieloośrodkowe (międzynarodowe)</li> <li>randomizowane</li> <li>badanie podwójnie zaślepione, w grupach równoległych</li> <li>hipoteza: superiority</li> <li>okres obserwacji: 36 tyg. w celu oceny pierwszorzędowego punktu końcowego, 52 tyg. w celu oceny bezpieczeństwa</li> <li>interwencje: Grupa A: DUL 1,5 mg/tydzień Grupa B: DUL 3,0 mg/tydzień Grupa C: DUL 4,5 mg/tydzień</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mężczyźni i kobiety niebędące w ciąży w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>Cukrzyca typu 2 przez <math>\geq 6</math> miesięcy</li> <li>HbA1c <math>\geq 7,5\%</math> (58 mmol/mol) i <math>\leq 11,0\%</math> (97 mmol/mol)</li> <li>Osoby leczone stabilnymi dawkami metforminy przez co najmniej 3 miesiące przed wizytą 1 oraz między wizytą 1 a wizytą 3: <ul style="list-style-type: none"> <li>dawkę metforminy uznawano za stabilną w tym okresie, jeśli wszystkie przepisane dawki dobowe mieściły się w zakresie od minimalnej wymaganej dawki (<math>\geq 1500</math> mg / dobę) do maksymalnej zatwierdzonej dawki dla danego kraju</li> <li>niższe dawki były dozwolone tylko w przypadku udokumentowanej nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego w wymaganym zakresie dawek lub udokumentowanego eGFR (mierzonego za pomocą CKD EPI) lub innej miary czynności nerek, która wymaga niższych dawek zgodnie z oznaczeniem dla danego kraju</li> <li>Stabilna masa ciała przez co najmniej 3 miesiące przed wizytą 1 (niezmieniona o więcej niż 5% w ciągu ostatnich 3 miesięcy)</li> <li>BMI <math>\geq 25</math> kg/m<sup>2</sup></li> </ul> </li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cukrzyca typu 1;</li> <li>Stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>jakiegokolwiek leku obniżającego poziom glukozy innego niż metformina na 3 miesiące przed przystąpieniem do badania lub w okresie badań przesiewowych i wstępnych, lub</li> <li>dowolnego GLP-1 RA w dowolnym momencie w przeszłości lub</li> <li>insuliny w leczeniu choroby przewlekłej (<math>&gt; 14</math> dni)</li> </ul> </li> <li>Leczenie lekami na receptę lub bez recepty, prowadzącymi do utraty wagi: <ul style="list-style-type: none"> <li>w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym (wizyta 1) lub</li> <li>między przystąpieniem do badania a randomizacją (wizyta 3) lub</li> <li>oba; lub</li> <li>obecne (lub w ciągu poprzednich 3 miesięcy) stosowanie lub planowanie rozpoczęcia w ramach czasowych badania, zorganizowanej diety i/lub programu redukcji masy ciała innego niż styl życia i środki dietetyczne w leczeniu cukrzycy;</li> </ul> </li> <li>Leczenie jakimkolwiek innym wykluczonym lekiem: w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym (wizyta 1) lub między przystąpieniem do badania a randomizacją (wizyta 3) lub oba;</li> <li>Wykluczone glukokortykoidy nie mogą być stosowane przez <math>&gt;14</math> dni w ciągu 1 miesiąca przed wizytą 1 lub między wizytami 1 i 3;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> Zmiana poziomu HbA1c od stanu wyjściowego do 36 tygodnia terapii</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów osiagających HbA1c <math>&lt;7,0\%</math> (<math>&lt;53</math> mmol/mol);</li> <li>zmiana poziomu glukozy w surowicy na czczo (FSG) w stosunku do wartości wyjściowej, określana przez laboratorium centralne;</li> <li>zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przerwanie leczenia metforminą lub zmiana dawki bądź stosowanego preparatu z metforminą między wizytą 1 a wizytą 3;</li> <li>• <math>\geq 1</math> epizod ciężkiej hipoglikemii, <math>\geq 1</math> epizod nieświadomości hipoglikemii w ciągu 6 miesięcy lub oba;</li> <li>• Wystąpienie któregośkolwiek z poniższych zaburzeń układu sercowo-naczyniowego w ciągu 2 miesięcy przed wizytą 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ostry zawał mięśnia sercowego lub</li> <li>- niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA lub</li> <li>- incydent naczyniowo-mózgowy (udar);</li> </ul> </li> <li>• Występowanie klinicznie istotnej nieprawidłowości w opróżnianiu żołądka (np. ciężkiej gastroparezy cukrzycowej lub niedrożności ujścia żołądka), lub</li> <li>• Przebycie operacji pomostowania żołądka (bariatrycznej) lub restrykcyjnej operacji bariatrycznej lub</li> <li>• Przewlekłe przyjmowanie leków bezpośrednio zmniejszających motorykę przewodu pokarmowego;</li> <li>• Wystąpienie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ostrego lub przewlekłego zapalenia wątroby lub</li> <li>- oznak i objawów jakiegokolwiek innej choroby wątroby z wykluczeniem NAFLD lub</li> <li>- poziomu ALT <math>&gt; 2,5</math>-krotność górnej granicy zakresu odniesienia, określonego przez laboratorium centralne w momencie rozpoczęcia badania;</li> </ul> </li> <li>• Przewlekłe lub ostre zapalenie trzustki w dowolnym czasie przed przystąpieniem do badania;</li> <li>• Rozpoznana retinopatia proliferacyjna lub makulopatia wymagająca doraźnego leczenia zgodnie z opinią badacza;</li> <li>• eGFR <math>&lt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (lub niższy niż krajowy próg zaprzestania leczenia metforminą zgodnie z lokalną etykietą), obliczony przez CKD-EPI, określony przez laboratorium centralne podczas wizyty 1 i potwierdzony podczas wizyty 2;</li> <li>• Osobista lub rodzinna historia rdzeniowego raka tarczycy lub osobista historia zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2;</li> <li>• Kalcitonina w surowicy <math>\geq 20</math> ng/l, jak określono przez laboratorium centralne w momencie rozpoczęcia badania;</li> <li>• Dowody na znaczące, aktywne zaburzenia autoimmunologiczne (na przykład toczeń, reumatoidalne zapalenie stawów), które w opinii badacza prawdopodobnie wymagały jednoczesnego leczenia ogólnoustrojowymi glikokortykoidami w ciągu następných 12 miesięcy;</li> <li>• Czynniki lub nieleczone nowotwory złośliwe lub remisja z klinicznie istotnego nowotworu złośliwego (innego niż rak podstawnomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry) przez mniej niż 5 lat; lub</li> <li>• Wszelkie schorzenia hematologiczne, które mogły wpływać na pomiar HbA1c (na przykład anemie hemolityczne, niedokrwistość sierpowata).</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A: 612 Grupa B: 616 Grupa C: 614</p>	
<b>REWIND</b> (Colhoun 2020 Cukierman-Yaffe 2020 Dagenais 2020 Dagenais 2020b Doupis 2019)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wieloośrodkowe (międzynarodowe)</li> <li>• randomizowane</li> <li>• typu open-label<sup>b</sup></li> <li>• podwójnie zaślepienie</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mężczyźni i kobiety: <ul style="list-style-type: none"> <li>- z wcześniejszą diagnozą cukrzycy typu 2; lub</li> <li>- nowo postawioną diagnozą cukrzycy typu 2 na podstawie jednego z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>- stężenie glukozy w osoczu na czczo 7,0 mmol/l (126 mg/dl); lub</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>Wystąpienia po raz pierwszy jakiegokolwiek poważnego zdarzenia niepożądanego dotyczącego układu sercowo-naczyniowego (ang. major adverse</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>EUCTR2010-023799-21-ES  Ferrannini 2020  Ferrannini 2020b  Gerstein 2017  Gerstein 2019a  Gerstein 2019b  Gerstein 2020  Gerstein 2020b  Kwan 2020  NCT01394952  Rachman 2019  Riddle 2021  Shaw 2020  Shaw 2020b  Shaw 2020c  Xavier 2020)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u>  Eli Lilly</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hipoteza: superiority</li> <li>• okres obserwacji: minimum 6 miesięcy; średnio 5,4 lat</li> <li>• interwencje:  Grupa A: DUL 1,5 mg/tydzień  Grupa C: PLC (standardowe leczenie cukrzycy)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- stężenie glukozy w osoczu 11,1 mmol/l (200 mg/dl) w ciągu 2 godzin po doustnym obciążeniu glukozą 75 g, lub</li> <li>• Wartość HbA1c <math>\leq</math>9,5%.</li> <li>• Stosowana wcześniej terapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci nie stosujący wcześniej leczenia,</li> <li>- pacjenci stosujący wcześniej 1 lub 2 doustne leki obniżające stężenie glukozy; z lub bez insuliny bazalnej; przed włączeniem do badania pacjenci stosujący leczenie inhibitorem DPP-4 lub analogiem GLP-1 musieli je przerwać,</li> <li>- pacjenci stosujący wcześniej insulinę bazalną.</li> </ul> </li> <li>• Stosowanie stałej dawki leków przez co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania;</li> <li>• Wiek <math>\geq</math>50 lat i rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>- zawał mięśnia sercowego,</li> <li>- udaru niedokrwiennej,</li> <li>- wcześniejsza rewaskularyzacja tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych. Jeśli pacjent przeszedł zabieg pomostowania tętnic wieńcowych (CABG), od zabiegu do włączenia do badania powinno upłynąć &gt; 2 lat,</li> <li>- hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej ze zmianami w EKG (nowe lub pogarszające się zmiany załamka ST lub T), niedokrwienie mięśnia sercowego w obrazowaniu lub konieczność przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI); lub</li> </ul> </li> <li>• Wiek <math>\geq</math>55 lat i rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>- historia niedokrwienia mięśnia sercowego w teście wysiłkowym lub w badaniu obrazowym serca, z lub bez dusznicy bolesnej wysiłkowej w wywiadzie,</li> <li>- &gt;50% zwężenie naczyń z obrazowaniem tętnic wieńcowych, szyjnych lub kończyn dolnych, z chromaniem przestankowym lub bez,</li> <li>- wskaźnik kostka-ramię &lt;0,9</li> <li>- eGFR &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>- nadciśnienie tętnicze z udokumentowanym przerostem lewej komory serca w EKG lub echokardiogramie,</li> <li>- mikroalbuminuria lub makroalbuminuria.</li> </ul> </li> <li>• Wiek <math>\geq</math> 60 lat i występowanie co najmniej 2 lub więcej z następujących czynników ryzyka choroby układu sercowo-naczyniowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>- aktualne zażywanie tytoniu (jakakolwiek forma tytoniu),</li> <li>- poziom LDL-C <math>\geq</math>3,4 mmol/l (130 mg/dl) w ciągu ostatnich 6 miesięcy,</li> <li>- udokumentowany HDL-C &lt;1,0 mmol/l (40 mg/dl) dla mężczyzn i &lt;1,3 mmol/l (50 mg/dl) dla kobiet lub poziom trójglicerydów <math>\geq</math>2,3 mmol/l (200 mg/dl) w ciągu ostatnich 6 miesięcy,</li> <li>- stosowanie co najmniej 1 leku na ciśnienie krwi w leczeniu nadciśnienia lub nieleczone skurczowe ciśnienie krwi <math>\geq</math>140 mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie krwi <math>\geq</math>95 mmHg</li> <li>- zmierzony stosunek talii do bioder &gt;1,0 dla mężczyzn i &gt;0,8 dla kobiet.</li> </ul> </li> <li>• Wskaźnik masy ciała <math>\geq</math>23 kg/m<sup>2</sup>.</li> <li>• Przestrzeganie właściwego dawkowania badanego leku na początkowym etapie badania.</li> <li>• W opinii badacza pacjenci zmotywowani, zdolni i chętni do samodzielnego wstrzykiwania badanego leku raz w tygodniu, zgodnie z wymogami protokołu badania.</li> <li>• Udzielenie pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu zgodnie z lokalnymi przepisami i komisją ds. oceny etycznej zarządzającą danym ośrodkiem badawczym.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u>  Grupa A: 4949</p>	<p>cardiovascular events, MACE): zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem.</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• złożone kliniczne zdarzenie mikronaczyniowe związane z retinopatią cukrzycową (zdefiniowane jako fotokoagulacja, terapia przeciw naczyńnowo-śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu lub witektoomia) lub choroba nerek (definiowana jako wzrost stosunku albuminy do kreatyniny w moczu &gt; 33,9 mg/mmol u osób z niższym stężeniem wyjściowym, trwałe spadek eGFR o 30% lub większy (tj. na podstawie dwóch kolejnych stężeń eGFR lub przewlekła terapia nerkozastępcza)</li> <li>• przyjęcie do szpitala z powodu niestabilnej dławicy piersiowej,</li> <li>• każdy komponent pierwotnego złożonego zdarzenia sercowo-naczyniowego,</li> <li>• zgon,</li> <li>• niewydolność serca wymagająca przyjęcia do szpitala lub pilnej wizyty wymagającej leczenia.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Grupa B: 4952	

Skróty: BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index); DUL – dulaglutyd; FSG – stężenie glukozy na czczo w osoczu (ang. fasting serum glucose); GLA – insulina glargine; GLIM – glimepiryd; HbA1c – hemoglobina glikolowana; HOMA2-%B – ocena modelu homeostazy dotycząca funkcji komórek  $\beta$  trzustki (ang.  $\beta$ -cell function assessed with the homeostasis model assessments); MET – metformina; SMPG – własny pomiar glukozy w osoczu (ang. self-monitored plasma glucose); SULF – sulfonilomocznik.

<sup>a</sup> abstrakt konferencyjny

<sup>b</sup> badanie przeprowadzone bez zaślepienia dla porównania DUL vs GLA, natomiast zaślepienie pod względem dawki DUL

<sup>c</sup> w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy uwzględniono tylko wyniki dotyczące wnioskowanej interwencji, tj. dawki 1,5 mg DUL

<sup>d</sup> badanie poprzedzone było 10-12 tyg. fazą przygotowawczą, w czasie której pacjenci zaprzestawali przyjmowania innych doustnych leków antyhiperglikemicznych niż metformina i glimepiryd, a dawki metforminy i glimepirydu dostosowywano do maksymalnie tolerowanych (u pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej tych substancji – leczenie nimi było w tym momencie inicjowane), następnie przez ok. 6-8 tyg. trwała stabilizacja leczenia, do udziału w badaniu kwalifikowani byli pacjenci z wartością HbA1c >6,5% (moment randomizacji)

#### 4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanych badań klinicznych włączonych do AKL Wnioskodawcy za pomocą metody zaproponowanej przez Cochrane Handbook, służącej do oceny ryzyka błędu (*bias*), przedstawioną w tabeli poniżej.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Badanie	AWARD-2	AWARD-9	AWARD-11	REWIND
Randomizacja	niskie	niskie	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie*	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	nieznane	nieznane	niskie
Niekompletne dane zaadresowane	niskie	niskie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie #	niskie	niskie	niskie

\* badanie przeprowadzone bez zaślepienia dla porównania DUL vs GLA, zaślepieno jedynie dawkę dulaglutylu.

# ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie, mimo braku zaślepienia badaczy i pacjentów, ze względu na fakt, że brak zaślepienia nie miał wpływu na wyniki. Dodatkowo pacjenci byli zaślepieni co do wielkości dawki dulaglutylu.

Większość przeglądów systematycznych włączonych do analizy Wnioskodawcy otrzymała ogólnie krytycznie niską ocenę w skali AMSTAR, ponieważ posiadały więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej. Przeglądy Tsapas 2020, Wu 2022, Zhang 2021, Zhang 2022, Wei 2021 i Banerjee 2023 otrzymały ocenę niską, natomiast przegląd Ayesh 2024 charakteryzował się umiarkowanym wynikiem. Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono w aneksie 8. i 9. AKL Wnioskodawcy.

Agencja przeprowadziła weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez Wnioskodawcę i nie zgłasza zastrzeżeń do wykonanej przez Wnioskodawcę oceny.

#### Ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- „W badaniu REWIND oceniano także wpływ dulaglutylu na redukcję ryzyka wystąpienia MACE pomiędzy predefiniowanymi subpopulacjami, m. in. w zależności od wieku, płci, występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w historii, wyjściowego poziomu HbA1c (poniżej lub powyżej 7,2%), czy BMI (poniżej lub powyżej 32 kg/m<sup>2</sup>). Należy jednak podkreślić, że badanie nie było projektowane, aby wykazać różnice pomiędzy dulaglutylodem a placebo w zakresie redukcji ryzyka MACE w obrębie poszczególnych subpopulacji, ale by ocenić czy występują różnice w obrębie tego punktu końcowego pomiędzy danymi subpopulacjami.”

#### Dodatkowe ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu REWIND oraz AWARD-9 dulaglutyd porównano z placebo. W ramach wyboru komparatora Wnioskodawca nie uwzględnił placebo jako komparator dla ocenianej interwencji. Biorąc powyższe pod uwagę, badania te nie dostarczają informacji nt. efektywności klinicznej dulaglutylu w ramach omawianego problemu decyzyjnego.



- W badaniu AWARD-11 oceniano DUL w dawce 1,5 mg, z DUL w dawce 3,0 mg oraz DUL w dawce 4,5 mg (wszystkie trzy opcje terapeutyczne stanowią interwencję w ramach ocenianego problemu decyzyjnego – brak porównania z przyjętym komparatorem). Do badania włączano pacjentów z poziomem HbA1c  $\geq 7,5\%$  (58 mmol/mol) i  $\leq 11,0\%$ . Ponadto jednym z kryteriów wykluczenia było stosowanie jakiegokolwiek leku obniżającego poziom glukozy innego niż metformina na 3 miesiące przed przystąpieniem do badania lub w okresie badań przesiewowych i wstępnych. Na podstawie niezgodności interwencji, komparatora oraz populacji, badanie AWARD- 11 nie dostarcza informacji nt. efektywności klinicznej dulaglutylu w ramach omawianego problemu decyzyjnego.
- Należy wskazać, iż w badaniu AWARD-2 (które najbardziej odpowiada ocenianemu problemowi zdrowotnemu, wnioskowana populacja stanowi podgrupę pacjentów w badaniu, dla której nie wyszczególniono wyników) wykazano przewagę dulaglutylu nad insuliną glargine w ramach punktów końcowych dotyczących skuteczności w zakresie: kontroli glikemii, zmiany masy ciała i jakości życia (brak wykazania wpływu na przeżycia całkowite).
- Wnioskodawca nie uwzględnił także prośby zwartej w piśmie ws. wym. min. (biorąc pod uwagę fakt, iż od 30.09.2024 r. produkt leczniczy Trulicity nie jest finansowany ze środków publicznych) dotyczącej uzupełnienia przedmiotowych analiz o porównanie wnioskowanej technologii z semaglutylem; insuliną glargine + liksysenatydem; kanagliflozyną, dapagliflozyną; empagliflozyną w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c  $\geq 7,5\%$ , z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (zdefiniowanym zgodnie z wnioskiem refundacyjnym).

#### 4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AKL Wnioskodawcy badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ( $p \leq 0,05$ ). Wyniki analiz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej — ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym testu p, jak również w postaci miary bezwzględnej — różnicy ryzyka (RD, ang. *risk difference*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym p. Ponadto na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*). Oznaczenie NNT oznacza, że analizowana interwencja daje korzyści z uwagi na dany punkt końcowy, NNH — przeciwnie. Jeśli przedział ufności dla RD zawiera zero, dla jednego punktu końcowego przy szacowaniu przedziału ufności występuje zarówno wartość NNT, jak i NNH.

Wyniki różnicy ryzyka (RD) przedstawiano zawsze jako punkty procentowe (p.p.), natomiast w przypadku metaanaliz wyniki z program RevMan przedstawione są w postaci ułamków.

##### Ograniczenia syntezy wyników zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- „Do badania REWIND włączano pacjentów powyżej 50. roku życia z cukrzycą typu 2 oraz czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Populacja w badaniu obejmowała szerszą grupę pacjentów niż objęta we wniosku. Do badania włączano pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej leczenia lekami przeciwwglikemicznymi lub pacjentów stosujących przez co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania 1 lub 2 doustne leki obniżające stężenie glukozy z lub bez insuliny bazalnej. Wśród wszystkich włączonych do badania pacjentów 49,8% przyjmowało jeden doustny lek przeciwwglikemiczny, a 39,3% przyjmowało dwa doustne leki przeciwwglikemiczne. Insulinę stosowało 24,2% pacjentów [Gerstein 2017]. Kryteria włączenia nie ograniczały pacjentów pod kątem BMI, średnia wartość początkowa tego parametru wśród pacjentów wynosiła 32,3 kg/m<sup>2</sup>, a początkowa wartość poziomu HbA1c (wartość podano jako mediana) u pacjentów w obu grupach wynosiła 7,2%. Mediana czasu obserwacji w badaniu wynosiła 5,4 roku, pozwoliło to na ocenę długoterminowych korzyści ze stosowania dulaglutylu.”;
- „Populacja w odnalezionych badaniach jest szersza niż wnioskowana, co wynika ze wskazania rejestracyjnego obejmującego wszystkich chorych z cukrzycą typu 2. Mimo, iż w odnalezionych badaniach wyników nie oceniono specyficznie w populacji chorych z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, to można wnioskować, iż populacja docelowa nie odbiega znacząco od populacji chorych włączonych do badań AWARD-2 i AWARD-9 (AWARD-2; średnie BMI = 31,5; AWARD-9 średnie BMI = 32 kg/m<sup>2</sup>), a uwzględnienie pełnych populacji z badań klinicznych gwarantuje zachowanie losowego rozkładu czynników zakłócających.”;
- „Porównując kryteria włączenia do badania REWIND z badaniami dla pozostałych agonistów GLP-1 oraz dla inhibitorów SGLT-2 dotyczącymi prewencji chorób sercowo-naczyniowych wśród pacjentów

z cukrzycą typu 2 zauważono znaczące różnice, w związku z którymi nie przeprowadzono porównań pośrednich.”;

- „Badanie REWIND charakteryzowało się najdłuższym okresem obserwacji pacjentów spośród wszystkich przeprowadzonych badań (5,4 roku vs. 1,3 do 4,5 roku). Znaczną część populacji w tym badaniu stanowili pacjenci bez rozpoznanej choroby układu sercowo-naczyniowego (69% vs. 0% do 65%, a początkowa wartość HbA1c w badaniu REWIND, była najniższa spośród wszystkich badań (7,2% vs. 7,7% do 8,7%). Dodatkowo, znaczny odsetek pacjentów w badaniu REWIND stanowili pacjenci z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, a nie potwierdzoną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Zidentyfikowano również różnice w rodzaju testowanej hipotezy (superiority vs non-inferiority).”.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

W poniższych podrozdziałach przedstawiono zweryfikowane przez analityków Agencji, wybrane wyniki z badań RCT, w tym badania REWIND oceniającego wpływ na układ sercowo-naczyniowy oraz badań AWARD-2, AWARD-9 i AWARD-11 oceniających kontrolę glikemii. Szczegółowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa zawarto odpowiednio w rozdziałach 6., 7., 8. i 9. AKL Wnioskodawcy.

Ponadto w aneksie 5. AKL Wnioskodawcy szczegółowo przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa z opracowań wtórnych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### Wybrane wyniki badania REWIND

W badaniu REWIND u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydz. w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść dulaglutylu w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego MACE (wystąpienia po raz pierwszy jakiegokolwiek poważnego zdarzenia niepożądanego dotyczącego układu sercowo-naczyniowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem) oraz w zakresie punktów końcowych: udar mózgu, udar mózgu niezakończony zgonem, złożone zdarzenie mikronaczyniowe (w oku lub nerce), złożone zdarzenie mikronaczyniowe w nerce.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w zakresie punktów końcowych: MACE w subpopulacji z CVD w historii oraz w subpopulacji bez CVD w historii, udar mózgu zakończony zgonem, zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zawał mięśnia sercowego zakończony zgonem, 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.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [badanie REWIND]

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)	HR (95% CI), p
MACE	populacja ogólna	5,4 594/4949 (12,0%)	663/4952 (13,4%)	<b>0,88</b> <b>(0,78; 0,99),</b> <b>0,0384</b>	<b>-1,39</b> <b>(-2,70; -0,07),</b> <b>0,0383</b>	<b>72,14 NNT</b> <b>(37,07;</b> <b>1336,28) NNT</b>	<b>0,88</b> <b>(0,79; 0,99),</b> <b>0,026</b>
	populacja z CVD w historii	5,4 280/1560 (17,9%)	315/1554 (20,3%)	0,86 (0,72; 1,03), 0,0996	-2,32 (-5,08; 0,44), 0,0993	43,07 NNT (227,67 NNH; 19,68 NNT)	0,87 (0,74; 1,02)
	populacja bez CVD w historii	5,4 277/3093 (8,9%)	317/3128 (10,1%)	0,87 (0,74; 1,03), 0,1140	-1,18 (-2,64; 0,28), 0,1136	84,85 NNT (355,49 NNH; 37,90 NNT)	0,87 (0,74; 1,02)
Udar mózgu	5,4	158/4949 (3,2%)	205/4952 (4,1%)	<b>0,76</b> <b>(0,62; 0,94),</b> <b>0,0124</b>	<b>-0,95</b> <b>(-1,69; -0,21),</b> <b>0,0121</b>	<b>105,58 NNT</b> <b>(59,27;</b> <b>482,93) NNT</b>	<b>0,76</b> <b>(0,62; 0,94),</b> <b>0,010</b>
Udar mózgu niezakończony zgonem	5,4	135/4949 (2,7%)	175/4952 (3,5%)	<b>0,77</b> <b>(0,61; 0,96),</b> <b>0,0216</b>	<b>-0,81</b> <b>(-1,49; -0,12),</b> <b>0,0212</b>	<b>124,05 NNT</b> <b>(67,02;</b> <b>831,79) NNT</b>	<b>0,76</b> <b>(0,61; 0,95),</b> <b>0,017</b>
Udar mózgu zakończony zgonem	5,4	26/4949 (0,5%)	33/4952 (0,7%)	0,79 (0,47; 1,32), 0,3630	-0,14 (-0,44; 0,16), 0,3619	709,02 NNT (616,74 NNH; 225,11 NNT)	0,78 (0,47; 1,3), 0,34
Zawał mięśnia sercowego	5,4	223/4949 (4,5%)	231/4952 (4,7%)	0,96 (0,80; 1,16), 0,7056	-0,16 (-0,98; 0,67), 0,7056	629,64 NNT (150,33 NNH; 101,75 NNT)	0,96 (0,79; 1,15), 0,63
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	5,4	205/4949 (4,1%)	212/4952 (4,3%)	0,97 (0,79; 1,18), 0,7309	-0,14 (-0,93; 0,65), 0,7309	720,21 NNT (153,27 NNH; 107,51 NNT)	0,96 (0,79; 1,16), 0,65

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)	HR (95% CI), p
Zawał mięśnia sercowego zakończony zgonem	5,4	26/4949 (0,5%)	20/4952 (0,4%)	1,30 (0,73; 2,34), 0,3755	0,12 (-0,15; -0,39), 0,3741	823,17 NNH (256,82 NNH; 682,97 NNT)	1,29 (0,72; 2,3), 0,40
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	5,4	317/4949 (6,4%)	346/4952 (7,0%)	0,91 (0,78; 1,07), 0,2470	-0,58 (-1,57; 0,40), 0,2469	171,90 NNT (248,20 NNH; 63,84 NNT)	0,91 (0,78; 1,06), 0,21
Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe	5,4	219/4949 (4,4%)	246/4952 (5,0%)	0,89 (0,74; 1,07), 0,2022	-0,54 (-1,38; 0,29), 0,2020	184,31 NNT (343,84 NNH; 72,68 NNT)	0,88 (0,73; 1,06), 0,18
Zgon z dowolnej przyczyny	5,4	536/4949 (10,8%)	592/4952 (12,0%)	0,89 (0,79; 1,01), 0,0784	-1,12 (-2,38; 0,13), 0,0783	88,94 NNT (786,28 NNH; 42,09 NNT)	0,90 (0,80; 1,01), 0,067
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	5,4	213/4949 (4,3%)	226/4952 (4,6%)	0,94 (0,78; 1,14), 0,5299	-0,26 (-1,07; 0,55), 0,5299	384,74 NNT (181,49 NNH; 93,39 NNT)	0,93 (0,77; 1,12), 0,46
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	5,4	88/4949 (1,8%)	77/4952 (1,6%)	1,15 (0,84; 1,56), 0,3860	0,22 (-0,28; 0,73), 0,3857	448,01 NNH (17,45 NNH; 355,75 NNT)	1,14 (0,84; 1,54), 0,41
Złożone zdarzenie mikronaczyniowe (w oku lub nerce)	5,4	910/4949 (18,4%)	1019/4952 (20,6%)	<b>0,87</b> <b>(0,79; 0,96),</b> <b>0,0060</b>	<b>-2,19</b> <b>(-3,75; -0,63),</b> <b>0,0059</b>	<b>45,66 NNT</b> <b>(26,67;</b> <b>158,66) NNT</b>	<b>0,87</b> <b>(0,79; 0,95),</b> <b>0,002</b>
Złożone zdarzenie mikronaczyniowe w oku	5,4	95/4949 (1,9%)	76/4952 (1,5%)	1,26 (0,93; 1,70), 0,1425	0,38 (-0,13; 0,90), 0,1416	259,84 NNH (111,35 NNH; 779,08 NNT)	1,24 (0,92; 1,68), 0,16
Złożone zdarzenie mikronaczyniowe w nerce	5,4	848/4949 (17,1%)	970/4952 (19,6%)	<b>0,85</b> <b>(0,77; 0,94),</b> <b>0,0016</b>	<b>-2,45</b> <b>(-3,98; -0,93),</b> <b>0,0016</b>	<b>40,76 NNT</b> <b>(25,14;</b> <b>107,67) NNT</b>	<b>0,85</b> <b>(0,77; 0,93),</b> <b>0,0004</b>

CI — przedział ufności; HR — iloraz ryzyka; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; MACE - wystąpienia po raz pierwszy jakiegokolwiek poważnego zdarzenia niepożądanego dotyczącego układu sercowo-naczyniowego (ang. major adverse cardiovascular events, MACE): zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

### Wybrane wyniki badania AWARD-2

W badaniu AWARD-2 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydz. w porównaniu do pacjentów przyjmujących insulinę glarginę zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść dulaglutylu w zakresie zmiany wartości HbA1c dla okresów obserwacji 52 tyg. i 78 tyg. – większy spadek wartości HbA1c w grupie przyjmującej dulaglutyd w porównaniu do grupy przyjmującej insulinę glarginę. Natomiast u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 0,75 mg/tydz. w porównaniu do pacjentów przyjmujących insulinę glarginę zaobserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

Różnica w zmianie wartości FSG dla okresu obserwacji 52 tyg. nie osiągnęła istotności statystycznej w przypadku dulaglutylu w dawce 1,5 mg/tydz., natomiast w grupie przyjmującej dulaglutyd w dawce 0,75 mg/tydz. zaobserwowano statystycznie istotny mniejszy spadek wartości FSG niż w grupie przyjmującej insulinę glarginę.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – kontrola glikemii [badanie AWARD-2]

Punkt końcowy	Horyzont, tyg.	Interwencja	N	Średnia zmiana, (±SE)	DUL vs GLA MD, (95% CI)
<b>HbA1c - 52 tygodnie</b>					
HbA1c, mmol/mol	52 tyg.	DUL 1,5 mg	273	-11,8 (0,7)	<b>-4,92,</b> <b>(-6,56, -3,17)</b>
		GLA	262	-6,9 (0,7)	
HbA1c, %	52 tyg.	DUL 1,5 mg	273	-1,08 (0,06)	<b>-0,45,</b> <b>(-0,60; -0,29)</b>
		GLA	262	-0,63 (0,06)	
HbA1c, mmol/mol	52 tyg.	DUL 0,75 mg	272	-8,3 (0,7)	-1,42, (-3,17; 0,22)
		GLA	262	-6,9 (0,7)	
HbA1c, %	52 tyg.	DUL 0,75 mg	272	-0,76 (0,06)	-0,13, (-0,29; 0,02)
		GLA	262	-0,63 (0,06)	

Punkt końcowy	Horyzont, tyg.	Interwencja	N	Średnia zmiana, (±SE)	DUL vs GLA MD, (95% CI)
<b>HbA1c - 78 tygodni</b>					
<b>HbA1c, mmol/mol</b>	78 tyg.	DUL 1,5 mg	273	-9,8 (0,8)	<b>-3,39, (-5,46; -1,42)</b>
		GLA	262	-6,5 (0,8)	
<b>HbA1c, %</b>	78 tyg.	DUL 1,5 mg	273	-0,9, (0,07)	<b>-0,31, (-0,50; -0,13)</b>
		GLA	262	-0,59 (0,07)	
<b>HbA1c, mmol/mol</b>	78 tyg.	DUL 0,75 mg	272	-6,8 (0,8)	-0,33, (-2,30; 1,64)
		GLA	262	-6,5 (0,8)	
<b>HbA1c, %</b>	78 tyg.	DUL 0,75 mg	272	-0,62 (0,07)	-0,03, (-0,21; 0,15)
		GLA	262	-0,59 (0,07)	
<b>FSG - 52 tygodnie</b>					
<b>FSG, mg/dL</b>	52 tyg.	DUL 1,5 mg	273	-27 (3)	5,00 (-3,32; 13,32), p = 0,2393
		GLA	262	-32 (3)	
	52 tyg.	DUL 0,75 mg	272	-16 (3)	<b>16,00 (7,67; 24,32), p = 0,0002</b>
		GLA	262	-32 (3)	

DUL – dulaglutyd; FSG – stężenie glukozy na czczo; GLA – insulina glargine; HbA1c – hemoglobina glikolowana; LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. least-squares mean); MD – średnia różnica; SE – błąd standardowy.

### Wybrane wyniki badania AWARD-9

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-9, którzy osiągnęli poziom glikemii na czczo (FPG <6,7%) wyniósł 76,7% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 62,0% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu wskazują na istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających FPG <6,7% w grupie DUL 1,5 mg w porównaniu z placebo.

Natomiast odsetek pacjentów w badaniu AWARD-9, którzy osiągnęli poziom FPG ≤5,6% wyniósł 44,0% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 33,3% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – kontrola glikemii [badanie AWARD-9]**

Punkt końcowy	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
<b>FPG &lt;6,7%</b>	28	115/150 (76,7%)	93/150 (62,0%)	<b>2,01 (1,22; 3,33), 0,0063</b>	<b>14,67 (4,36; 24,97), 0,0053</b>	<b>6,82 (4,00; 22,92) NNT</b>
<b>FPG ≤5,6%</b>	28 tyg.	66/150 (44,0%)	50/150 (33,3%)	1,57 (0,98; 2,51), 0,0585	10,67 (-0,29; 21,62), 0,0563	9,38 NNT (346,53 NNH; 4,62 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań Wnioskodawca przedstawił w formie punktów procentowych.

CI – przedział ufności; FPG – glikemia na czczo (ang. fasting plasma glucose); N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

W badaniu AWARD-9 w grupie DUL 1,5 mg średnia zmiana poziomu HbA1c po 28. tyg. wyniosła -15,74 mmol/mol, natomiast w grupie przyjmującej placebo (+ GLA) średnia zmiana osiągnęła -7,32 mmol/mol. Średnia różnica poziomu HbA1c po 28 tyg. wyniosła: MD = -8,42 mmol/mol oraz MD = -0,77 p.p. Wyniki uzyskały poziom istotności statystycznej.

W grupie DUL 1,5 mg średnia zmiana masy ciała, po 28. tyg. wyniosła -1,91 kg, natomiast w grupie przyjmującej placebo średnia zmiana osiągnęła 0,5 kg. Średnia zmiany masy ciała po 28 tyg. między grupami wyniosła MD = -2,41 kg, wynik uzyskał poziom istotności statystycznej.

W grupie DUL 1,5 mg średnia zmiana dawki insuliny glargine, po 28. tyg. wyniosła 0,1 U/kg, natomiast w grupie przyjmującej placebo średnia zmiana osiągnęła 0,3 U/kg. Średnia zmiana dawki insuliny glargine po 28. tyg. między grupami wyniosła MD = -0,2 U/kg, wynik uzyskał poziom istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – kontrola glikemii [badanie AWARD-9]**

Punkt końcowy	Horyzont, tyg.	Interwencja	N	Średnia zmiana (±SE)	Średnia różnica MD, (95% CI)
HbA1c, mmol/mol	28 tyg.	DUL 1,5 mg (+ GLA)	150	-15,74 (0,98)	<b>-8,42 (-11,14; -5,70)</b>
		PLC (+ GLA)	150	-7,32 (0,98)	
HbA1c, %	28 tyg.	DUL 1,5 mg (+ GLA)	150	-1,44 (0,09)	<b>-0,77 (-1,01; -0,52)</b>
		PLC (+ GLA)	150	-0,67 (0,09)	
Zmiana masy ciała (kg)	28 tyg.	DUL 1,5 mg (+ GLA)	150	-1,91 (0,3)	<b>-2,41 (-3,24, -1,58)</b>
		PLC (+ GLA)	150	0,5 (0,3)	
Zmiana dawki glargine (U/kg)	28 tyg.	DUL 1,5 mg (+ GLA)	150	0,1 (0,02)	<b>-0,2 (-0,25; -0,14)</b>
		PLC (+ GLA)	150	0,3 (0,02)	

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; GLA – insulina glargine; HbA1c – hemoglobina glikowana; MD – średnia różnica (ang. mean difference), SE – błąd standardowy.

### Wybrane wyniki badania AWARD-11

W badaniu AWARD-11 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 3,0 mg/tydz. oraz u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 4,5 mg/tydz. dla okresu obserwacji 52 tyg. odnotowano statystycznie istotny większy spadek wartości HbA1c, FSG oraz spadek masy ciała w grupie przyjmującej dulaglutyd w dawce 3,0 mg/tydz lub w dawce 4,5 mg/tydz w porównaniu do pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydz.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – kontrola glikemii [badanie AWARD-11]**

Punkt końcowy	Horyzont, tyg.	Interwencja	N	Średnia zmiana	Średnia różnica MD, (95% CI)
HbA1c, %	52 tyg.	DUL 1,5 mg	612	-1,52	<b>-0,19, (-0,31, -0,07)</b>
		DUL 3,0 mg	616	-1,71	
	52 tyg.	DUL 1,5 mg	612	-1,52	<b>-0,31 (-0,43, -0,19)</b>
		DUL 4,5 mg	614	-1,83	
FSG, mg/dL	52 tyg.	DUL 1,5 mg	612	-43,1	<b>-5,6, (-9,9, -1,3)</b>
		DUL 3,0 mg	616	-48,7	
	52 tyg.	DUL 1,5 mg	612	-43,1	<b>-9,6, (-13,9, -5,3)</b>
		DUL 4,5 mg	614	-52,7	
zmiana masy ciała (kg)	52 tyg.	DUL 1,5 mg	612	-3,5	<b>-0,8 (-1,4, -0,2)</b>
		DUL 3,0 mg	616	-4,3	
	52 tyg.	DUL 1,5 mg	612	-3,5	<b>-1,6 (-2,2, -1,0)</b>
		DUL 4,5 mg	614	-5,0	

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; FSG – stężenie glukozy na czczo w surowicy (ang. fasting serum glucose); MD – średnia różnica (ang. mean difference).

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Wybrane wyniki badania REWIND

W badaniu REWIND u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydz. w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść dulaglutylu w zakresie częstości występowania reakcji immunologicznych. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w zakresie punktów końcowych: przerwanie leczenia, ostre zapalenie trzustki, rak dowolnego typu, rak rdzeniasty tarczycy lub przerost komórek C, rak tarczycy, rak trzustki, poważne zaburzenia czynności wątroby, poważne zdarzenie dotyczące nerek lub dróg moczowych, poważne zdarzenie żołądkowo-jelitowe, częstoskurcz nadkomorowy lub zaburzenia przewodzenia sercowo-naczyniowego, ciężka hipoglikemia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa [badanie REWIND]

Badanie	Okres obserwacji, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Przerwanie leczenia	5,4	2092/4949 (42,3%)	2171/4952 (43,8%)	0,94 (0,87; 1,02), 0,1148	-1,57 (-3,52; 0,38), 0,1147	63,71 NNT (262,65 NNH; 28,41 NNT)
Ostre zapalenie trzustki	5,4	23/4949 (0,5%)	13/4952 (0,3%)	1,77 (0,90; 3,51), 0,0991	0,20 (-0,03; 0,44), 0,0946	494,51 NNH (227,62 NNH; 2866,50 NNT)
Rak dowolnego typu	5,4	351/4949 (7,1%)	348/4952 (7,0%)	1,01 (0,87; 1,18), 0,8997	0,06 (-0,94; 1,07), 0,8997	1541,35 NNH (93,11 NNH; 105,90 NNT)
Rak rdzeniasty tarczycy lub przerost komórek C	5,4	1/4949 (0,0%)	0/4952 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,72), 0,5008	0,02 (-0,04; 0,08), 0,4793	4949,00 NNH (1312,55 NNH; 2795,21 NNT)
Rak tarczycy	5,4	7/4949 (0,1%)	3/4952 (0,1%)	2,34 (0,60; 9,04), 0,2189	0,08 (-0,04; 0,21), 0,2053	1236,69 NNH (485,43 NNH; 2258,28 NNT)
Rak trzustki	5,4	19/4949 (0,4%)	12/4952 (0,2%)	1,59 (0,77; 3,27), 0,2113	0,14 (-0,08; 0,36), 0,2073	706,27 NNH (276,49 NNH; 1273,87 NNT)
Poważne zaburzenia czynności wątroby	5,4	25/4949 (0,5%)	40/4952 (0,8%)	0,62 (0,38; 1,03), 0,0647	-0,30 (-0,62; 0,02), 0,0622	330,47 NNT (6463,58 NNH; 161,11 NNT)
Poważne zdarzenie dotyczące nerek lub dróg moczowych	5,4	84/4949 (1,7%)	93/4952 (1,9%)	0,90 (0,67; 1,21), 0,4976	-0,18 (-0,70; 0,34), 0,4974	553,35 NNT (293,02 NNH; 142,31 NNT)
Reakcje immunologiczne	5,4	8/4949 (0,2%)	20/4952 (0,4%)	<b>0,40 (0,18; 0,91), 0,0284</b>	<b>-0,24 (-0,45; -0,03), 0,0232</b>	<b>412,83 NNT (221,56; 3020,66) NNT</b>
Poważne zdarzenie żołądkowo-jelitowe	5,4	120/4949 (2,4%)	117/4952 (2,4%)	1,03 (0,79; 1,33), 0,8399	0,06 (-0,54; 0,66), 0,8399	1611,59 NNH (150,55 NNH; 185,14 NNT)
Częstoskurcz nadkomorowy lub zaburzenia przewodzenia sercowo-naczyniowego	5,4	216/4949 (4,4%)	192/4952 (3,9%)	1,13 (0,93; 1,38), 0,2228	0,49 (-0,30; 1,27), 0,2226	205,21 NNH (78,72 NNH; 338,15 NNT)
Ciężka hipoglikemia	5,4	64/4949 (1,3%)	74/4952 (1,5%)	0,86 (0,62; 1,21), 0,3937	-0,20 (-0,66; 0,26), 0,3933	497,13 NNT (383,63 NNH; 150,84 NNT)

### Wybrane wyniki badania AWARD-2

W badaniu AWARD-2 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg w porównaniu do pacjentów przyjmujących insulinę glargine w okresie obserwacji 52 tyg. i 78 tyg. zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów oraz statystycznie istotną mniejszą liczbę zdarzeń/pacjentorok dla punktów końcowych: hipoglikemia całkowita, hipoglikemia udokumentowana objawowa, hipoglikemia bezobjawowa (różnica nieistotna statystycznie w przypadku liczba zdarzeń/pacjentorok dla 52-tyg. okresu obserwacji), hipoglikemia nocna, hipoglikemia dzienna.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie hipoglikemii ciężkiej (odnotowano pojedyncze przypadki w obu grupach pacjentów).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa – hipoglikemia [badanie AWARD-2] (wg AWA OT.4350.11.2017)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Liczba pacjentów, n (%)			Epizody hipoglikemii, n			Liczba zdarzeń /pacjentorok (SD)		
		DUL 1,5 mg (N=273)	GLA (N=262)	p	DUL 1,5 mg (N=273)	GLA (N=262)	p	DUL 1,5 mg (N=273)	GLA (N=262)	p
Hipoglikemia całkowita	52 tyg.	151 (55,3)	181 (69,1)	<0,05	1291	1910	-	5,18 (9,08)	7,86 (10,76)	<0,05
	78 tyg.	160 (58,6)	187 (71,4)	<0,05	1522	2423	-	4,31 (7,65)	6,92 (9,50)	≤0,001
Hipoglikemia udokumentowana objawowa	52 tyg.	103 (37,7)	123 (46,9)	<0,05	515	789	-	2,03 (4,16)	3,34 (5,91)	<0,05
	78 tyg.	110 (40,3)	134 (51,1)	<0,05	607	1033	-	1,67 (3,58)	3,03 (5,63)	<0,05
Hipoglikemia bezobjawowa	52 tyg.	113 (41,4)	136 (51,9)	<0,05	757	1093	-	3,08 (6,97)	4,41 (8,72)	bd
	78 tyg.	121 (44,3)	142 (54,2)	<0,05	884	1358	-	2,56 (5,90)	3,80 (7,24)	<0,05
Hipoglikemia nocna	52 tyg.	64 (23,4)	98 (37,4)	≤0,001	185	519	-	0,90 (3,13)	2,07 (4,67)	≤0,001
	78 tyg.	70 (25,6)	104 (39,7)	≤0,001	215	635	-	0,77 (2,97)	1,81 (4,12)	≤0,001
Hipoglikemia dzienna	52 tyg.	139 (50,9)	167 (63,7)	<0,05	1104	1386	-	4,27 (8,08)	5,76 (9,12)	<0,05
	78 tyg.	147 (53,8)	176 (67,2)	<0,05	1303	1783	-	3,53 (6,60)	5,10 (7,98)	<0,05
Hipoglikemia ciężka	52 tyg.	1 (0,4)	2 (0,8)	bd	1	2	-	0,00 (0,06)	0,01 (0,09)	bd
	78 tyg.	2 (0,7)	2 (0,8)	bd	2	2	-	0,01 (0,06)	0,01 (0,06)	bd

W badaniu AWARD-2 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydz. zarówno w 52-tyg. okresie obserwacji, jak i w 78 tyg. okresie obserwacji nie odnotowano przypadków zgonów. U pacjentów przyjmujących insulinę glargine w 52 tyg. okresie obserwacji odnotowano 2 zgony (0,8%), odsetek ten nie uległ zmianie w 78 tyg. okresie obserwacji. Zaobserwowana różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

W 78-tyg. okresie obserwacji blisko 75% pacjentów w każdej z grup doświadczyło przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, a ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 12% pacjentów, jednakże przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczyło tylko 2-3% pacjentów. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa [badanie AWARD-2] (wg AWA OT.4350.11.2017)

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji	DUL 1,5 mg (N=273)	GLA (N=262)	OR (95%CI) *	p**
Zgony, n (%)	52 tyg.	0 (0)	2 (0,8)	0,19 (0,01; 3,99)	ns
	78 tyg.	0 (0)	2 (0,8)	0,19 (0,01; 3,99)	ns
Ciężkie zdarzenia niepożądane	52 tyg.	24 (8,8)	28 (10,7)	0,81 (0,45; 1,43)	ns
	78 tyg.	32 (11,7)	32 (12,2)	0,95 (0,57; 1,61)	ns
Pacjenci z ≥ 1 TEAEs, n (%)	52 tyg.	189 (69,2)	175 (66,8)	1,12 (0,78; 1,61)	ns
	78 tyg.	201 (73,6)	192 (73,3)	1,02 (0,69; 1,49)	ns
Przerwanie leczenia z powodu AEs	52 tyg.	8 (2,9)	4 (1,5)	1,95 (0,58; 6,55)	ns
	78 tyg.	9 (3,3)	5 (1,9)	1,75 (0,59; 5,09)	ns

TEAEs – (ang. treatment emergent adverse events) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; AEs – (ang. adverse events) zdarzenia niepożądane.

\* Wartość oszacowana przez autorów AKL wnioskodawcy (brak w publikacji źródłowej).

\*\* W badaniu AWARD-2 wartości p dla porównania bezpieczeństwa DUL vs GLA były podawane jedynie w przypadku, gdy p≤0,05 i zdarzenia odnotowano w obu grupach.

### Wybrane wyniki badania AWARD-9

W badaniu AWARD-9, zarówno u pacjentów stosujących DUL w dawce 1,5 mg jak i w grupie kontrolnej nie odnotowano zgonów. Oszacowane miary efektu nie uzyskały poziomu istotności statystycznej. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane wyniósł 6,0% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 4,7% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano zdarzenie niepożądane związane z leczeniem



(pacjenci z  $\geq 1$  zdarzeniem) wyniósł 64,0% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 50,0% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu wskazują na istotnie statystycznie większą częstość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w grupie DUL w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa [badanie AWARD-9]**

Punkt końcowy	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Zgony	28 tyg.	0/150 (0,0%)	0/150 (0,0%)	—	0,00 (-1,30; 1,30), 1,0	N.A. NNH (77,17 NNH; 77,17 NNT)
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	28 tyg.	9/150 (6,0%)	7/150 (4,7%)	1,30 (0,47; 3,60), 0,6082	1,33 (-3,75; 6,42), 0,6072	75,00 NNH (15,58 NNH; 26,67 NNT)
Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (pacjenci z $\geq 1$ zdarzeniem)	28 tyg.	96/150 (64,0%)	75/150 (50,0%)	<b>1,78 (1,12; 2,82), 0,0147</b>	<b>14,00 (2,91; 25,09), 0,0134</b>	<b>7,14 NNH (3,99; 34,39) NNH</b>
Nudności	28 tyg.	18/150 (12,0%)	2/150 (1,3%)	<b>10,09 (2,30; 44,31), 0,0022</b>	<b>10,67 (5,15; 16,18), 0,0002</b>	9,38 NNH (6,18; 19,41) NNH
Biegunka	28 tyg.	17/150 (11,3%)	6/150 (4,0%)	<b>3,07 (1,17; 8,01), 0,0221</b>	<b>7,33 (1,37; 13,30), 0,0160</b>	<b>13,64 NNH (7,52; 73,03) NNH</b>
Wymioty	28 tyg.	9/150 (6,0%)	0/150 (0,0%)	<b>20,21 (1,17; 350,45), 0,0389</b>	<b>6,00 (2,02; 9,98), 0,0031</b>	<b>16,67 NNH (10,02; 49,50) NNH</b>
Niestrawność	28 tyg.	9/150 (6,0%)	0/150 (0,0%)	<b>20,21 (1,17; 350,45), 0,0389</b>	<b>6,00 (2,02; 9,98), 0,0031</b>	16,67 NNT (10,02; 49,50) NNT
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	28 tyg.	6/150 (4,0%)	14/150 (9,3%)	0,40 (0,15; 1,08), 0,0718	-5,33 (-10,95; 0,28), 0,0626	18,75 NNT (357,45 NNH; 9,14 NNT)
Ból głowy	28 tyg.	6/150 (4,0%)	6/150 (4,0%)	1,00 (0,32; 3,17), 1,0	0,00 (-4,43; 4,43), 1,0	N.A. NNH (22,55 NNH; 22,55 NNT)
Zmniejszony apetyt	28 tyg.	10/150 (6,7%)	0/150 (0,0%)	<b>22,49 (1,31; 387,48), 0,0321</b>	<b>6,67 (2,51; 10,83), 0,0017</b>	<b>15,00 NNH (9,24; 39,88) NNH</b>
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	28 tyg.	6/150 (4,0%)	2/150 (1,3%)	3,08 (0,61; 15,53), 0,1722	2,67 (-0,97; 6,30), 0,1503	37,50 NNH (15,87 NNH; 103,41 NNT)

CI — przedział ufności; DUL — dulaglutyd; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

### Wybrane wyniki badania AWARD-11

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-11, u których udokumentowano hipoglikemię (<54 mg/dL) wyniósł 1,3% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 0,3% w grupie stosującej DUL w dawce 3,0 mg. Oszacowane miary efektu wskazują na brak istotnych statystycznie różnic. Odsetek pacjentów, u których udokumentowano hipoglikemię (<54 mg/dL) wyniósł 1,1% w grupie stosującej DUL w dawce 4,5 mg. Oszacowane miary efektu wskazują na brak istotnych statystycznie różnic.

Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano hipoglikemię ciężką wyniósł 0,2% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 0% w grupie stosującej DUL w dawce 3,0 mg. Oszacowane miary efektu nie uzyskały poziomu istotności statystycznej. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano hipoglikemię ciężką wyniósł 0,2% w grupie pacjentów stosujących DUL w dawce 4,5 mg. Oszacowane miary efektu nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

U pacjentów stosujących DUL w dawce 1,5 mg odnotowano 0,5% zgonów, a w grupie przyjmującej DUL 3,0 mg odsetek ten wyniósł 0,6%. Oszacowane miary efektu nie uzyskały poziomu istotności statystycznej. Wśród pacjentów stosujących DUL w dawce 4,5 mg odnotowano 0,7% zgonów. Oszacowane miary efektu nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane wyniósł 8,3% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 6,8% w grupie stosującej DUL w dawce 3,0 mg. Oszacowane miary efektu nie uzyskały

poziomu istotności statystycznej. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano SAE wyniósł 6,2% w grupie stosującej DUL w dawce 4,5 mg. Oszacowane miary efektu nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa [badanie AWARD-11]**

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
<b>Hipoglikemia udokumentowana (&lt;54 mg/dL)</b>						
DUL 1,5 vs DUL 3,0	52 tyg.	8/612 (1,3%)	2/616 (0,3%)	4,07 (0,86; 19,23), 0,0768	0,98 (-0,02; 1,99), 0,0555	101,78 NNH (50,29 NNH; 4294,34 NNT)
DUL 1,5 vs DUL 4,5	52 tyg.	8/612 (1,3%)	7/614 (1,1%)	1,15 (0,41; 3,19), 0,7903	0,17 (-1,06; 1,40), 0,7901	598,36 NNH (71,53 NNH; 94,01 NNT)
<b>Hipoglikemia ciężka</b>						
DUL 1,5 vs DUL 3,0	52 tyg.	1/612 (0,2%)	0/616 (0,0%)	3,02 (0,12; 74,39), 0,4982	0,16 (-0,29; 0,61), 0,4776	612,00 NNH (162,76 NNH; 347,72 NNT)
DUL 1,5 vs DUL 4,5	52 tyg.	1/612 (0,2%)	1/614 (0,2%)	1,00 (0,06; 16,08), 0,9982	0,00 (-0,45; 0,45), 0,9982	187884,00 NNH (221,07 NNH; 221,59 NNT)
<b>Zgony</b>						
DUL 1,5 vs DUL 3,0	52 tyg.	3/612 (0,5%)	4/616 (0,6%)	0,75 (0,17; 3,38), 0,7120	-0,16 (-1,00; 0,68), 0,7109	628,32 NNT (146,50 NNH; 99,91 NNT)
DUL 1,5 vs DUL 4,5	52 tyg.	3/612 (0,5%)	4/614 (0,7%)	0,75 (0,17; 3,37), 0,7088	-0,16 (-1,00; 0,68), 0,7078	620,08 NNT (146,62 NNH; 99,55 NNT)
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)</b>						
DUL 1,5 vs DUL 3,0	52 tyg.	51/612 (8,3%)	42/616 (6,8%)	1,24 (0,81; 1,90), 0,3164	1,52 (-1,44; 4,47), 0,3156	66,00 NNH (22,35 NNH; 69,25 NNT)
DUL 1,5 vs DUL 4,5	52 tyg.	51/612 (8,3%)	38/614 (6,2%)	1,38 (0,89; 2,13), 0,1493	2,14 (-0,76; 5,05), 0,1477	46,63 NNH (19,81 NNH; 131,82 NNT)
<b>Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (pacjenci z ≥1 zdarzeniem)</b>						
DUL 1,5 vs DUL 3,0	52 tyg.	380/612 (62,1%)	384/616 (62,3%)	0,99 (0,79; 1,25), 0,9291	-0,25 (-5,67; 5,18), 0,9291	406,24 NNH (17,64 NNH; 19,31 NNT)
DUL 1,5 vs DUL 4,5	52 tyg.	380/612 (62,1%)	408/614 (66,4%)	0,83 (0,65; 1,04), 0,1115	-4,36 (-9,72; 1,00), 0,1110	22,95 NNT (99,86 NNH; 10,29 NNT)
<b>Nudności</b>						
DUL 1,5 vs DUL 3,0	52 tyg.	87/612 (14,2%)	99/616 (16,1%)	0,87 (0,63; 1,18), 0,3647	-1,86 (-5,86; 2,15), 0,3642	53,89 NNT (46,46 NNH; 17,05 NNT)
DUL 1,5 vs DUL 4,5	52 tyg.	87/612 (14,2%)	106/614 (17,3%)	0,79 (0,58; 1,08), 0,1434	-3,05 (-7,12; 1,03), 0,1424	32,81 NNT (97,55 NNH; 14,04 NNT)
<b>Biegunka</b>						
DUL 1,5 vs DUL 3,0	52 tyg.	47/612 (7,7%)	74/616 (12,0%)	<b>0,61 (0,41; 0,89), 0,0115</b>	<b>-4,33 (-7,66; -1,01), 0,0106</b>	<b>23,08 NNH (13,06; 98,98) NNH</b>
DUL 1,5 vs DUL 4,5	52 tyg.	47/612 (7,7%)	71/614 (11,6%)	<b>0,64 (0,43; 0,94), 0,0220</b>	<b>-3,88 (-7,18; -0,59), 0,0208</b>	<b>25,75 NNT (13,93; 169,48) NNT</b>
<b>Wymioty</b>						
DUL 1,5 vs DUL 3,0	52 tyg.	39/612 (6,4%)	56/616 (9,1%)	0,68 (0,44; 1,04), 0,0760	-2,72 (-5,70; 0,26), 0,0741	36,79 NNT (377,65 NNH; 17,54 NNT)
DUL 1,5 vs DUL 4,5	52 tyg.	39/612 (6,4%)	62/614 (10,1%)	<b>0,61 (0,40; 0,92), 0,0186</b>	<b>-3,73 (-6,80; -0,66), 0,0174</b>	<b>26,84 NNT (14,72; 152,64) NNT</b>
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>						
DUL 1,5 vs DUL 3,0	52 tyg.	28/612 (4,6%)	32/616 (5,2%)	0,88 (0,52; 1,47), 0,6147	-0,62 (-3,03; 1,79), 0,6144	161,38 NNT (55,83 NNH; 33,00 NNT)

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
DUL 1,5 vs DUL 4,5	52 tyg.	28/612 (4,6%)	38/614 (6,2%)	0,73 (0,44; 1,20), 0,2123	-1,61 (-4,14; 0,91), 0,2102	61,97 NNT (109,80 NNH; 24,16 NNT)
<b>Niestrawność</b>						
DUL 1,5 vs DUL 3,0	52 tyg.	17/612 (2,8%)	31/616 (5,0%)	<b>0,54 (0,30; 0,98), 0,0445</b>	<b>-2,25 (-4,42; -0,09), 0,0410</b>	<b>44,35 NNT (22,64; 1082,80) NNT</b>
DUL 1,5 vs DUL 4,5	52 tyg.	17/612 (2,8%)	17/614 (2,8%)	1,00 (0,51; 1,98), 0,9923	0,01 (-1,83; 1,85), 0,9923	11052,00 NNH (54,13 NNH; 54,67 NNT)
<b>Przerwanie stosowania leczenia z powodu działań niepożądanych lub zgonu</b>						
DUL 1,5 vs DUL 3,0	52 tyg.	37/612 (6,0%)	43/616 (7,0%)	0,86 (0,54; 1,35), 0,5072	-0,93 (-3,69; 1,82), 0,5067	106,98 NNT (54,80 NNH; 27,07 NNT)
DUL 1,5 vs DUL 4,5	52 tyg.	37/612 (6,0%)	52/614 (8,5%)	0,70 (0,45; 1,08), 0,1035	-2,42 (-5,32; 0,48), 0,1016	41,27 NNT (209,35 NNH; 18,78 NNT)
<b>Przerwanie stosowania leku z powodu częstych zdarzeń żołądkowo-jelitowych</b>						
DUL 1,5 vs DUL 3,0	52 tyg.	9/612 (1,5%)	21/616 (3,4%)	<b>0,42 (0,19; 0,93), 0,0325</b>	<b>-1,94 (-3,66; -0,22), 0,0273</b>	<b>51,59 NNH (27,32; 460,53) NNH</b>
DUL 1,5 vs DUL 4,5	52 tyg.	9/612 (1,5%)	24/614 (3,9%)	<b>0,37 (0,17; 0,80), 0,0112</b>	<b>-2,44 (-4,24; -0,63), 0,0081</b>	<b>41,01 NNT (23,56; 158,03) NNT</b>
<b>Ostre zapalenie trzustki</b>						
DUL 1,5 vs DUL 3,0	52 tyg.	1/612 (0,2%)	2/616 (0,3%)	0,50 (0,05; 5,56), 0,5746	-0,16 (-0,71; 0,39), 0,5666	620,05 NNT (256,22 NNH; 140,28 NNT)
DUL 1,5 vs DUL 4,5	52 tyg.	1/612 (0,2%)	3/614 (0,5%)	0,33 (0,03; 3,21), 0,3420	-0,33 (-0,96; 0,31), 0,3175	307,50 NNT (320,04 NNH; 103,86 NNT)
<b>Zdarzenia sercowo-naczyniowe</b>						
DUL 1,5 vs DUL 3,0	52 tyg.	2/612 (0,3%)	8/616 (1,3%)	0,25 (0,05; 1,18), 0,0796	-0,97 (-1,97; 0,03), 0,0573	102,89 NNT (3330,46 NNH; 50,66 NNT)
DUL 1,5 vs DUL 4,5	52 tyg.	2/612 (0,3%)	5/614 (0,8%)	0,40 (0,08; 2,07), 0,2737	-0,49 (-1,33; 0,35), 0,2567	205,11 NNT (281,71 NNH; 75,19 NNT)
<b>Zdarzenia związane z pęcherzykiem żółciowym</b>						
DUL 1,5 vs DUL 3,0	52 tyg.	9/612 (1,5%)	11/616 (1,8%)	0,82 (0,34; 2,00), 0,6632	-0,32 (-1,73; 1,10), 0,6626	317,33 NNT (90,89 NNH; 57,79 NNT)
DUL 1,5 vs DUL 4,5	52 tyg.	9/612 (1,5%)	10/614 (1,6%)	0,90 (0,36; 2,23), 0,8228	-0,16 (-1,54; 1,22), 0,8227	632,61 NNT (81,66 NNH; 64,90 NNT)
<b>Ostre zdarzenia nerkowe</b>						
DUL 1,5 vs DUL 3,0	52 tyg.	6/612 (1,0%)	6/616 (1,0%)	1,01 (0,32; 3,14), 0,9910	0,01 (-1,09; 1,11), 0,9910	15708,00 NNH (90,35 NNH; 91,40 NNT)
DUL 1,5 vs DUL 4,5	52 tyg.	6/612 (1,0%)	5/614 (0,8%)	1,21 (0,37; 3,97), 0,7582	0,17 (-0,89; 1,22), 0,7579	602,19 NNH (81,84 NNH; 112,39 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań Wnioskodawca przedstawił w formie punktów procentowych.

CI — przedział ufności; DUL — dulaglutyd; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie dotyczy.

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Trulicity):

##### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

###### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

###### Cukrzyca typu 1 i cukrzycowa kwasica ketonowa

Nie należy stosować dulaglutydu u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej. Dulaglutyd nie zastępuje insuliny. U pacjentów zależnych od insuliny notowano występowanie cukrzycowej kwasicy ketonowej po gwałtownym przerwaniu podawania lub zmniejszeniu dawki insuliny.

###### Ciężkie choroby układu pokarmowego

Nie przeprowadzono badań dulaglutydu u pacjentów z ciężkimi chorobami układu pokarmowego, w tym z ciężką postacią gastroparezy, dlatego nie zaleca się stosowania produktu u tych pacjentów. Zgłaszano zdarzenia związane z zaburzeniami opróżniania żołądka, w tym ciężkie porażenie żołądka. Należy monitorować pacjentów, u których w trakcie leczenia wystąpią ciężkie objawy żołądkowojelitowe, i rozważyć u nich modyfikację dawki lub przerwanie podawania leku.

###### Zachłyśnięcie podczas stosowania znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji

U pacjentów poddanych znieczuleniu ogólnemu lub głębokiej sedacji i przyjmujących agonistów receptora GLP-1 występowały przypadki zachłystowego zapalenia płuc. Dlatego przed procedurą znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko występowania zawartości resztkowej w żołądku spowodowane opóźnionym opróżnianiem żołądka.

###### Odwodnienie

U pacjentów leczonych dulaglutydem, szczególnie na początku leczenia, zgłaszano odwodnienie, czasami prowadzące do ostrej niewydolności nerek lub nasilenia zaburzeń czynności nerek. Wiele z działań niepożądanych dotyczących nerek zgłaszano u pacjentów, u których występowały nudności, wymioty, biegunka lub odwodnienie. Należy poinformować pacjentów leczonych dulaglutydem o ryzyku odwodnienia, szczególnie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego i zalecić środki ostrożności jakie trzeba podjąć, żeby uniknąć nadmiernej utraty płynów.

###### Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie agonistów receptora GLP-1 wiązało się z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie ostrego zapalenia trzustki w związku ze stosowaniem dulaglutydu. Należy poinformować pacjentów, jakie są charakterystyczne objawy ostrego zapalenia trzustki. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy zaprzestać stosowania dulaglutydu. W razie potwierdzenia zapalenia trzustki nie należy wznowiać podawania dulaglutydu. Jeśli brak jest innych przedmiotowych i podmiotowych objawów ostrego zapalenia trzustki, samo zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych nie jest czynnikiem predykcyjnym wystąpienia ostrego zapalenia trzustki.

###### Hipoglikemia

U pacjentów przyjmujących dulaglutyd w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną możliwe jest zwiększenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Ryzyko hipoglikemii można obniżyć zmniejszając dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny.

###### Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

##### Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dulaglutyd opóźnia opróżnianie żołądka i może wpływać na tempo wchłaniania podawanych jednocześnie doustnych produktów leczniczych. W opisanych poniżej badaniach farmakologicznych dulaglutyd w dawkach do 1,5 mg nie wykazywał znaczącego klinicznie wpływu na wchłanianie badanych produktów leczniczych podawanych doustnie.

W przypadku pacjentów otrzymujących dulaglutyd w skojarzeniu z doustnymi produktami leczniczymi o szybkim wchłanianiu z przewodu pokarmowego lub o przedłużonym uwalnianiu istnieje możliwość zmiany ekspozycji na produkt leczniczy, szczególnie w czasie rozpoczęcia leczenia dulaglutydem.

#### Sitagliptyna

Poziom ekspozycji na sitagliptynę nie zmienił się po podaniu leku jednocześnie z dulaglutydem w pojedynczej dawce 1,5 mg. Po podaniu jednocześnie z 2 kolejnymi dawkami 1,5 mg dulaglutylu, wartości  $AUC_{(0-T)}$  oraz  $C_{max}$  sitagliptyny zmniejszyły się odpowiednio o około 7,4% i 23,1%. Wartość  $t_{max}$  sitagliptyny zwiększyła się po podaniu leku jednocześnie z dulaglutydem o około 0,5 godziny w porównaniu z wartością uzyskaną po podaniu samej sitagliptyny. Sitagliptyna może spowodować zahamowanie aktywności DPP-4 maksymalnie do 80% w okresie 24 godzin. Podanie dulaglutylu (1,5 mg) jednocześnie z sitagliptyną spowodowało wzrost poziomu ekspozycji na dulaglutyd i wartości  $C_{max}$  odpowiednio o około 38% i 27% oraz wydłużenie mediany  $t_{max}$  o około 24 godziny. Dlatego dulaglutyd ma dużą ochronę przed rozkładem ze strony DPP-4. Zwiększenie poziomu ekspozycji może nasilić wpływ dulaglutylu na stężenie glukozy we krwi.

#### Paracetamol

Po podaniu pierwszej dawki dulaglutylu wynoszącej 1 i 3 mg, wartość  $C_{max}$  paracetamolu zmniejszyła się odpowiednio o 36% i o 50%, a mediana wartości  $t_{max}$  została zarejestrowana później (odpowiednio 3 i 4 godziny później). Po jednoczesnym podaniu z dulaglutydem w dawce 3 mg w stanie stacjonarnym, nie wykazano statystycznie istotnych różnic wartości  $AUC_{(0-12)}$ ,  $C_{max}$  ani  $t_{max}$  paracetamolu. Nie jest konieczne dostosowanie dawki paracetamolu w przypadku podawania leku jednocześnie z dulaglutydem.

#### Atorwastatyna

Po podaniu 1,5 mg dulaglutylu jednocześnie z atorwastatyną odnotowano zmniejszenie wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{(0-\infty)}$  atorwastatyny i jej głównego metabolitu, o-hydroksyatorwastatyny, odpowiednio do maksymalnie 70% i 21%. Po podaniu dulaglutylu średnia wartość  $t_{1/2}$  atorwastatyny i o-hydroksyatorwastatyny zwiększyła się odpowiednio o 17% i 41%. Obserwacje te nie mają znaczenia klinicznego. Nie jest konieczne dostosowanie dawki atorwastatyny w przypadku podawania leku jednocześnie z dulaglutydem.

#### Digoksyna

Po podaniu 2 kolejnych dawek 1,5 mg dulaglutylu jednocześnie z digoksyną w stanie stacjonarnym, całkowity poziom ekspozycji ( $AUC_T$ ) ani wartość  $t_{max}$  digoksyny nie zmieniły się; a wartość  $C_{max}$  zmniejszyła się maksymalnie o 22%. Nie przewiduje się, aby ta zmiana miała jakiegokolwiek następstwa kliniczne. Nie jest konieczne dostosowanie dawki digoksyny w przypadku podawania leku jednocześnie z dulaglutydem.

#### Leki przeciwnadciśnieniowe

Po podaniu wielokrotnym dulaglutylu w dawce 1,5 mg jednocześnie z lizynoprylem w stanie stacjonarnym nie odnotowano znaczących klinicznie zmian wartości  $AUC$  ani  $C_{max}$  lizynoprylu. W 3. i 24. dniu badania obserwowano statystycznie istotne wydłużenie  $t_{max}$  lizynoprylu o około 1 godzinę. W przypadku jednoczesnego podania 1,5 mg dulaglutylu i metoprololu w pojedynczych dawkach, wartości  $AUC$  i  $C_{max}$  metoprololu zwiększyły się odpowiednio o 19% i 32%. Chociaż nastąpiło wydłużenie  $t_{max}$  metoprololu o około 1 godzinę, zmiana ta nie była statystycznie istotna. Obserwowane zmiany nie były znaczące klinicznie; dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki lizynoprylu ani metoprololu w przypadku podawania tych leków jednocześnie z dulaglutydem.

#### Warfaryna

Po podaniu jednocześnie z dulaglutydem (1,5 mg) poziom ekspozycji na S- i R-warfarynę ani wartość  $C_{max}$  R-warfaryny nie zmieniły się, a wartość  $C_{max}$  S-warfaryny zmniejszyła się o 22%. Wartość  $AUC_{INR}$  zwiększyła się o 2%, co prawdopodobnie nie jest istotne klinicznie. Nie odnotowano również żadnego wpływu na maksymalną wartość międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego ( $INR_{max}$ ). Obserwowano wydłużenie o 6 godzin czasu koniecznego do uzyskania maksymalnej wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego ( $tINR_{max}$ ), co odpowiada wydłużeniu wartości  $t_{max}$  o około 4 godziny w przypadku S-warfaryny i 6 godzin w przypadku R-warfaryny. Zmiany te nie są znaczące klinicznie. Nie jest konieczne dostosowanie dawki warfaryny w przypadku podawania leku razem z dulaglutydem.

#### Doustne środki antykoncepcyjne

Po podaniu dulaglutylu (1,5 mg) jednocześnie z doustnym środkiem antykoncepcyjnym (0,18 mg norgestymatu/0,025 mg etynyloestradolu) nie wykazano wpływu na całkowity poziom ekspozycji na norelgestromin ani etynyloestradol. Obserwowano statystycznie istotne zmniejszenie wartości  $C_{max}$  norelgestrominu i etynyloestradolu odpowiednio o 26% i 13% oraz wydłużenie  $t_{max}$  odpowiednio o 2 i 0,30

godziny. Obserwacje te nie mają znaczenia klinicznego. Nie jest konieczne dostosowanie dawek doustnych środków antykoncepcyjnych w przypadku podawania ich razem z dulaglutydem.

### Metformina

Po podaniu wielokrotnym dulaglutytu w dawce 1,5 mg jednocześnie z metforminą w stanie stacjonarnym (produkt o natychmiastowym uwalnianiu), wartość  $AUC_T$  metforminy zwiększyła się maksymalnie o 15%, a wartość  $C_{max}$  zmniejszyła się maksymalnie o 12%, przy czym nie wykazano żadnych zmian wartości  $t_{max}$ . Zmiany te odpowiadają wydłużeniu czasu opróżniania żołądka po podaniu dulaglutytu i mieszczą się w zakresie wahań parametrów farmakokinetycznych metforminy, zatem nie są znaczące klinicznie. Nie jest konieczne dostosowanie dawki metforminy w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w przypadku podawania leku jednocześnie z dulaglutydem.

### **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania dulaglutytu u kobiet w okresie. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Dlatego nie zaleca się stosowania dulaglutytu w czasie ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dulaglutyd przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Dulaglutyd nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

#### Płodność

Nie jest znany wpływ stosowania dulaglutytu na płodność u ludzi. Nie wykazano bezpośredniego wpływu na zdolność krycia ani na płodność u szczurów po zastosowaniu dulaglutytu.

### **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Trulicity nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku stosowania produktu leczniczego w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną należy zalecić pacjentom, aby starali się unikać występowania hipoglikemii w czasie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

### **Przedawkowanie**

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

### **Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W zakończonych badaniach fazy II i fazy III przeprowadzonych w celu początkowej rejestracji dulaglutytu w dawkach 0,75 mg i 1,5 mg, 4 006 pacjentów stosowało dulaglutyd w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o działaniu hipoglikemizującym. Do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych w badaniach klinicznych należały objawy ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymioty i biegunka. Na ogół działania te miały łagodne lub umiarkowane nasilenie oraz przemijający charakter. Wyniki długoterminowego badania oceniającego wpływ na układ sercowo-naczyniowy, w którym 4949 pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej dulaglutyd i następnie poddano obserwacji o medianie czasu wynoszącej 5,4 roku były zgodne z powyższymi obserwacjami.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione niżej działania niepożądane zostały zidentyfikowane na podstawie oceny danych zebranych w czasie trwania badań klinicznych fazy II i fazy III, długoterminowego badania oceniającego wpływ na układ sercowo-naczyniowy oraz zgłoszeń otrzymanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Działania niepożądane zostały ujęte w Tabeli 1 według określeń preferowanych w słowniku MedDRA oraz klasyfikacji układów i narządów, zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania (bardzo często:  $\geq 1/10$ ; często: od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ; niezbyt często: od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ; rzadko: od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ; bardzo rzadko:  $< 1/10\ 000$  i częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych

danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania działania niepożądane są przedstawione zgodnie ze zmniejszającą się częstotliwością. Częstość występowania zdarzeń obliczono na podstawie ich częstości występowania w badaniach rejestracyjnych fazy II i fazy III.

**Tabela 24. Działania niepożądane zidentyfikowane w przypadku produktu leczniczego Trulicity [ChPL Trulicity]**

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana	
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna <sup>#</sup>	-	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia* (w przypadku stosowania w skojarzeniu z insuliną, glimepirydem, metforminą <sup>†</sup> lub metforminą i glimepirydem)	hipoglikemia* (w przypadku stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą i pioglitazonem)	odwodnienie	-	-	
Zaburzenie żołądka i jelit	nudności, biegunka, wymioty <sup>†</sup> , bóle brzucha <sup>†</sup>	osłabienie apetytu, niestrawność, zaparcia, wzdęcia, rozdęcie jamy brzusznej, refluks żołądkowo-przełykowy, odbijanie się	-	ostre zapalenie trzustki, opóźnione opróżnianie żołądka	Niemechaniczna niedrożność jelit	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	-	kamica żółciowa, zapalenie pęcherzyka żółciowego	-	-	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	-	-	obrzęk naczynioruchowy <sup>#</sup>	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	odczyny w miejscu wstrzyknięcia <sup>§</sup>	-	-	-	-
Badania diagnostyczne	tachykardia zatokowa, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia	-	-	-	-	-

<sup>#</sup> Na podstawie zgłoszeń otrzymanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

\* Udokumentowana, objawowa hipoglikemia ze stężeniem glukozy we krwi  $\leq 3,9$  mmol/l

<sup>†</sup> W przypadku dulaglutylu w dawce 0,75 mg to działanie niepożądane występuje z częstością ustaloną dla grupy o niższej częstości występowania.

<sup>§</sup> Częstość występowania odnotowana w badaniu z udziałem dzieci i młodzieży to „często”; 3,9% (2 pacjentów) w grupie otrzymującej dulaglutyl w dawce 0,75 mg, 3,8% (2 pacjentów) w grupie otrzymującej dulaglutyl w dawce 1,5 mg i 2% (1 pacjent) w grupie otrzymującej placebo. Wszystkie zdarzenia miały nasilenie łagodne do umiarkowanego.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Hipoglikemia

W przypadku stosowania dulaglutylu w dawce 0,75 mg i 1,5 mg w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą lub z metforminą i pioglitazonem częstość występowania udokumentowanych przypadków objawowej hipoglikemii wynosiła od 5,9% do 10,9%, wskaźnik występowania hipoglikemii mieścił się w zakresie od 0,14 do 0,62 zdarzeń przypadających na pacjenta na rok i nie zgłoszono wystąpienia ciężkiej hipoglikemii.

Częstość występowania udokumentowanej objawowej hipoglikemii w przypadku stosowania dulaglutylu w dawce 0,75 mg i 1,5 mg w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą wyniosła odpowiednio 39,0% i 40,3%, a wskaźniki występowania hipoglikemii wyniosły odpowiednio 1,67 i 1,67 zdarzeń przypadających na pacjenta na rok. Częstość występowania ciężkiej hipoglikemii wyniosła 0% i 0,7%, a wskaźniki występowania ciężkiej hipoglikemii wyniosły 0,00 i 0,01 zdarzeń przypadających na pacjenta na rok odpowiednio dla każdej dawki. Częstość występowania przypadków udokumentowanej objawowej hipoglikemii podczas stosowania dulaglutylu 1,5 mg z samym sulfonilomocznikiem wynosiła 11,3%, a wskaźnik wynosił 0,90 zdarzenia przypadającego na pacjenta w ciągu roku; nie odnotowano epizodów ciężkiej hipoglikemii.

Częstość występowania przypadków udokumentowanej objawowej hipoglikemii podczas stosowania dulaglutynu 1,5 mg w skojarzeniu z insuliną glargine wynosiła 35,3%, a wskaźnik wynosił 3,38 zdarzenia przypadającego na pacjenta w ciągu roku. Częstość występowania epizodów ciężkiej hipoglikemii wyniosła 0,7%, a wskaźnik występowania ciężkiej hipoglikemii wyniósł 0,01 zdarzenia przypadającego na pacjenta na rok.

W przypadku stosowania dulaglutynu w dawce 0,75 mg i 1,5 mg w skojarzeniu z insuliną posiłkową, częstość występowania ciężkiej hipoglikemii wyniosła odpowiednio 85,3% i 80,0%, a wskaźniki występowania ciężkiej hipoglikemii wyniosły 35,66 i 31,06 zdarzeń przypadających na pacjenta na rok. Częstość występowania ciężkiej hipoglikemii wyniosła 2,4% i 3,4%, a wskaźniki występowania ciężkiej hipoglikemii wyniosły 0,05 i 0,06 zdarzeń przypadających na pacjenta na rok.

W badaniu III fazy do tygodnia 52., kiedy dulaglutyd w dawce 1,5 mg, 3 mg i 4,5 mg stosowano w skojarzeniu z metforminą, objawową hipoglikemię udokumentowano odpowiednio u 3,1%, 2,4% i 3,1% pacjentów, a jej wskaźnik występowania wynosił odpowiednio 0,07, 0,05 i 0,07 zdarzenia przypadającego na pacjenta na rok. Po jednym epizodzie ciężkiej hipoglikemii zgłoszono u pacjentów stosujących dulaglutyd odpowiednio w dawce 1,5 mg i 4,5 mg.

#### Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Do objawów ze strony przewodu pokarmowego, zgłoszonych w okresie do 104 tygodni przyjmowania dulaglutynu w dawce wynoszącej odpowiednio 0,75 mg i 1,5 mg, należały nudności (12,9% i 21,2%), biegunka (10,7% i 13,7%) oraz wymioty (6,9% i 11,5%). Zazwyczaj ich nasilenie było łagodne lub umiarkowane, pojawiły się najczęściej w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia, a w ciągu następnych 4 tygodni ich liczba szybko się zmniejszała. Po tym czasie wskaźnik występowania tych działań niepożądanych utrzymywał się na stosunkowo stałym poziomie.

Do objawów ze strony przewodu pokarmowego zgłoszonych łącznie w badaniu III fazy w okresie do 52. tygodni przyjmowania dulaglutynu w dawce wynoszącej odpowiednio 1,5 mg, 3 mg i 4,5 mg należały nudności (14,2%, 16,1% i 17,3%), biegunka (7,7%, 12,0% i 11,6%) oraz wymioty (6,4%, 9,1% i 10,1%). W klinicznych badaniach farmakologicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 w okresie do 6 tygodni, większość objawów ze strony przewodu pokarmowego zgłoszono w ciągu pierwszych 2-3 dni po podaniu pierwszej dawki, a ich liczba zmniejszała się w miarę przyjmowania kolejnych dawek leku.

#### Ostre zapalenie trzustki

Częstość występowania ostrego zapalenia trzustki w badaniach rejestracyjnych fazy II i fazy III wyniosła 0,07% w przypadku stosowania dulaglutynu, 0,14% w przypadku stosowania placebo i 0,19% w przypadku stosowania komparatorów w monoterapii lub jednocześnie z dodatkowym podstawowym leczeniem przeciwcukrzycowym. Ostre zapalenie trzustki i zapalenie trzustki zgłaszano również po wprowadzeniu produktu do obrotu.

#### Enzymy trzustkowe

Stosowanie dulaglutynu wiąże się ze wzrostem stężeń enzymów trzustkowych (lipazy i/lub amylazy trzustkowej) średnio o 11% do 21% w stosunku do wartości wyjściowych. Jeśli brak jest innych przedmiotowych i podmiotowych objawów ostrego zapalenia trzustki, samo zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych nie jest czynnikiem predykcyjnym wystąpienia ostrego zapalenia trzustki.

#### Wzrost częstości akcji serca

Podczas stosowania dulaglutynu w dawce wynoszącej odpowiednio 0,75 mg i 1,5 mg obserwowano niewielki wzrost częstości akcji serca średnio o 2 do 4 uderzeń na minutę oraz częstości występowania tachykardii zatokowej o 1,3% i 1,4%, z jednoczesnym przyspieszeniem akcji serca o  $\geq 15$  uderzeń na minutę w stosunku do częstości wyjściowej.

W badaniu III fazy z zastosowaniem dulaglutynu w dawce 1,5 mg, 3 mg i 4,5 mg tachykardia zatokowa z jednoczesnym przyspieszeniem akcji serca o  $\geq 15$  uderzeń na minutę w stosunku do częstości wyjściowej wystąpiła odpowiednio u 2,6%, 1,9% i 2,6% pacjentów. Zaobserwowano średni wzrost częstości akcji serca o 1–4 uderzenia na minutę (bpm).

#### Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia/wydłużenie odstępu PR

Podczas stosowania dulaglutynu w dawce wynoszącej odpowiednio 0,75 mg i 1,5 mg obserwowano nieznaczne wydłużenie odstępu PR o 2 do 3 milisekund w stosunku do wartości wyjściowej oraz wzrost częstości występowania bloku przedsionkowo-komorowego pierwszego stopnia o 1,5% i 2,4%. W badaniu III fazy z zastosowaniem dulaglutynu w dawce 1,5 mg, 3 mg i 4,5 mg blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia wystąpił odpowiednio u 1,2%, 3,8% i 1,7% pacjentów. Odstęp PR wydłużył się średnio o 3–5 ms w stosunku do wartości wyjściowej.



### Immunogenność

W badaniach rejestracyjnych, częstość występowania związanych z leczeniem przeciwciał przeciwko dulaglutydowi wynosiła 1,6%, co wskazuje na to, że zmiany w budowie cząsteczki GLP-1 i modyfikacja fragmentu IgG4 stanowiącego część cząsteczki dulaglutylu wraz z wysokim stopniem podobieństwa do naturalnego białka GLP-1 i naturalnej immunoglobuliny IgG4 przyczyniają się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko dulaglutydowi. Miano przeciwciał przeciwko dulaglutydowi było na ogół niskie i chociaż przeciwciała takie wykrywano u niewielkiej liczby pacjentów, analiza danych z badań fazy III wykazała brak wyraźnego wpływu przeciwciał skierowanych przeciwko dulaglutydowi na zmiany wartości HbA1c. U żadnego pacjenta z nadwrażliwością o charakterze ogólnoustrojowym nie wykazano obecności przeciwciał skierowanych przeciwko dulaglutydowi.

### Nadwrażliwość

W badaniach rejestracyjnych fazy II i fazy III przypadki występowania ogólnej nadwrażliwości (np. pokrzywki, obrzęku) zgłoszono u 0,5% pacjentów otrzymujących dulaglutyd. Przypadki reakcji anafilaktycznych były zgłaszane rzadko podczas stosowania dulaglutylu po wprowadzaniu do obrotu.

### Odczyny w miejscu wstrzyknięcia

Występowanie odczynów w miejscu wstrzyknięcia leku zgłoszono u 1,9% pacjentów otrzymujących dulaglutyd. Zdarzenia niepożądane o potencjalnym podłożu immunologicznym w postaci odczynów w miejscu wstrzyknięcia (np. wysypkę, rumień) zgłoszono u 0,7% pacjentów. Zazwyczaj były to objawy łagodne.

### Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

W badaniach trwających 26 tygodni częstość występowania przypadków rezygnacji z przyjmowania leku z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wyniosła 2,6% (0,75 mg) i 6,1% (1,5 mg) u osób przyjmujących dulaglutyd oraz 3,7% u osób otrzymujących placebo. Przez cały czas trwania badania (do 104 tygodni) częstość występowania przypadków rezygnacji z przyjmowania leku z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wynosiła 5,1% (0,75 mg) i 8,4% (1,5 mg) w grupie leczonej dulaglutylu. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z leczenia dulaglutylu w dawce wynoszącej odpowiednio 0,75 mg i 1,5 mg należały nudności (1,0%, 1,9%), biegunka (0,5%, 0,6%) i wymioty (0,4%, 0,6%). Na ogół zdarzenia te zgłaszano w ciągu pierwszych 4-6 tygodni. W badaniu III fazy z zastosowaniem dulaglutylu w dawce 1,5 mg, 3 mg i 4,5 mg odpowiednio 6,0% pacjentów (1,5 mg), 7,0% pacjentów (3 mg) i 8,5 % pacjentów (4,5 mg) zrezygnowało z przyjmowania leku z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w okresie do tygodnia 52. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania stosowania dulaglutylu w dawce 1,5 mg, 3 mg i 4,5 mg należały nudności (1,3%, 1,3 %, 1,5%), biegunka (0,2%, 1,0%, 1,0%) i wymioty (0,0%, 0,8%, 1,3%).

### Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży w wieku 10 lat i powyżej leczonych dulaglutylu podawanym w dawce 0,75 mg i 1,5 mg raz w tygodniu jest porównywalny z opisanym wyżej profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych. Profil immunogenności u dzieci i młodzieży leczonych dulaglutylu jest zgodny z opisanym wyżej profilem immunogenności u pacjentów dorosłych. W badaniu z udziałem populacji pediatrycznej odpowiednio 2.1% pacjentów otrzymujących placebo i 4,0% pacjentów leczonych dulaglutylu rozwinęło przeciwciała przeciwekowe skierowane przeciwko dulaglutydowi.

### **Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA**

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa leku Trulicity przejrano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla leku Trulicity, których nie uwzględniono w ChPL.

### 4.3. Komentarz Agencji

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w przypadku leczenia cukrzycy typu 2 leczenie farmakologiczne opiera się w pierwszej kolejności na metforminie, a następnie na dodaniu pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, inhibitorów SGLT-2, czy agonistów receptora GLP-1 (w tym dulaglutytu). Kolejnym etapem leczenia jest najczęściej insulinoterapia. Zalecane schematy terapeutyczne obejmują różne podejścia w zależności od specyficznych potrzeb pacjentów, ze szczególnym uwzględnieniem ryzyka sercowo-naczyniowego, niewydolności serca i przewlekłej choroby nerek.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono cztery pierwotne badania z randomizacją, w tym jedno badanie porównujące dulaglutyd z insuliną glargine (AWARD-2) oraz trzy badania porównujące dulaglutyd z placebo rozumianym jako intensyfikacja insulinoterapii (AWARD-9, AWARD-11, REWIND).

Ponadto do AKL wnioskodawcy włączono:

- 18 przeglądów systematycznych dotyczących wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe: Alhawayan 2020, Banerjee 2023, García-Casares 2023, Giugliano 2019, Giugliano 2021, Kan 2023, Kugler 2018, Kristensen 2019, Nreu 2020, Qin 2022, Tsapas 2020, Wei 2021, Wu 2022, Yoshida 2022, Zhu 2019, Zhu 2020, Zhou 2021;
- 17 przeglądów dotyczących kontroli glikemii: Ayesch 2024, Burness 2015, Gurung 2015, Jiang 2021, Karagiannis 2015, Kugler 2018, Levin 2017, Orme 2017, Qie 2020, Singh 2016, Tsapas 2020, Wu 2022, Xu 2021, Zaccardi 2015, Zhang 2016, Zhang 2018, Zhang 2021, Zhang 2023.

Spośród włączonych publikacji przedstawionych w AKL Wnioskodawcy, w analizie weryfikacyjnej zdecydowano przedstawić wyniki pierwotnych badań.

Włączone do AKL Wnioskodawcy badania randomizowane charakteryzowały się na ogół niskim ryzykiem błędu zgodnie z oceną Cochrane w poszczególnych domenach. W przypadku opracowań wtórnych większość przeglądów systematycznych włączonych do analizy Wnioskodawcy otrzymała ogólnie krytycznie niską ocenę w skali AMSTAR, ponieważ posiadały więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej. Przeglądy Tsapas 2020, Wu 2022, Zhang 2021, Zhang 2022, Wei 2021 i Banerjee 2023 otrzymały ocenę niską, natomiast przegląd Ayesch 2024 charakteryzował się umiarkowanym wynikiem. Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono w aneksie 8. i 9. AKL Wnioskodawcy.

#### Badanie REWIND

W badaniu REWIND u pacjentów przyjmujących DUL w dawce 1,5 mg/tydz. w porównaniu do pacjentów przyjmujących PLC zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść DUL w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego MACE (wystąpienia po raz pierwszy jakiegokolwiek poważnego zdarzenia niepożądanego dotyczącego układu sercowo-naczyniowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem) oraz w zakresie punktów końcowych: udar mózgu, udar mózgu niezakończony zgonem, złożone zdarzenie mikronaczyniowe (w oku lub nerce), złożone zdarzenie mikronaczyniowe w nerce.

W badaniu REWIND u pacjentów przyjmujących DUL w dawce 1,5 mg/tydz. w porównaniu do pacjentów przyjmujących PLC zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść DUL w zakresie częstości występowania reakcji immunologicznych.

#### Badanie AWARD-2

W badaniu AWARD-2 u pacjentów przyjmujących DUL w dawce 1,5 mg/tydz. w porównaniu do pacjentów przyjmujących insulinę glargine zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść DUL w zakresie zmiany wartości HbA1c dla okresów obserwacji 52 tyg. i 78 tyg. – większy spadek wartości HbA1c w grupie przyjmującej DUL w porównaniu do grupy przyjmującej insulinę glargine. Natomiast u pacjentów przyjmujących DUL w dawce 0,75 mg/tydz. w porównaniu do pacjentów przyjmujących insulinę glargine zaobserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. Różnica w zmianie wartości FSG dla okresu obserwacji 52 tyg. nie osiągnęła istotności statystycznej w przypadku DUL w dawce 1,5 mg/tydz., natomiast w grupie przyjmującej DUL w dawce 0,75 mg/tydz. zaobserwowano statystycznie istotny mniejszy spadek wartości FSG niż w grupie przyjmującej insulinę glargine.

W badaniu AWARD-2 u pacjentów przyjmujących DUL w dawce 1,5 mg/tydz. zarówno w 52-tyg. okresie obserwacji, jak i w 78 tyg. okresie obserwacji nie odnotowano przypadków zgonów. U pacjentów przyjmujących insulinę glargine w 52 tyg. okresie obserwacji odnotowano 2 zgony (0,8%), odsetek ten nie uległ zmianie w 78 tyg. okresie obserwacji. Zaobserwowana różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. W 78-tyg. okresie obserwacji

blisko 75% pacjentów w każdej z grup doświadczyło przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, a ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 12% pacjentów, jednakże przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczyło tylko 2-3% pacjentów. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

#### Badanie AWARD-9

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-9, którzy osiągnęli poziom glikemii na czczo (FPG <6,7%) wyniósł 76,7% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 62,0% w grupie PLC. Oszacowane miary efektu wskazują na istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających FPG <6,7% w grupie DUL 1,5 mg w porównaniu z PLC. Natomiast odsetek pacjentów w badaniu AWARD-9, którzy osiągnęli poziom FPG ≤5,6% wyniósł 44,0% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 33,3% w grupie PLC. Oszacowane miary efektu wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego. W badaniu AWARD-9 w grupie DUL 1,5 mg średnia zmiana poziomu HbA1c po 28. tyg. wyniosła -15,74 mmol/mol, natomiast w grupie przyjmującej PLC (+ GLA) średnia zmiana osiągnęła -7,32 mmol/mol. Średnia różnica poziomu HbA1c po 28 tyg. wyniosła: MD=-8,42 mmol/mol oraz MD = -0,77 p.p. Wyniki uzyskały poziom istotności statystycznej. W grupie DUL 1,5 mg średnia zmiana masy ciała, po 28. tyg. wyniosła -1,91 kg, natomiast w grupie przyjmującej PLC średnia zmiana osiągnęła 0,5 kg. Średnia zmiany masy ciała po 28 tyg. między grupami wyniosła MD = -2,41 kg, wynik uzyskał poziom istotności statystycznej. W grupie DUL 1,5 mg średnia zmiana dawki insuliny glargine, po 28. tyg. wyniosła 0,1 U/kg, natomiast w grupie przyjmującej PLC średnia zmiana osiągnęła 0,3 U/kg. Średnia zmiana dawki insuliny glargine po 28. tyg. między grupami wyniosła MD = -0,2 U/kg, wynik uzyskał poziom istotności statystycznej.

W badaniu AWARD-9, zarówno u pacjentów stosujących DUL w dawce 1,5 mg jak i w grupie kontrolnej nie odnotowano zgonów. Oszacowane miary efektu nie uzyskały poziomu istotności statystycznej. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane wyniósł 6,0% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 4,7% w grupie PLC. Oszacowane miary efektu nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (pacjenci z ≥1 zdarzeniem) wyniósł 64,0% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 50,0% w grupie stosującej PLC. Oszacowane miary efektu wskazują na istotnie statystycznie większą częstość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w grupie DUL w porównaniu z PLC.

#### Badanie AWARD-11

W badaniu AWARD-11 u pacjentów przyjmujących DUL w dawce 3,0 mg/tydz. oraz u pacjentów przyjmujących DUL w dawce 4,5 mg/tydz. dla okresu obserwacji 52 tyg. odnotowano statystycznie istotny większy spadek wartości HbA1c, FSG oraz spadek masy ciała w grupie przyjmującej DUL w dawce 3,0 mg/tydz lub w dawce 4,5 mg/tydz w porównaniu do pacjentów przyjmujących DUL w dawce 1,5 mg/tydz.

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-11, u których udokumentowano hipoglikemię (<54 mg/dL) wyniósł 1,3% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 0,3% w grupie stosującej DUL w dawce 3,0 mg. Odsetek pacjentów, u których udokumentowano hipoglikemię (<54 mg/dL) wyniósł 1,1% w grupie stosującej DUL w dawce 4,5 mg. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano hipoglikemię ciężką wyniósł 0,2% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 0% w grupie stosującej DUL w dawce 3,0 mg. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano hipoglikemię ciężką wyniósł 0,2% w grupie pacjentów stosujących DUL w dawce 4,5 mg. Oszacowane miary efektu nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

U pacjentów stosujących DUL w dawce 1,5 mg odnotowano 0,5% zgonów, a w grupie przyjmującej DUL 3,0 mg odsetek ten wyniósł 0,6%. Wśród pacjentów stosujących DUL w dawce 4,5 mg odnotowano 0,7% zgonów. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane wyniósł 8,3% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 6,8% w grupie stosującej DUL w dawce 3,0 mg. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano SAE wyniósł 6,2% w grupie stosującej DUL w dawce 4,5 mg. Oszacowane miary efektu nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

#### Ograniczenia:

- W badaniu REWIND oraz AWARD-9 dulaglutyd porównano z placebo. W ramach wyboru komparatora Wnioskodawca nie uwzględnił placebo jako komparator dla ocenianej interwencji. Biorąc powyższe pod uwagę, badania te nie dostarczają informacji nt. efektywności klinicznej dulaglutylu w ramach omawianego problemu decyzyjnego.
- W badaniu AWARD-11 oceniano DUL w dawce 1,5 mg, z DUL w dawce 3,0 mg oraz DUL w dawce 4,5 mg (wszystkie trzy opcje terapeutyczne stanowią interwencję w ramach ocenianego problemu decyzyjnego – brak porównania z przyjętym komparatorem). Do badania włączano pacjentów z poziomem HbA1c ≥ 7,5% (58 mmol/mol) i ≤ 11,0%. Ponadto jednym z kryteriów wykluczenia było

stosowanie jakiegokolwiek leku obniżającego poziom glukozy innego niż metformina na 3 miesiące przed przystąpieniem do badania lub w okresie badań przesiewowych i wstępnych. Na podstawie niezgodności interwencji, komparatora oraz populacji, badanie AWARD- 11 nie dostarcza informacji nt. efektywności klinicznej dulaglutylu w ramach omawianego problemu decyzyjnego.

- Należy wskazać, iż w badaniu AWARD-2 (które najbardziej odpowiada ocenianemu problemowi zdrowotnemu, wnioskowana populacja stanowi podgrupę pacjentów w badaniu, dla której nie wyszczególniono wyników) wykazano przewagę dulaglutylu nad insuliną glargine w ramach punktów końcowych dotyczących skuteczności w zakresie: kontroli glikemii, zmiany masy ciała i jakości życia (brak wykazania wpływu na przeżycia całkowite).
- Wnioskodawca nie uwzględnił także prośby zwartej w piśmie ws. wym. min. (biorąc pod uwagę fakt, iż od 30.09.2024 r. produkt leczniczy Trulicity nie jest finansowany ze środków publicznych) dotyczącej uzupełnienia przedmiotowych analiz o porównanie wnioskowanej technologii z semaglutylem; insuliną glargine + liksyzenatylem; kanagliflozyną, dapagliflozyną; empagliflozyną w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c  $\geq 7,5\%$ , z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (zdefiniowanym zgodnie z wnioskiem refundacyjnym).

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu Wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy spełniającej wymogi formalne była ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania dulaglutylu (Trulicity) 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/m<sup>2</sup> 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.

##### Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA). Dodatkowo przedstawiono analizę kosztów-efektywności.

##### Porównywane interwencje

W ramach przeprowadzonej CUA Wnioskodawca porównywał dodanie dulaglutylu w dawce 1,5 mg z ramieniem standardowej opieki w leczeniu cukrzycy (placebo). Przyjęto, że po zmianie leczenia wszyscy pacjenci otrzymają insulinę jako kolejną linię terapii (bez dodatkowej skuteczności).

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta).

##### Horyzont czasowy

W analizie podstawowej przyjęto 40-letni horyzont czasowy, tożsamy z horyzontem dożywoć. W ramach analizy wrażliwości testowano 20-letni horyzont czasowy.

##### Model

Analiza opiera się o internetowy model ekonomiczny CDM (ang. *Core Diabetes Model*). Model zasilono wynikami badania REWIND. IQVIA Core Diabetes jest platformą analityczną wykorzystywaną do modelowania długoterminowych wyników klinicznych, kosztów oraz inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności stosowanych terapii w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2. Model został dostosowany do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z kosztami leczenia cukrzycy typ 2 w Polsce i porównywanymi strategiami terapeutycznymi. Dostarczony CDM wykorzystuje modele Markowa z cyklami rocznymi. Do danych wyjściowych modelu należą oczekiwana długość życia, oczekiwana długość życia skorygowana o jakość, koszty bezpośrednie, koszty pośrednie, koszty bezpośrednie związane z poszczególnymi powikłaniami, częstość i czas do wystąpienia powikłań oraz PSA (probabilistyczna analiza wrażliwości, ang. *probabilistic sensitivity analysis*) w tym wykresy scatter-plot oraz krzywe akceptowalności kosztowej.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wnioskodawca parametryzował dane kliniczne na podstawie wyników badania RCT REWIND. Przyjęte wartości użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie [redacted]

#### Skuteczność kliniczna

Przy ocenie klinicznej brano pod uwagę wyjściowe czynniki ryzyka, takie jak:

- poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c);
- ciśnienie krwi;
- wskaźnik masy ciała (BMI);
- poziom lipidów;
- status palenia papierosów i spożywania alkoholu;

a także wyjściowych powikłań:

- powikłania sercowo-naczyniowe: zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*, MI), choroba wieńcowa, choroba naczyń obwodowych (ang. *peripheral vascular disease*, PVD), udar, niewydolność serca (ang. *heart failure*, HF), migotanie przedsionków i przerost lewej komory serca (ang. *left ventricular hypertrophy*, LVH);
- powikłania nefropatyczne: mikroalbuminuria (ang. *microalbuminuria*, MA), ciężka proteinuria (ang. *gross proteinuria*, GRP) i krańcowe stadium choroby nerek (ang. *end stage renal disease*, ESRD);
- powikłania retinopatyczne: retinopatia proliferacyjna (ang. *proliferative diabetic retinopathy*, PDR) lub nieproliferacyjna (ang. *background diabetic retinopathy*, BDR), utrata wzroku (ang. *severe vision loss*, SVL);
- obrzęk plamki żółtej (ang. *macular edema*, ME);
- zaćma;
- zespół stopy cukrzycowej (zakażone lub niezakażone owrzodzenie, wyleczone owrzodzenie, amputacja),
- neuropatia;
- depresja.

#### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące dane ekonomiczne:

- koszty leczenia powikłań:
  - koszty postępowania z pacjentem;
  - koszty powikłań sercowo-naczyniowych;
  - koszty powikłań związanych z nerkami;
  - koszty ostrych powikłań;
  - koszty powikłań związanych z narządem wzroku;
  - koszty neuropatii, owrzodzenia, amputacji;
- użyteczności stanów zdrowia;
- stopy dyskontowe.

Model umożliwia także uwzględnienie kosztów pośrednich oraz kosztów związanych z absencją chorobową, jednakże w niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów z nimi związanych.

#### Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 25. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Parametr	Wariant bez RSS			Wariant z RSS		
	DUL + leczenie standardowe	PLC + leczenie standardowe	Różnica	DUL + leczenie standardowe	PLC + leczenie standardowe	Różnica
<b>Perspektywa NFZ</b>						
QALY						
LYG [lata]						
Koszty całkowite [PLN]						
ICUR [PLN/QALY]	90 618					
ICER [PLN/LYG]	65 386					
<b>Perspektywa wspólna</b>						
QALY						
LYG [lata]						
Koszty całkowite [PLN]						
ICUR [PLN/QALY]	178 812					
ICER [PLN/LYG]	129 023					

i skuteczniejsze z perspektywy płatnika publicznego. Oszacowany ICUR dla powyższego porównania wyniósł oraz 90 618 PLN/QALY (dla wariantu bez uwzględnienia RSS). Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Wyniki z perspektywy wspólnej są spójne z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego (badanie AWARD-2, populacja włączona do badania była szersza niż wnioskowana) dowodzącego wyższości DUL nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. insuliną glargine) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Jednocześnie należy wskazać, iż w ramach przeprowadzonej analizy ekonomicznej błędnie uwzględniono dane z badania REWIND, które nie odpowiadają ocenianemu problemowi zdrowotnemu.

<sup>3</sup> 190 380 PLN/QALY

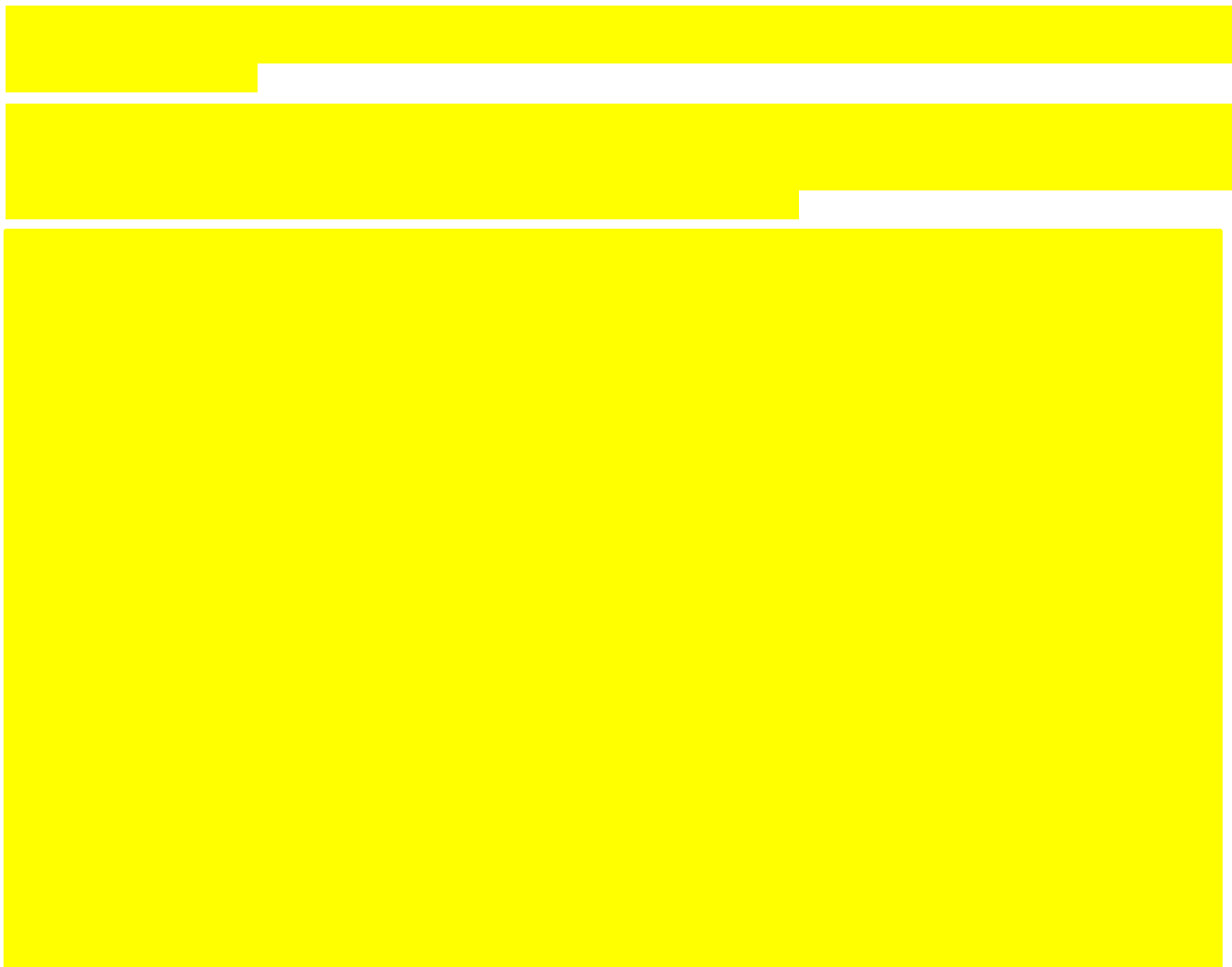
### 5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości (ang. *deterministic sensitivity analysis*, DSA) i probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA) w celu określenia stabilności wyników scenariuszy analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC).

W jednokierunkowej analizie wrażliwości kluczowe dane wejściowe do modelu stanowiły horyzont czasowy (20 lat – horyzont dwukrotnie krótszy niż przyjęty horyzont), wartość stopy dyskontowej (0% dla kosztów i efektów zdrowotnych), koszty leczenia powikłań cukrzycowych (+10%) oraz brak utraty użyteczności związanej ze zmianą BMI i hipoglikemią. Model Wnioskodawcy uwzględnił roczną utratę użyteczności związaną ze zmianą BMI i hipoglikemią. Przedmiotem deterministycznej analizy wrażliwości są również wartości stopy dyskontowej (0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych).

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przeanalizowano odporność wyników na niepewność drugiego rzędu poprzez analizę z udziałem 1 000 pacjentów i 1 000 iteracji.

#### Perspektywa NFZ z RSS

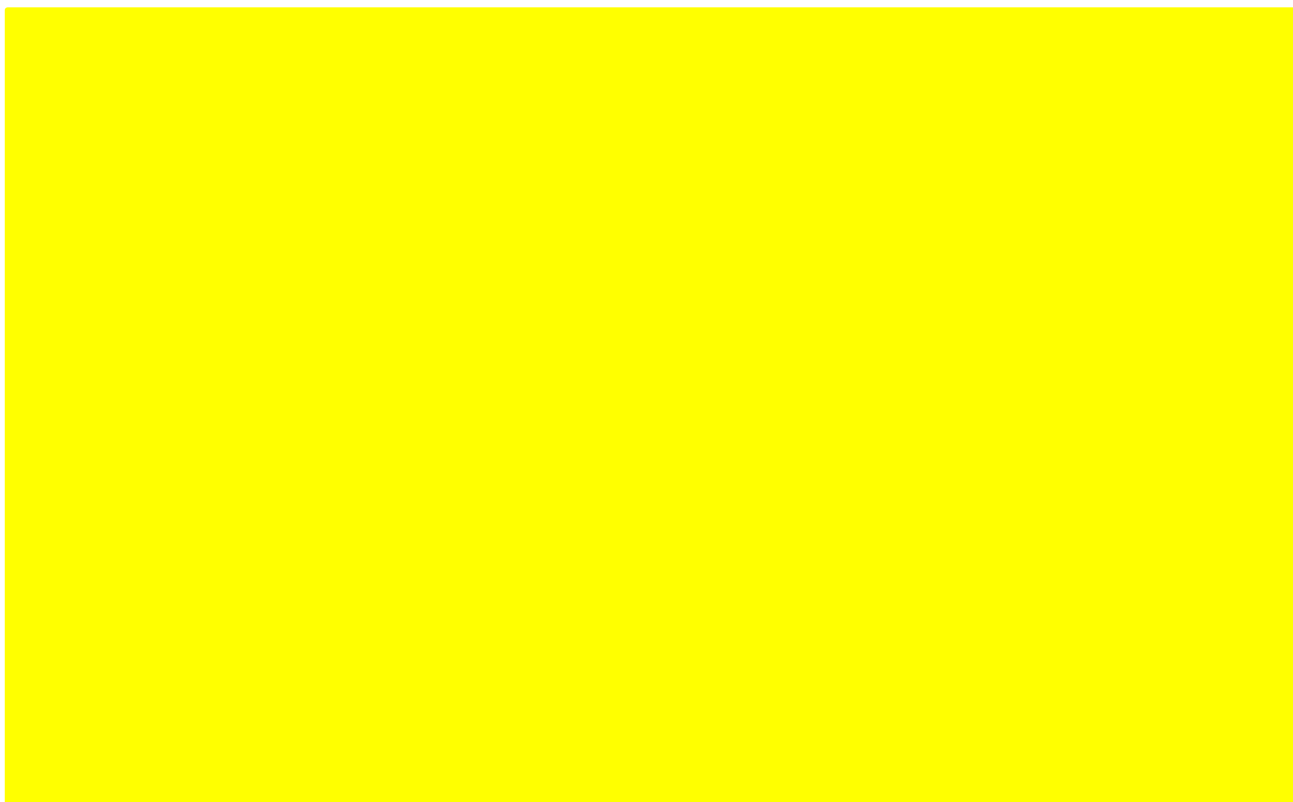


Rysunek 1. Wykres *scatter plot* — perspektywa NFZ, analiza z RSS

#### Perspektywa wspólna z RSS








**Rysunek 2. Wykres scatter plot — perspektywa wspólna, analiza z RSS**

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

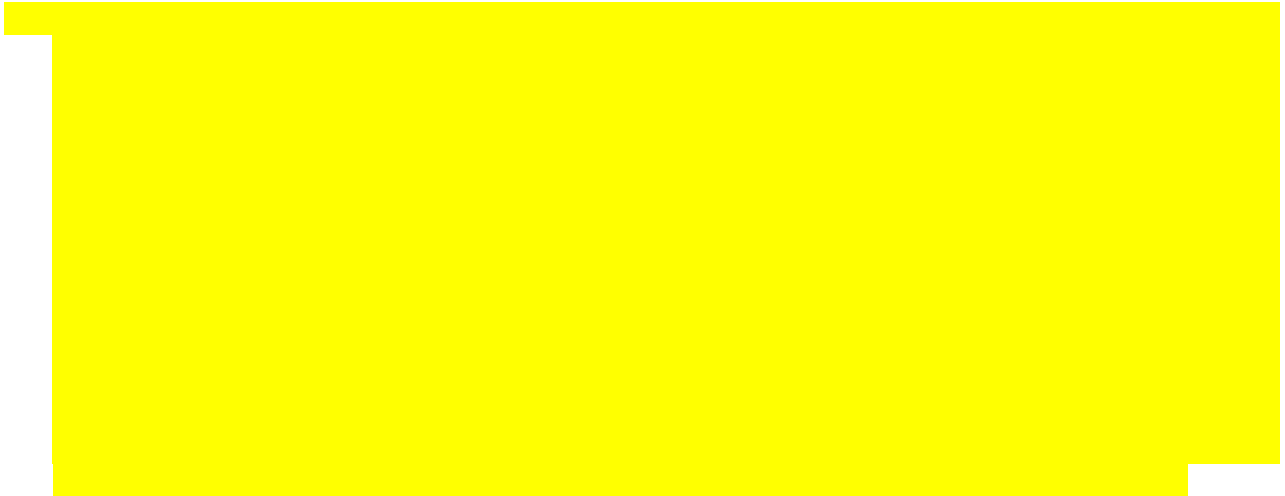
Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Nominalnie uwzględniono populację zgodną z wnioskiem refundacyjnym, jednak przyjęto wartości wejściowe do modelu na podstawie badania REWIND, które nie odpowiada ocenianemu problemowi zdrowotnemu.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	W ramach analizy uwzględniono wyłącznie jedną z wnioskowanych prezentacji dulaglutyd (1,5 mg).
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Przyjęto wartości wejściowe do modelu na podstawie badania REWIND, które nie odpowiada ocenianemu problemowi zdrowotnemu ( w badaniu komparatorem było placebo). Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 analizę wykonano w postaci analizy użyteczności kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Jednocześnie należy wskazać, iż w ramach przeprowadzonej analizy ekonomicznej błędnie uwzględniono dane z badania REWIND, które nie odpowiadają ocenianemu problemowi zdrowotnemu.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto właściwy horyzont czasowy dla technologii, której wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, czyli dożywni (w tym przypadku 40 lat).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	?	W ramach przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia uwzględniono wyłącznie wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D. W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawcy nie zidentyfikowano wartości użyteczności.  Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r., w sytuacji nieodnalezienia wartości użyteczności uzyskanych z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D (lub rzadziej – nieadekwatności kwestionariusza EQ 5D do analizowanego problemu zdrowotnego), w drugim kroku należy poszukiwać wartości użyteczności uzyskanych metodą SF 6D lub HUI, a w ewentualnym kolejnym etapie, innymi metodami pośrednimi pomiaru użyteczności. Wnioskodawca nie dokonał wyszukiwania zgodnego z drugim krokiem wskazanym w wytycznych AOTMiT.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

### Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy

W ramach AE Wnioskodawca wskazał następujące ograniczenia:



#### **5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy**

Przyjęta metodologia przeprowadzenia analizy ekonomicznej (wybór techniki analitycznej, długość horyzontu czasowego, metodyka implementowania kosztów i stopy dyskontowe) jest poprawna.

Populacja uwzględniona w badaniu REWIND nie odpowiada wnioskowanej. Do badania włączano pacjentów z wcześniejszą diagnozą cukrzycy typu 2 oraz nowo postawioną diagnozą cukrzycy typu 2. W ramach wcześniejszych terapii kryteria włączenia dopuszczały pacjentów m.in.: niestosujących wcześniejszego leczenia; pacjentów stosujących wcześniej 1 lub 2 doustne leki obniżające stężenie glukozy z lub bez insuliny bazalnej oraz pacjentów stosujących wcześniej insulinę bazalną.

Zgodnie z charakterystyką wyjściową ok. 24% pacjentów stosowało przed włączeniem do badania insulinę (przyjęty przez Wnioskodawcę komparator). Natomiast wg materiałów dodatkowych<sup>4</sup> pracy Gerstein 2019 (badanie REWIND) ok 40% pacjentów w grupie dulaglutylu (n/N =1982/4949) i w grupie placebo (n/N =1964/4952) miało wyjściowy poziom HbA1c < 7%.

Komparatorem w badaniu REWIND dla dulaglutylu było placebo. Wnioskodawca jako komparator przyjął insulinę bazową lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym. Placebo nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji.

Interwencją w badaniu REWIND był dulaglutyd stosowany w dawce 1,5 mg. Wnioski refundacyjne obejmują natomiast prezentacje leku w dawce 0,75 mg, 1,5 mg, 3,0 mg oraz 4,5 mg.

<sup>4</sup> [https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3/attachment/4c294da9-b162-425c-bad9-5ab84924813d/mmc1.pdf](https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S0140-6736(19)31149-3/attachment/4c294da9-b162-425c-bad9-5ab84924813d/mmc1.pdf)  
[dostęp: 23.10.2024 r.]

W analizie ekonomicznej uwzględniono wyniki badania REWIND m.in. w zakresie wpływu na zdarzenia dotyczące układu sercowo-naczyniowe oraz śmiertelność. Należy wskazać, iż w badaniu AWARD-2 (które najbardziej odpowiada ocenianemu problemowi zdrowotnemu) wykazano przewagę dulaglutylu nad insuliną glargine w ramach punktów końcowych dotyczących skuteczności w zakresie: kontroli glikemii, zmiany masy ciała i jakości życia.

Wnioskodawca nie uwzględnił także prośby zwartej w piśmie ws. wym. min. (biorąc pod uwagę fakt, iż od 30.09.2024 r. produkt leczniczy Trulicity nie jest finansowany ze środków publicznych) uzupełnienia przedmiotowych analiz o porównanie wnioskowanej technologii z semaglutylem; insuliną glargine + liksysenatyd; kanagliflozyną, dapagliflozyna; empagliflozyna w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c  $\geq 7,5\%$ , z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (zdefiniowanym zgodnie z wnioskiem refundacyjnym).

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych ani w obliczeniach Wnioskodawcy.

Oceniając uwzględnione w modelu dane wejściowe należy mieć na uwadze istotne ograniczenia analizy przedstawione w rozdz. 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”. Nie uwzględniono możliwości wydawania leków bezpłatnie dla seniorów 65+ i potencjalnych zmian

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca wskazuje, iż:

„Model został starannie zweryfikowany zarówno poprzez walidację zewnętrzną (np. udział w *the Mount Hood Challenge*), jak i wewnętrzną (aktualizacja i przegląd). Od pierwszej publikacji i walidacji CDM przeprowadzonej w 2004 r. wprowadzono kilka istotnych aktualizacji modelu w odpowiedzi na zmieniające się zbiory danych i informacje zwrotne zarówno od recenzentów, jak i organów HTA. Aktualna wersja modelu (v9.0) pozwala na włączenie danych na poziomie pacjenta i zawiera zaktualizowane domyślne wartości kliniczne.

Weryfikację przeprowadzono od razu po stworzeniu modelu. Etapy obejmowały przegląd strukturalny, walidację przewidywań modelu w stosunku do bazowych źródeł danych oraz zewnętrzną walidację możliwości modelu do przewidywania wyników obserwowanych w innych badaniach. Walidacja została wykonana w sposób usystematyzowany i opublikowana w recenzowanym czasopiśmie [Palmera 2004, Palmer 2018, Palmer 2004 b, McEwan 2014]

Walidację potwierdzono poprzez uczestnictwo w *The Mount Hood challenges*, przygotowanym przez międzynarodową grupę badaczy zajmujących się opracowywaniem modeli symulacyjnych do oceny ekonomicznej zdrowia w cukrzycy.”

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności obliczeń zawartych w analizie Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych. Należy jednak mieć na uwadze ograniczenia wskazane w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy” oraz 5.3.2. „Ocena danych wejściowych do modelu”.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy spełniającej wymogi formalne była ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania dulaglutylu (Trulicity) 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/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym.

W ramach przeprowadzonej CUA Wnioskodawca porównywał dodanie dulaglutylu w dawce 1,5 mg z ramieniem standardowej opieki w leczeniu cukrzycy (placebo). Przyjęto, że po zmianie leczenia wszyscy pacjenci otrzymają insulinę jako kolejną linię terapii (bez dodatkowej skuteczności).

[REDAKCE] i skuteczniejsze z perspektywy płatnika publicznego. Oszacowany ICUR dla powyższego porównania wyniósł [REDAKCE] oraz 90 618 PLN/QALY (dla wariantu bez uwzględnienia RSS). Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Wyniki z perspektywy wspólnej są spójne z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego (badanie AWARD-2, populacja włączona do badania była szersza niż wnioskowana) dowodzącego wyższości DUL nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. insuliną glargine) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Jednocześnie należy wskazać, iż w ramach przeprowadzonej analizy ekonomicznej błędnie uwzględniono dane z badania REWIND, które nie odpowiadają ocenianemu problemowi zdrowotnemu.

Głównym ograniczeniem przedłożonej analizy ekonomicznej jest uwzględnienie danych z badania REWIND, które nie odpowiada ocenianemu problemowi zdrowotnemu ( w badaniu komparatorem było placebo, populacja badania była szersza niż wnioskowana Wnioskowanej). Tym samym przedstawiona analiza ekonomiczna nie dostarcza informacji na temat efektywności kosztowej dulaglutylu w porównaniu z refundowanymi komparatorami we wnioskowanej populacji pacjentów.

---

<sup>5</sup> 190 380 PLN/QALY

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem Wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy było oszacowanie skutków finansowych dla Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz świadczeniobiorcy w przypadku rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Trulicity (substancja czynna dulaglutyd) w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa leki hipoglikemizujące, z HbA1c  $\geq 7,0\%$ , z otyłością definiowaną jako wskaźnik masy ciała (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów (może to się objawiać 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, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, podyktowany okresem obowiązywania pierwszej decyzji o refundacji.

##### Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Wnioskowane rozszerzenie dostępu do dulaglutylu (Trulicity) względem już refundowanego wskazania dla leku polega na objęciu refundacją leku u pacjentów z HbA1c  $\geq 7,0\%$  w ramach istniejącej grupy limitowej „252.0, Leki przeciwcukrzycowe — agoniści GLP 1”.

W analizie przyjęto, że w przypadku objęcia refundacją w rozważanym wskazaniu produkt Trulicity będzie finansowany w ramach refundacji aptecznej za odpłatnością w wysokości 30% jego limitu finansowania.

##### Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujący 2 leki hipoglikemizujące z HbA1c  $\geq 7,0\%$ , z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Trulicity.

##### Scenariusze

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

##### Warianty analizy

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny), zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji docelowej

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja docelowa

Wnioskodawca przeprowadził prognozy dotyczące liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku uwzględniając:

[Redacted content]

### Populacja chorych, u których technologia wnioskowana będzie zastosowana

[Redacted content]

### Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- wnioskowanego leku

[Redacted content]

W obliczeniach

uwzględniono założenia umowy podziału ryzyka (RSS),

- technologii opcjonalnych
  - Uwzględniono koszt intensyfikacji leczenia insuliną bazową. Założono również, że może być stosowany dowolny typ refundowanej insuliny bazowej (oszacowano średni ważony koszt insuliny: Insulinum degludecum, Insulinum degludecum + Insulinum aspartum, Insulinum detemirum, Insulinum glarginum, Insulinum humanum). Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie danych sprzedażowych DGL za 2024 r. z uwzględnieniem udziału sprzedaży poszczególnych opakowań w rynku.

- podania leków
  - Zużycie igieł służących do podawania preparatów dostępnych w postaci wstrzyknięć przyjęto na poziomie 3 dziennie. Koszt igieł przyjęto na podstawie danych z apteki internetowej (igły nie podlegają refundacji – koszty zakupu ponoszone są wyłącznie przez pacjenta). W przypadku dulaglutylu założono brak zużycia igieł, ponieważ produkt występuje w postaci jednodawkowego wstrzykiwacza.
- kosztów samodzielnego monitorowania stężenia glukozy we krwi (pasków i lancetów)
  - Koszty nakłuwaczy i pasków diagnostycznych przyjęto na podstawie danych z apteki internetowej (zakup nakłuwaczy nie jest refundowany – koszty pokrywa pacjent, paski diagnostyczne podlegają częściowej refundacji).

Wymienione kategorie kosztów stanowią całkowite koszty różnicujące. Pozostałe kategorie kosztów uznano za nieróżnicujące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych i niemających wpływu na wyniki analizy.



## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana**		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym***		

\*liczba pacjentów z poziomem HbA1c pomiędzy 7,0 a 7,49%, nowa pula pacjentów wobec obecnych kryteriów refundacyjnych, oszacowanie na podstawie modelu Wnioskodawcy

\*\*wartość wykorzystana w modelu Wnioskodawcy do obliczeń

\*\*\*oszacowane na podstawie modelu Wnioskodawcy

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia bez uwzględnienia RSS/ z uwzględnieniem RSS – analiza podstawowa, perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący [mln PLN] bez RSS/ z RSS*</b>		
Wartość refundacji dulaglutylidu		
Wydatki całkowite		
<b>Scenariusz nowy [mln PLN]**</b>		
Wartość refundacji dulaglutylidu		
Wydatki całkowite		
<b>Wydatki inkrementalne [mln PLN]***</b>		
Wartość refundacji dulaglutylidu		
Wydatki całkowite	<b>6,90</b>	<b>9,75</b>

\*koszty wyszczególnione dla populacji obecnej (HbA1c  $\geq$ 7,5%)

\*\*koszty dla populacji łącznej (HbA1c  $\geq$ 7,0%)

\*\*\*koszty wyszczególnione dla rozszerzenia populacji pacjentów (HbA1c między 7,0 a 7,49%), obliczone jako różnica wartości dla populacji łącznej i populacji obecnej

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia bez uwzględnienia RSS/ z uwzględnieniem RSS – analiza podstawowa, perspektywa wspólna

Kategoria kosztów	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący [mln PLN]*</b>		
Wartość refundacji dulaglutylidu		
Wydatki całkowite		
<b>Scenariusz nowy [mln PLN]**</b>		
Wartość refundacji dulaglutylidu		
Wydatki całkowite		
<b>Wydatki inkrementalne [mln PLN]***</b>		
Wartość refundacji dulaglutylidu		
Wydatki całkowite	<b>12,82</b>	<b>18,11</b>

\*koszty wyszczególnione dla populacji obecnej (HbA1c  $\geq$ 7,5%)

\*\*koszty dla populacji łącznej (HbA1c  $\geq$ 7,0%)

\*\*\*koszty wyszczególnione dla rozszerzenia populacji pacjentów (HbA1c między 7,0 a 7,49%), obliczone jako różnica wartości dla populacji łącznej i populacji obecnej

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji wnioskowanej (rozszerzenie populacji pacjentów z HbA1c 7,5 na 7,0%):

- z perspektywy NFZ w wariantcie bez uwzględnienia RSS będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości to 6,90 mln PLN w I roku oraz 9,75 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej;

- z perspektywy NFZ w wariantcie z uwzględnieniem RSS będzie związane [REDAKTOWANE]
- z perspektywy wspólnej w wariantcie bez uwzględnienia RSS będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości 12,82 mln PLN w I roku oraz 18,11 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej;
- z perspektywy wspólnej w wariantcie z uwzględnieniem RSS będzie związane [REDAKTOWANE]

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca większość założeń oparł na podstawie [REDAKTOWANE] Szczegółowy komentarz dot. szacowania liczebności populacji zawarto w rozdziale 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	?	Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją. Szczegółowy komentarz dot. horyzontu czasowego analizy zawarto w rozdziale 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	W modelu nie uwzględniono możliwości bezpłatnej odpłatności za lek Trulicity dla pacjentów powyżej 65 r.ż. i poniżej 18 r.ż. - szczegółowy komentarz dot. szacowania liczebności populacji zawarto w rozdziale 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W AKL porównano dulaglutyd z aktywnym komparatorem, tj. insuliną glargine oraz z placebo. Z kolei w AE uwzględniono porównanie jedynie względem placebo przy pominięciu pozostałych komparatorów. W BIA w ramach technologii opcjonalnych uwzględniono intensyfikację leczenia insuliną bazalną.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie dostępnych danych NFZ przedstawionych w rozdziale 3.3 niniejszej AWA dotyczących sprzedaży technologii wnioskowanej (w aktualnie refundowanym wskazaniu, węższym niż wnioskowane) nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się przyszła sprzedaż wnioskowanej technologii w przypadku objęcia jej refundacją.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	[REDAKTOWANE]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych, w przypadku której testowano alternatywne liczebności populacji docelowej.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

#### Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę:

- „Do głównych ograniczeń analizy należy brak bezpośrednich danych dotyczących liczby chorych z cukrzycą typu 2 kwalifikujących się do leczenia dulaglutydem w Polsce. Dane dotyczące stosowania przez pacjentów określonych grup leków, opublikowane w raporcie NFZ stanowią wiarygodną podstawę do oszacowań, jednak zawężenie populacji wynikające z zapisów wniosku oraz wskazania refundacyjnego powodują konieczność przyjęcia pewnych założeń opartych, a spowodowanych niedoborem danych epidemiologicznych.”;

- „Dodatkowym ograniczeniem wynikającym z zastosowania powyższych danych jest konieczność potraktowanie parametrów jako zmiennych niezależnych. Takie podejście jest jednak powszechne w tego typu analizach i uzyskiwało pozytywną weryfikację AOTMiT.”;
- „Założono, iż pacjenci będą w pełni przestrzegać zaleceń lekarskich, a także brak zmian lub przerwania terapii w horyzoncie analizy.”.

### 6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

#### Liczebność populacji chorych wskazana we wniosku

Większość założeń w BIA zostało opartych na podstawie [redacted]. Należy przy tym podkreślić, że kalkulacje dot. liczebności populacji nie zostały przedstawione w modelu Wnioskodawcy w sposób przejrzysty, docelowe oszacowania populacyjne przedstawione w rozdziale 6.2. niniejszej AWA stanowią szacunki własne analityków Agencji.

[redacted] Należy jednakże zauważyć, że według uzyskanych w toku prac analitycznych danych NFZ za pełny rok 2023 (rozdział 3.3. niniejszej AWA) Trulicity było stosowane przez 44 127 pacjentów, [redacted]

Jednocześnie analizując dane NFZ przedstawione w rozdziale 3.3. niniejszej AWA od 2020 roku refundacja Trulicity w obecnym wskazaniu refundacyjnym dotyczy także niewielkiej liczby pacjentów pediatrycznej. Z uwagi na to, że wnioskowane rozszerzenie populacji pacjentów do HbA1c  $\geq 7,0\%$  leczonych Trulicity będzie mogło dotyczyć również populacji pediatrycznej, w oszacowaniach populacyjnych AWB Wnioskodawcy należałoby uwzględnić powyższą kwestię. Należy mieć na uwadze, iż populacja pediatryczna stanowi niewielką część populacji wnioskowanej.

### Horizont czasowy

W ramach AWB przyjęto dwuletni horyzont czasowy. Jednocześnie zgodnie z badaniem REWIND dulaglutyd przyjmowano ponad 5 lat. Z uwagi na powyższe oraz przewlekły charakter choroby związany z długotrwałą terapią za pomocą produktu leczniczego Trulicity, przyjęty dwuletni horyzont czasowy może nie być wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

### Bezpłatna odpłatności za lek Trulicity w populacji 18- oraz populacji 65+

W modelu nie uwzględniono możliwości bezpłatnej odpłatności za lek Trulicity dla pacjentów powyżej 65 r.ż. i poniżej 18 r.ż. Zgodnie z pozyskanymi w toku prac danymi NFZ dot. liczby pacjentów w Polsce, u których zrefundowano receptę na dulaglutyd oraz sprawozdano adekwatny kod uprawnienia dodatkowego w przypadku populacji 18- oraz populacji 65+, populacja ta stanowi ok. 32% wszystkich pacjentów otrzymujących dulaglutyd.

### Analiza wrażliwości

AWB nie zawiera analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalny wpływ na wyniki końcowe. Wnioskodawca przedstawił wyłącznie skrajne warianty AWB tj. wariant minimalny i maksymalny

## **6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości**

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę scenariuszy skrajnych (wariant min/ max związane z oszacowaniami populacyjnymi).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziałach 3.2 (wariant minimalny) i 3.3 (wariant maksymalny) AWB Wnioskodawcy.

## **6.3.3. Obliczenia własne Agencji**

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z powyższym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## **6.4. Komentarz Agencji**

Celem analizy było oszacowanie skutków finansowych dla Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz świadczeniobiorcy w przypadku rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Trulicity

(substancja czynna dulaglutyd) w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa leki hipoglikemizujące, z HbA1c  $\geq 7,0\%$ , z otyłością definiowaną jako wskaźnik masy ciała (BMI)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów (może to się objawiać 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, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, podyktowany okresem obowiązywania pierwszej decyzji o refundacji.

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej wyniesie [redacted]  
W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Trulicity ze środków publicznych w populacji docelowej analizy, liczba pacjentów stosujących dulaglutyd wyniesie [redacted]

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji wnioskowanej (rozszerzenie populacji pacjentów z HbA1c 7,5 na 7,0%):

- z perspektywy NFZ w wariantcie bez uwzględnienia RSS będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości to 6,90 mln PLN w I roku oraz 9,75 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej;
- z perspektywy NFZ w wariantcie z uwzględnieniem RSS będzie związane [redacted]
- z perspektywy wspólnej w wariantcie bez uwzględnienia RSS będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości 12,82 mln PLN w I roku oraz 18,11 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej;
- z perspektywy wspólnej w wariantcie z uwzględnieniem RSS będzie związane [redacted]

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę scenariuszy skrajnych (wariant min/ max związany z oszacowaniami populacyjnymi). [redacted]

Wśród ograniczeń AWB należy wskazać na brak bezpośrednich danych dotyczących liczby chorych z cukrzycą typu 2 kwalifikujących się do leczenia dulaglutydem w Polsce. Dodatkowo w modelu nie uwzględniono możliwości bezpłatnej odpłatności za lek Trulicity dla pacjentów powyżej 65 r.ż. i poniżej 18 r.ż. (populacja ta stanowi ok. 32% wszystkich pacjentów otrzymujących obecnie dulaglutyd), co spowodowałoby [redacted]

[redacted] AWB nie zawiera także analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalny wpływ na wyniki końcowe. Wnioskodawca przedstawił wyłącznie skrajne warianty AWB tj. wariant minimalny i maksymalny.

## 7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c  $\geq 7,0\%$ , z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Szwecja - <https://www.tlv.se/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 22.10.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Trulicity, dulaglutide. Dokonano aktualizacji wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych przeprowadzonego w ramach AWA Trulicity (OT.4230.17.2021). Nie odnaleziono rekomendacji finansowanych stricte dotyczących stosowania dulaglutyd w omawianej populacji pacjentów.

### Podsumowanie rekomendacji refundacyjnych z AWA Trulicity (OT.4230.17.2021).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 10 rekomendacji pozytywnych: Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2016, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2016, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) 2016, Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) 2016, Haute Autorité de Santé (HAS) 2021, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019, Zorginstituut Nederland (ZN) 2015, PHARMAC 2021, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) 2015.

W rekomendacjach pozytywnych głównie zwraca się uwagę na wyższą skuteczność dulaglutyd w porównaniu do innych leków z grupy GLP-1 (SMC 2016), długodziałających analogów insuliny (SMC 2016), w stosunku do sitagliptyny w monoterapii oraz w stosunku do insuliny glargine, przy stosowaniu wraz z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (CADTH 2016), a także, że jest co najmniej tak samo efektywny jak liraglutyd (TLV 2016).

Większość rekomendacji refundacyjnych dotyczy wskazań zawężonych względem wskazania rejestracyjnego i obejmuje stosowanie dulaglutyd w skojarzeniu dwu- lub trójlekowym, jedynie IQWiG G-BA (2019) zaleca dulaglutyd także w monoterapii.

Trzy rekomendacje odnoszą się do stosowania dulaglutyd u pacjentów z określonym BMI: AEMPS 2016 (u pacjentów z BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), HAS 2021 (u pacjentów z BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  lub jeśli zagrożony jest przyrost masy ciała po insulinie) i ZIN 2015 (u pacjentów z BMI  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ).

Jedna warunkowa rekomendacja CADTH 2016 uzależnia stosowanie dulaglutyd od konieczności zrównania kosztów terapii z najtańszą dostępną alternatywą z uwagi na to, że dulaglutyd jest technologią kosztowo-nieefektywną.

### W ramach aktualizacji wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono:

- Pozytywną rekomendację ZIN (Holandia) z 2022 roku dotyczącą rozszerzenia wskazań refundacyjnych:
  - jako dodatek do inhibitora SGLT2 i metforminy lub w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitora SGLT2, dodanego do standardowego leczenia u ubezpieczonego chorego na cukrzycę typu 2 z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu krążenia (zgodnie z wytycznymi NHG Cukrzyca typu 2):
  - u pacjentów z wcześniej udowodnioną chorobą układu krążenia; i/lub
  - u pacjentów przewlekłym uszkodzeniem nerek.

- Trzy pozytywne oraz jedno odroczenie wydania rekomendacji wydane przez australijski PBAC:
  - PBAC 2017 – pozytywna dla leczenia cukrzycy typu 2 jako terapia podwójna w skojarzeniu z metforminą i potrójna w skojarzeniu z metforminą i sulfonylomocznikiem;
  - PBAC 2019 – odroczenie wydania rekomendacji dot. stosowania dulaglutylu w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z insuliną i metforminą, chyba że istnieją przeciwwskazania lub lek nie jest tolerowany (potrzeba rewizji szacunków finansowych);
  - PBAC 2020– pozytywna dla leczenia cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z insuliną i metforminą, chyba że istnieją przeciwwskazania lub lek nie jest tolerowany;
  - PBAC 2022 – pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania dulaglutylu 3,0 mg i 4,5 mg w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, u których konieczna jest intensyfikacja leczenia w celu osiągnięcia docelowych wartości glikemii, w ramach terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą.
- Ocenę przeprowadzoną przez niemiecki IQWiG w 2023 w populacji pediatrycznej, w wyniku której wskazano, iż nie udowodniono dodatkowej korzyści stosowania leku w ocenianej populacji.
- Na stronie NICE odnaleziono informację, iż w fazie przygotowania są rekomendacje dot. stosowania dulaglutylu we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2<sup>6</sup>; leczenie cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży<sup>7</sup>.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne dla Trulicity (dulaglutyd)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>SMC (2016) Szkocja</b>	Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w leczeniu skojarzonym z innymi preparatami obniżającymi poziom glukozy (w tym insulinami), jeśli przy ich stosowaniu wraz z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym nie osiągnięto zakładanej kontroli glikemii	<b>Rekomendacja pozytywna</b> dla stosowania Trulicity jako elementu terapii trójlekowej, jako alternatywa dla innych leków z grupy GLP-1. SMC nie rekomenduje stosowania Trulicity w monoterapii, gdyż wskazanie to nie było przedmiotem oceny. <u>Uzasadnienie:</u> Dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydz. znacząco redukuje poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w porównaniu do innych leków z grupy GLP-1 stosowanych dwa razy dziennie oraz w porównaniu do długodziałających analogów insulin u pacjentów z nieodpowiednią kontrolą glikemii pomimo leczenia dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.
<b>CADTH (2016) Kanada</b>	Leczenie dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w ramach terapii dwulekowej z metforminą w celu poprawy kontroli glikemii  Leczenie dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w ramach terapii trójlekowej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika w celu poprawy kontroli glikemii	<b>Rekomendacja pozytywna</b> dla wskazań: - Leczenie dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w ramach terapii dwulekowej z metforminą w celu poprawy kontroli glikemii, pod warunkiem że <u>koszty leczenia dulaglutylodem nie przekroczą kosztów aktualnie refundowanej, najtańszej terapii stosowanej w skojarzeniu z metforminą</u> - Leczenie dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w ramach terapii trójlekowej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika w celu poprawy kontroli glikemii, pod warunkiem że <u>koszty leczenia dulaglutylodem nie przekroczą kosztów aktualnie refundowanej, najtańszej terapii stosowanej w skojarzeniu z metforminą i sulfonylomocznikiem</u> <u>Uzasadnienie:</u> Badania potwierdzają wyższą skuteczność dulaglutylu w redukowaniu poziomu HbA1c w stosunku do sitagliptyny w monoterapii oraz w stosunku do insuliny glargine, przy stosowaniu wraz z metforminą i pochodną sulfonylomocznika. Z analiz wynika jednak, że dulaglutyd jest technologią kosztowo-nieefektywną.
<b>AWMSG (2016) Walia  Ponowna ocena w 2019</b>	Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii.	<b>Rekomendacja pozytywna</b> dla wskazań: - Po niepowodzeniu, nietolerancji lub w przypadku przeciwwskazania do standardowej terapii trójlekowej (metformina i dwa inne leki przeciwcukrzycowe), jako alternatywa dla terapii insuliną. - W skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy (wyłączając insulinę), w sytuacjach w których stosowana terapia w połączeniu z dietą i ćwiczeniami, nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii, zgodnie z aktualnymi wskazówkami NICE. AWMSG nie rekomenduje stosowania Trulicity poza powyższymi wskazaniami.

<sup>6</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11104> [dostęp: 22.10.2024 r.]

<sup>7</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/topic-selection/gid-ta11057> [dostęp: 22.10.2024 r.]

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS (2021) Francja	Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii.	<p><b>Komisja podtrzymała pozytywną rekomendację</b> dla stosowania Trulicity jako elementu terapii dwulekowej lub terapii trójlekowej (z wyjątkiem kombinacji z sulfonilomocznikiem), we wskazaniu z obecnymi następującymi szczególnymi wymaganiami: jeśli odchylenie od celu wynosi &gt; 1% HbA1c, a BMI <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup> lub jeśli zagrożony jest przyrost masy ciała po insulinie lub wystąpienie hipoglikemii i tylko w połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (podwójna terapia lub potrójna terapia).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rzeczywista korzyść pozostaje wysoka. Zapewnia postęp w leczeniu cukrzycy typu 2.</p>
IQWIG G-BA (2019) Niemcy	Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii.	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b> dla wskazań: Dorośli z cukrzycą typu 2; monoterapia dla pacjentów, u których sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii i dla których metformina jest uważana za nieodpowiednią z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań; terapia skojarzona u pacjentów, u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz leczenie innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy we krwi nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii w tym z insuliną, gdy te razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii. Terapia skojarzona u pacjentów, u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz leczenie krótkodziałającą insuliną (z innym lekiem obniżającym stężenie glukozy we krwi lub bez) nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii: możliwe znaczne dodatkowe korzyści, jeśli celem leczenia jest osiągnięcie nie zbliżonej do normy poziomu glukozy we krwi. Wszystkie inne wskazania i cele terapeutyczne: nie udowodniono dodatkowej korzyści.</p> <p><u>Aktualizacja 2023<sup>8</sup>:</u> Populacja nr 1 Dzieci nie stosujące wcześniej insuliny w wieku od 10 do 17 lat z cukrzycą typu 2, którzy wymagają odpowiedniego leczenia farmakologicznego. Ponadto należy mieć świadomość konieczności dbania o dietę i ruch, aby móc poprawić swoje zdrowie. Odpowiedni komparator: insulina + metformina. Wynik oceny: nie udowodniono dodatkowej korzyści. Populacja nr 2: Dzieci stosujące insulinę w wieku od 10 do 17 lat chore na cukrzycę typu 2, które podlegają normalnemu schematowi podawania insuliny razem z dietą i ruchem, bez dodatkowej kontroli utraty wagi. Odpowiedni komparator: eskalacja insulinoterapii. Wynik oceny: nie udowodniono dodatkowej korzyści.</p>
ZiN (2015) Holandia	Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii.	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b> dla finansowania Trulicity tylko w przypadku pacjentów z cukrzycą typu drugiego i BMI <math>\geq</math> 35 kg/m<sup>2</sup> u których terapia metformina i pochodną sulfonilomocznika w maksymalnych dawkach jest nieskuteczna i nie pozwala na właściwą kontrolę glikemii, zamiast terapii insuliną.</p> <p><u>Aktualizacja 2022<sup>9</sup>:</u> Obecne warunki refundacji dla agonistów receptora GLP1: Dla pacjenta: z cukrzycą typu 2 i BMI <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup>, u których poziom glukozy we krwi nie jest dostatecznie kontrolowany skojarzeniem metforminy z pochodną sulfonilomocznika w maksymalnych tolerowanych dawkach i którzy nie stosują insuliny, lub jako dodatek do metforminy i insuliny bazowej (insulina NPH/analog insuliny długo działającej) u ubezpieczonego, chorego na cukrzycę typu 2 i BMI <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup>, u którego po <math>\geq</math> 3 miesiącach leczenia nie udaje się uzyskać wystarczającej kontroli stężeniem glukozy we krwi insuliną bazową w skojarzeniu z metforminą (z pochodną sulfonilomocznika lub bez) w maksymalnej tolerowanej dawce. Rozszerzenie dalszych warunków dulaglutylu, eksenatylu, liraglutylu i semaglutylu: Jako dodatek do inhibitora SGLT2 i metforminy lub w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitora SGLT2, dodanego do standardowego leczenia u ubezpieczonego chorego na cukrzycę typu 2 z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu krążenia (zgodnie z wytycznymi NHG Cukrzyca typu 2): z wcześniej udowodnioną chorobą układu krążenia; i/lub przewlekłym uszkodzeniem nerek. Leczenie należy przerwać, jeśli po 3 miesiącach stosowania dawki podtrzymującej początkowa masa ciała nie zmniejszy się o co najmniej 5%.</p>
PHARMAC (2021)	Leczenie pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań sercowych i nerkowych związanych z cukrzycą typu 2	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b> dla pacjentów spełniających następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorują na cukrzycę typu 2;</li> <li>• Pacjent jest zaliczany do ludu Māori lub jest jakiegokolwiek pochodzenia etnicznego z Pacyfiku; bądź pacjent ma wcześniej istniejącą chorobę sercowo-naczyniową lub ma równoważne ryzyko; bądź pacjent ma bezwzględne 5-letnie ryzyko choroby sercowo-naczyniowej wynoszące 15% lub więcej, zgodnie z zatwierdzonym</li> </ul>

<sup>8</sup> [https://www.iqwig.de/download/a23-28\\_dulaglutid\\_kurzfassung\\_nutzenbewertung-35a-sqb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-28_dulaglutid_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sqb-v_v1-0.pdf) [dostęp : 22.10.2024 r.]

<sup>9</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/05/16/gvs-advies-glp-1-receptor-agonisten> [dostęp : 22.10.2024 r.]



Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>kalkulatorem oceny ryzyka sercowo-naczyniowego; bądź pacjent ma dożywnie wysokie ryzyko choroby sercowo-naczyniowej z powodu rozpoznania cukrzycy typu 2 w dzieciństwie lub jako młody dorosły; bądź pacjent ma cukrzycową chorobę nerek;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Docelowe HbA1c (53 mmol/mol lub mniej) nie została osiągnięta mimo regularnego stosowania co najmniej jednego środka obniżającego stężenie glukozy we krwi (np. metforminy, wildagliptyny lub insuliny) przez co najmniej 63 miesiące;</li> <li>Leczenie nie będzie stosowane w połączeniu z finansowanym [agonistą GLP-1/inhibitorem SGLT-2].</li> </ul>
<b>AEMPS (2016) Hiszpania</b>	Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii.	<b>Rekomendacja pozytywna</b> dla stosowania Trulicity wyłącznie w ramach terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi u pacjentów z BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> .
<b>MZ SR (2016) Słowacja</b>	Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii.	<b>Rekomendacja pozytywna</b> dla stosowania Trulicity w ramach terapii skojarzonej z metforminą lub metforminą i sulfonilomocznikiem, gdy półroczna terapia tymi lekami w maksymalnych tolerowanych dawkach nie doprowadziła do wyrównania metabolicznego (HbA1c >7%). Terapia Trulicity przestaje być finansowana jeśli w ciągu 6 mies. nie nastąpi spadek wartości HbA1c o co najmniej 0,5% w stosunku do wartości wyjściowej.
<b>TLV (2015) Szwecja</b>	Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii.	<b>Rekomendacja pozytywna</b> dla wskazań: po niepowodzeniu terapii metforminą i sulfonilomocznikiem lub metforminą i insuliną oraz gdy terapia metforminą i sulfonilomocznikiem jest niewskazana. Lek nie może być stosowany w połączeniu z insuliną bazową. <u>Uzasadnienie:</u> Trulicity jest finansowane we wskazaniach do stosowania całej grupy leków GLP-1. Badania kliniczne dowodzą, że dulaglutyd jest co najmniej tak samo efektywny jak liraglutyd.
<b>PBAC (Australia)</b>	Dulaglutyd 3,0 mg i 4,5 mg w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM), u których konieczna jest intensyfikacja leczenia w celu osiągnięcia docelowych wartości glikemii, w ramach terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminy.	PBAC 2022 <sup>10</sup> <b>Rekomendacja pozytywna</b> Zalecenie PBAC dotyczące umieszczenia leku na liście opierało się między innymi na ocenie, że opłacalność stosowania dulaglutylu 3,0 mg i 4,5 mg byłaby akceptowalna, gdyby cena leku była zrównana (na podstawie analizy minimalizacji kosztów) z dulaglutylidem 1,5 mg.
	Leczenie cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z insuliną i metforminą, chyba że istnieją przeciwwskazania lub lek nie jest tolerowany.	PBAC 2020 <sup>11</sup> <b>Rekomendacja pozytywna</b> Zalecenie PBAC opierało się między innymi na ocenie, że opłacalność dulaglutylu 1,5 mg podawanego raz w tygodniu (QW) w ramach żądanego ograniczenia byłaby akceptowalna, gdyby cena była zrównana (na podstawie analizy minimalizacji kosztów) z eksenatydem 10 mcg dwa razy dziennie (BID)
	Leczenie cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z insuliną i metforminą, chyba że istnieją przeciwwskazania lub lek nie jest tolerowany.	PBAC 2019 <sup>12</sup> PBAC odroczył wydanie rekomendacji dot. rozszerzenia finansowanego wskazania dulaglutylu 1,5 mg raz w tygodniu (QW) o leczenie cukrzycy typu 2 (T2DM) w połączeniu z insuliną i metforminą, chyba że jest to przeciwwskazane lub nietolerowane. Wynika to z potrzeby rewizji szacunków finansowych, które PBAC uznał za niepewne i prawdopodobnie znacznie niedoszacowane. Wniosek oparto na analizie minimalizacji kosztów w odniesieniu komparatora, eksenatydu podawanego dwa razy dziennie (BID).
	Leczenie cukrzycy typu 2 jako terapia podwójna w skojarzeniu z metforminą i potrójna w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem	PBAC 2017 <sup>13</sup> <b>Rekomendacja pozytywna</b> Wniosek oparto na analizie minimalizacji kosztów w odniesieniu do głównego komparatora, eksenatydu podawanego raz w tygodniu (QW), oraz uzupełniającego komparatora, eksenatydu podawanego dwa razy dziennie (BID).

AEMPS – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS – la Haute Autorité de Santé; IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MZ SR – Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky; PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SMC – Scottish Medicines Consortium; TLV – Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; ZN – Zorginstituut Nederland.

<sup>10</sup> <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-05/files/dulaglutide-psd-may-2022.pdf> [dostęp: 23.10.2024 r.]

<sup>11</sup> <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/dulaglutide-psd-july-2020.pdf> [dostęp: 23.10.2024 r.]

<sup>12</sup> <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/dulaglutide-psd-november-2019.pdf> [dostęp: 23.10.2024 r.]

<sup>13</sup> <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/dulaglutide-psd-november-2017.pdf> [dostęp: 23.10.2024 r.]

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 32. Warunki finansowania wnioskowanej technologii (Trulicity 0,75 mg) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie		
Belgia	Tak		
Bułgaria	Nie		
<b>Chorwacja</b>	Tak		
Cypr	Nie		
Czechy	Nie		
Dania	Tak		
<b>Estonia</b>	Nie		
Finlandia	Tak		
Francja	Tak		
<b>Grecja</b>	Tak		
Hiszpania	Tak		
Holandia	Tak		
Irlandia	Tak		
Islandia	Nie		
Liechtenstein	Tak		
<b>Litwa</b>	Nie		

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Luksemburg	Tak	[redacted]	[redacted]
<b>Łotwa</b>	Nie	[redacted]	[redacted]
Malta	Nie	[redacted]	[redacted]
Niemcy	Tak	[redacted]	[redacted]
Norwegia	Tak	[redacted]	[redacted]
<b>Portugalia</b>	Tak	[redacted]	[redacted]
<b>Rumunia</b>	Tak	[redacted]	[redacted]
<b>Słowacja</b>	Nie	[redacted]	[redacted]
Słowenia	Tak	[redacted]	[redacted]
Szwajcaria	Tak	[redacted]	[redacted]
Szwecja	Tak	[redacted]	[redacted]
<b>Węgry</b>	Tak	[redacted]	[redacted]
Włochy	Tak	[redacted]	[redacted]

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. Wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 24.10.2024 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny Trulicity

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę dwie prezentacje produktu leczniczego Trulicity 0,75 mg jest refundowany w 20 wyżej wymienionych krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym w 4 krajach o zbliżonym PKB do Polski.

**Tabela 33. Warunki finansowania wnioskowanej technologii (Trulicity 1,5 mg) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	[redacted]	[redacted]
Belgia	Tak	[redacted]	[redacted]

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Bulgaria	Tak		
<b>Chorwacja</b>	Tak		
Cypr	Tak		
Czechy	Tak		
Dania	Tak		
<b>Estonia</b>	Tak		
Finlandia	Tak		
Francja	Tak		
<b>Grecja</b>	Tak		
Hiszpania	Tak		
Holandia	Tak		

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Irlandia	Tak		■
Islandia	Nie		■
Liechtenstein	Tak		■
<b>Litwa</b>	Nie		■
Luksemburg	Tak		■
<b>Łotwa</b>	Tak		■
Malta	Nie		■
Niemcy	Tak		■
Norwegia	Tak		■
<b>Portugalia</b>	Tak		■
<b>Rumunia</b>	Tak		■
<b>Słowacja</b>	Tak		■
Słowenia	Tak		■
Szwajcaria	Tak		■
Szwecja	Tak		■
<b>Węgry</b>	Tak		■

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Włochy	Tak	[Redacted]	[Redacted]

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. Wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 24.10.2024 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny Trulicity

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę dwie prezentacje produktu leczniczego Trulicity 1,5 mg jest refundowany w 27 wyżej wymienionych krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym w 8 krajach o zbliżonym PKB do Polski.

**Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanej technologii (Trulicity 3,0 mg; Trulicity 4,5 mg) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie	[Redacted]	[Redacted]
Belgia	Nie	[Redacted]	[Redacted]
Bułgaria	Nie	[Redacted]	[Redacted]
<b>Chorwacja</b>	Tak	[Redacted]	[Redacted]
Cypr	Nie	[Redacted]	[Redacted]
Czechy	Nie	[Redacted]	[Redacted]
Dania	Nie	[Redacted]	[Redacted]
<b>Estonia</b>	Nie	[Redacted]	[Redacted]
Finlandia	Nie	[Redacted]	[Redacted]
Francja	Tak	[Redacted]	[Redacted]
<b>Grecja</b>	Tak	[Redacted]	[Redacted]
Hiszpania	Nie	[Redacted]	[Redacted]
Holandia	Tak	[Redacted]	[Redacted]
Irlandia	Nie	[Redacted]	[Redacted]
Islandia	Nie	[Redacted]	[Redacted]
Liechtenstein	Nie	[Redacted]	[Redacted]
<b>Litwa</b>	Nie	[Redacted]	[Redacted]
Luksemburg	Nie	[Redacted]	[Redacted]
<b>Łotwa</b>	Nie	[Redacted]	[Redacted]

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Malta	Nie		
Niemcy	Tak		
Norwegia	Tak		
<b>Portugalia</b>	Tak		
<b>Rumunia</b>	Tak		
<b>Słowacja</b>	Nie		
Słowenia	Tak		
Szwajcaria	Nie		
Szwecja	Tak		
<b>Węgry</b>	Tak		
Włochy	Tak		

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. Wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 24.10.2024 r.].  
Źródło: Wniosek refundacyjny Trulicity

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę dwie prezentacje produktu leczniczego Trulicity (3,0 mg i 4,5 mg) są refundowane w 12 wyżej wymienionych krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym w 4 krajach o zbliżonym PKB do Polski.



## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 26.08.2024 r., znak PLR.4500.3336.2024.2.EBI, PLR.4500.3337.2024.2.EBI, PLR.4500.3338.2024.2.EBI, PLR.4500.3339.2024.2.EBI (data wpłynięcia do AOTMiT 26.08.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,75 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, GTIN: 05909991219130;
- Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, GTIN: 05909991219161;
- Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 3,0 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, GTIN: 08594012697638;
- Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 4,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, GTIN: 08594012697645;

we wskazaniu: 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<sup>2</sup> 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.

### Problem zdrowotny

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, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

Najistotniejszy wpływ na rokowanie w cukrzycy typu II mają powikłania sercowo-naczyniowe, zwłaszcza ryzyko wystąpienia udaru mózgu, amputacji. Chociaż cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, to w razie wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Dlatego większej wagi nabiera rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne, mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnieniu rozwoju cukrzycy typu 2. Nie oceniono dotychczas wpływu wieloletniej ścisłej kontroli glikemii rozpoczynanej u chorych bez makroangiopatii na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, ale wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet jeśli w przebiegu bardziej zaawansowanej cukrzycy wyrównanie glikemii nie różniło się od osiąganego w grupie kontrolnej. Tak więc dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u tych chorych.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator uwzględniono: Insulina bazowa lub insulina bazowa w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym oraz Dulaglutyd w dawce 3 mg lub 4,5 mg.

W opinii analityków Agencji wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę jest niekompletny.

W opinii analityków Agencji jako komparator należało również uwzględnić finansowane w ocenianym wskazaniu i zalecane przez wytyczne kliniczne (PTD 2023) doustne leki przeciwcukrzycowe (pochodne sulfonylomocznika i inhibitory DPP-4).

Wnioskodawca jako dodatkowy komparator przyjął „Dulaglutyd w dawce 3 mg lub 4,5 mg”. Powyższe wynika z błędnie zdefiniowanej interwencji tj.: „dulaglutyd: 1,5 mg lub 0,75 mg”; „dulaglutyd w dawce 1,5 mg”. Zgodnie ze złożonym wnioskiem refundacyjnym wnioskowana interwencja to dulaglutyd: 0,75 mg lub 1,5 mg lub 3 mg lub 4,5 mg (dawkowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Trulicity).

Należy także zwrócić uwagę na fakt, iż od 30.09.2024 r. produkt leczniczy Trulicity nie jest finansowany ze środków publicznych. Na podstawie powyższego w ramach pisma dot. wymagań minimalnych zwrócono się z prośbą o uzupełnienie przedmiotowych analiz o porównanie wnioskowanej technologii z semaglutydem; insuliną glargine + liksyzenatydem; kanagliflozyną, dapagliflozyna; empagliflozyna w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c  $\geq 7,5\%$ , z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (zdefiniowanym zgodnie z wnioskiem refundacyjnym). Wnioskodawca w ramach uzupełnień wymagań minimalnych nie uwzględnił powyższej prośby.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w przypadku leczenia cukrzycy typu 2 leczenie farmakologiczne opiera się w pierwszej kolejności na metforminie, a następnie na dodaniu pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, inhibitorów SGLT-2, czy agonistów receptora GLP-1 (w tym dulaglutytu). Kolejnym etapem leczenia jest najczęściej insulinoterapia. Zalecane schematy terapeutyczne obejmują różne podejścia w zależności od specyficznych potrzeb pacjentów, ze szczególnym uwzględnieniem ryzyka sercowo-naczyniowego, niewydolności serca i przewlekłej choroby nerek.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono cztery pierwotne badania z randomizacją, w tym jedno badanie porównujące dulaglutyd z insuliną glargine (AWARD-2) oraz trzy badania porównujące dulaglutyd z placebo rozumianym jako intensyfikacja insulinoterapii (AWARD-9, AWARD-11, REWIND).

Ponadto do AKL wnioskodawcy włączono:

- 18 przeglądów systematycznych dotyczących wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe: Alhawyan 2020, Banerjee 2023, García-Casares 2023, Giugliano 2019, Giugliano 2021, Kan 2023, Kugler 2018, Kristensen 2019, Nreu 2020, Qin 2022, Tsapas 2020, Wei 2021, Wu 2022, Yoshida 2022, Zhu 2019, Zhu 2020, Zhou 2021;
- 17 przeglądów dotyczących kontroli glikemii: Ayesh 2024, Burness 2015, Gurung 2015, Jiang 2021, Karagiannis 2015, Kugler 2018, Levin 2017, Orme 2017, Qie 2020, Singh 2016, Tsapas 2020, Wu 2022, Xu 2021, Zaccardi 2015, Zhang 2016, Zhang 2018, Zhang 2021, Zhang 2023.

Spośród włączonych publikacji przedstawionych w AKL Wnioskodawcy, w analizie weryfikacyjnej zdecydowano przedstawić wyniki pierwotnych badań.

Włączone do AKL Wnioskodawcy badania randomizowane charakteryzowały się na ogół niskim ryzykiem błędu zgodnie z oceną Cochrane w poszczególnych domenach. W przypadku opracowań wtórnych większość przeglądów systematycznych włączonych do analizy Wnioskodawcy otrzymała ogólnie krytycznie niską ocenę w skali AMSTAR, ponieważ posiadały więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej. Przeglądy Tsapas 2020, Wu 2022, Zhang 2021, Zhang 2022, Wei 2021 i Banerjee 2023 otrzymały ocenę niską, natomiast przegląd Ayesh 2024 charakteryzował się umiarkowanym wynikiem. Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono w aneksie 8. i 9. AKL Wnioskodawcy.

#### Badanie REWIND

W badaniu REWIND u pacjentów przyjmujących DUL w dawce 1,5 mg/tydz. w porównaniu do pacjentów przyjmujących PLC zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść DUL w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego MACE (wystąpienia po raz pierwszy jakiegokolwiek poważnego zdarzenia niepożądanego dotyczącego układu sercowo-naczyniowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem) oraz w zakresie punktów końcowych: udar mózgu, udar mózgu niezakończony zgonem, złożone zdarzenie mikronaczyniowe (w oku lub nerce), złożone zdarzenie mikronaczyniowe w nerce.

W badaniu REWIND u pacjentów przyjmujących DUL w dawce 1,5 mg/tydz. w porównaniu do pacjentów przyjmujących PLC zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść DUL w zakresie częstości występowania reakcji immunologicznych.

#### Badanie AWARD-2

W badaniu AWARD-2 u pacjentów przyjmujących DUL w dawce 1,5 mg/tydz. w porównaniu do pacjentów przyjmujących insulinę glargine zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść DUL w zakresie zmiany wartości HbA1c dla okresów obserwacji 52 tyg. i 78 tyg. – większy spadek wartości HbA1c w grupie przyjmującej DUL w porównaniu do grupy przyjmującej insulinę glargine. Natomiast u pacjentów przyjmujących DUL w dawce 0,75 mg/tydz. w porównaniu do pacjentów przyjmujących insulinę glargine zaobserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. Różnica w zmianie wartości FSG dla okresu obserwacji 52 tyg. nie osiągnęła istotności statystycznej w przypadku DUL w dawce 1,5 mg/tydz., natomiast w grupie przyjmującej DUL w dawce 0,75 mg/tydz. zaobserwowano statystycznie istotny mniejszy spadek wartości FSG niż w grupie przyjmującej insulinę glargine.

W badaniu AWARD-2 u pacjentów przyjmujących DUL w dawce 1,5 mg/tydz. zarówno w 52-tyg. okresie obserwacji, jak i w 78 tyg. okresie obserwacji nie odnotowano przypadków zgonów. U pacjentów przyjmujących insulinę glargine w 52 tyg. okresie obserwacji odnotowano 2 zgony (0,8%), odsetek ten nie uległ zmianie w 78 tyg. okresie obserwacji. Zaobserwowana różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. W 78-tyg. okresie obserwacji blisko 75% pacjentów w każdej z grup doświadczyło przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, a ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 12% pacjentów, jednakże przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczyło tylko 2-3% pacjentów. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

#### Badanie AWARD-9

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-9, którzy osiągnęli poziom glikemii na czczo (FPG <6,7%) wyniósł 76,7% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 62,0% w grupie PLC. Oszacowane miary efektu wskazują na istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających FPG <6,7% w grupie DUL 1,5 mg w porównaniu z PLC. Natomiast odsetek pacjentów w badaniu AWARD-9, którzy osiągnęli poziom FPG ≤5,6% wyniósł 44,0% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 33,3% w grupie PLC. Oszacowane miary efektu wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego. W badaniu AWARD-9 w grupie DUL 1,5 mg średnia zmiana poziomu HbA1c po 28. tyg. wyniosła -15,74 mmol/mol, natomiast w grupie przyjmującej PLC (+ GLA) średnia zmiana osiągnęła -7,32 mmol/mol. Średnia różnica poziomu HbA1c po 28 tyg. wyniosła: MD=-8,42 mmol/mol oraz MD = -0,77 p.p. Wyniki uzyskały poziom istotności statystycznej. W grupie DUL 1,5 mg średnia zmiana masy ciała, po 28. tyg. wyniosła -1,91 kg, natomiast w grupie przyjmującej PLC średnia zmiana osiągnęła 0,5 kg. Średnia zmiany masy ciała po 28 tyg. między grupami wyniosła MD = -2,41 kg, wynik uzyskał poziom istotności statystycznej. W grupie DUL 1,5 mg średnia zmiana dawki insuliny glargine, po 28. tyg. wyniosła 0,1 U/kg, natomiast w grupie przyjmującej PLC średnia zmiana osiągnęła 0,3 U/kg. Średnia zmiana dawki insuliny glargine po 28. tyg. między grupami wyniosła MD = -0,2 U/kg, wynik uzyskał poziom istotności statystycznej.

W badaniu AWARD-9, zarówno u pacjentów stosujących DUL w dawce 1,5 mg jak i w grupie kontrolnej nie odnotowano zgonów. Oszacowane miary efektu nie uzyskały poziomu istotności statystycznej. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane wyniósł 6,0% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 4,7% w grupie PLC. Oszacowane miary efektu nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (pacjenci z ≥1 zdarzeniem) wyniósł 64,0% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 50,0% w grupie stosującej PLC. Oszacowane miary efektu wskazują na istotnie statystycznie większą częstość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w grupie DUL w porównaniu z PLC.

#### Badanie AWARD-11

W badaniu AWARD-11 u pacjentów przyjmujących DUL w dawce 3,0 mg/tydz. oraz u pacjentów przyjmujących DUL w dawce 4,5 mg/tydz. dla okresu obserwacji 52 tyg. odnotowano statystycznie istotny większy spadek wartości HbA1c, FSG oraz spadek masy ciała w grupie przyjmującej DUL w dawce 3,0 mg/tydz lub w dawce 4,5 mg/tydz w porównaniu do pacjentów przyjmujących DUL w dawce 1,5 mg/tydz.

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-11, u których udokumentowano hipoglikemię (<54 mg/dL) wyniósł 1,3% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 0,3% w grupie stosującej DUL w dawce 3,0 mg. Odsetek pacjentów, u których udokumentowano hipoglikemię (<54 mg/dL) wyniósł 1,1% w grupie stosującej DUL w dawce 4,5 mg. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano hipoglikemię ciężką wyniósł 0,2% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 0% w grupie stosującej DUL w dawce 3,0 mg. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano hipoglikemię ciężką wyniósł 0,2% w grupie pacjentów stosujących DUL w dawce 4,5 mg. Oszacowane miary efektu nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

U pacjentów stosujących DUL w dawce 1,5 mg odnotowano 0,5% zgonów, a w grupie przyjmującej DUL 3,0 mg odsetek ten wyniósł 0,6%. Wśród pacjentów stosujących DUL w dawce 4,5 mg odnotowano 0,7% zgonów. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane wyniósł 8,3% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 6,8% w grupie stosującej DUL w dawce 3,0 mg. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano SAE wyniósł 6,2% w grupie stosującej DUL w dawce 4,5 mg. Oszacowane miary efektu nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

#### Ograniczenia:

- W badaniu REWIND oraz AWARD-9 dulaglutyd porównano z placebo. W ramach wyboru komparatora Wnioskodawca nie uwzględnił placebo jako komparator dla ocenianej interwencji. Biorąc powyższe pod uwagę, badania te nie dostarczają informacji nt. efektywności klinicznej dulaglutylu w ramach omawianego problemu decyzyjnego.

- W badaniu AWARD-11 oceniano DUL w dawce 1,5 mg, z DUL w dawce 3,0 mg oraz DUL w dawce 4,5 mg (wszystkie trzy opcje terapeutyczne stanowią interwencję w ramach ocenianego problemu decyzyjnego – brak porównania z przyjętym komparatorem). Do badania włączano pacjentów z poziomem HbA1c  $\geq 7,5\%$  (58 mmol/mol) i  $\leq 11,0\%$ . Ponadto jednym z kryteriów wykluczenia było stosowanie jakiegokolwiek leku obniżającego poziom glukozy innego niż metformina na 3 miesiące przed przystąpieniem do badania lub w okresie badań przesiewowych i wstępnych. Na podstawie niezgodności interwencji, komparatora oraz populacji, badanie AWARD- 11 nie dostarcza informacji nt. efektywności klinicznej dulaglutylu w ramach omawianego problemu decyzyjnego.
- Należy wskazać, iż w badaniu AWARD-2 (które najbardziej odpowiada ocenianemu problemowi zdrowotnemu, wnioskowana populacja stanowi podgrupę pacjentów w badaniu, dla której nie wyszczególniono wyników) wykazano przewagę dulaglutylu nad insuliną glargine w ramach punktów końcowych dotyczących skuteczności w zakresie: kontroli glikemii, zmiany masy ciała i jakości życia (brak wykazania wpływu na przeżycia całkowite).
- Wnioskodawca nie uwzględnił także prośby zwartej w piśmie ws. wym. min. (biorąc pod uwagę fakt, iż od 30.09.2024 r. produkt leczniczy Trulicity nie jest finansowany ze środków publicznych) dotyczącej uzupełnienia przedmiotowych analiz o porównanie wnioskowanej technologii z semaglutylem; insuliną glargine + liksysenatydem; kanagliflozyną, dapagliflozyną; empagliflozyną w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c  $\geq 7,5\%$ , z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (zdefiniowanym zgodnie z wnioskiem refundacyjnym).

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy spełniającej wymogi formalne była ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania dulaglutylu (Trulicity) 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/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym.

W ramach przeprowadzonej CUA Wnioskodawca porównywał dodanie dulaglutylu w dawce 1,5 mg z ramieniem standardowej opieki w leczeniu cukrzycy (placebo). Przyjęto, że po zmianie leczenia wszyscy pacjenci otrzymają insulinę jako kolejną linię terapii (bez dodatkowej skuteczności).

[redacted] i skuteczniejsze z perspektywy płatnika publicznego. Oszacowany ICUR dla powyższego porównania wyniósł [redacted] oraz 90 618 PLN/QALY (dla wariantu bez uwzględnienia RSS). Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Wyniki z perspektywy wspólnej są spójne z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego (badanie AWARD-2, populacja włączona do badania była szersza niż wnioskowana) dowodzącego wyższości DUL nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. insuliną glargine) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Jednocześnie należy wskazać, iż w ramach przeprowadzonej analizy ekonomicznej błędnie uwzględniono dane z badania REWIND, które nie odpowiadają ocenianemu problemowi zdrowotnemu.

Głównym ograniczeniem przedłożonej analizy ekonomicznej jest uwzględnienie danych z badania REWIND, które nie odpowiada ocenianemu problemowi zdrowotnemu ( w badaniu komparatorem było placebo, populacja badania była szersza niż wnioskowana Wnioskowanej). Tym samym przedstawiona analiza ekonomiczna nie dostarcza informacji na temat efektywności kosztowej dulaglutylu w porównaniu z refundowanymi komparatorami we wnioskowanej populacji pacjentów.

<sup>14</sup> 190 380 PLN/QALY

## Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie skutków finansowych dla Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz świadczeniobiorcy w przypadku rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Trulicity (substancja czynna dulaglutyd) w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa leki hipoglikemizujące, z HbA1c  $\geq 7,0\%$ , z otyłością definiowaną jako wskaźnik masy ciała (BMI)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów (może to się objawiać 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, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, podyktowany okresem obowiązywania pierwszej decyzji o refundacji.

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej wyniesie [REDAKTOWANE]

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Trulicity ze środków publicznych w populacji docelowej analizy, liczba pacjentów stosujących dulaglutyd wyniesie [REDAKTOWANE]

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji wnioskowanej (rozszerzenie populacji pacjentów z HbA1c 7,5 na 7,0%):

- z perspektywy NFZ w wariantcie bez uwzględnienia RSS będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości to 6,90 mln PLN w I roku oraz 9,75 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej;
- z perspektywy NFZ w wariantcie z uwzględnieniem RSS będzie związane [REDAKTOWANE]
- z perspektywy wspólnej w wariantcie bez uwzględnienia RSS będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości 12,82 mln PLN w I roku oraz 18,11 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej;
- z perspektywy wspólnej w wariantcie z uwzględnieniem RSS będzie związane [REDAKTOWANE]

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę scenariuszy skrajnych (wariant min/ max związany z oszacowaniami populacyjnymi).

Wśród ograniczeń AWB należy wskazać na brak bezpośrednich danych dotyczących liczby chorych z cukrzycą typu 2 kwalifikujących się do leczenia dulaglutydem w Polsce. Dodatkowo w modelu nie uwzględniono możliwości bezpłatnej odpłatności za lek Trulicity dla pacjentów powyżej 65 r.ż. i poniżej 18 r.ż. (populacja ta stanowi ok. 32% wszystkich pacjentów otrzymujących obecnie dulaglutyd), co spowodowałoby [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] AWB nie zawiera także analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalny wpływ na wyniki końcowe. Wnioskodawca przedstawił wyłącznie skrajne warianty AWB tj. wariant minimalny i maksymalny.

## Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Podsumowanie rekomendacji refundacyjnych z AWA Trulicity (OT.4230.17.2021).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 10 rekomendacji pozytywnych: Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2016, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2016, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) 2016, Ministerstva zdravotništva Slovenskej republiki (MZ SR) 2016, Haute Autorité de Santé (HAS) 2021, Institut für Qualität und

Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019, Zorginstituut Nederland (ZN) 2015, PHARMAC 2021, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) 2015.

W rekomendacjach pozytywnych głównie zwraca się uwagę na wyższą skuteczność dulaglutylu w porównaniu do innych leków z grupy GLP-1 (SMC 2016), długodziałających analogów insuliny (SMC 2016), w stosunku do sitagliptyny w monoterapii oraz w stosunku do insuliny glargine, przy stosowaniu wraz z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (CADTH 2016), a także, że jest co najmniej tak samo efektywny jak liraglutyd (TLV 2016).

Większość rekomendacji refundacyjnych dotyczy wskazań zawężonych względem wskazania rejestracyjnego i obejmuje stosowanie dulaglutylu w skojarzeniu dwu- lub trójlekowym, jedynie IQWiG G-BA (2019) zaleca dulaglutyd także w monoterapii.

Trzy rekomendacje odnoszą się do stosowania dulaglutylu u pacjentów z określonym BMI: AEMPS 2016 (u pacjentów z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), HAS 2021 (u pacjentów z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> lub jeśli zagrożony jest przyrost masy ciała po insulinie) i ZIN 2015 (u pacjentów z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>).

Jedna warunkowa rekomendacja CADTH 2016 uzależnia stosowanie dulaglutylu od konieczności zrównania kosztów terapii z najtańszą dostępną alternatywą z uwagi na to, że dulaglutyd jest technologią kosztowo-nieefektywną.

#### W ramach aktualizacji wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono:

- Pozytywną rekomendację ZIN (Holandia) z 2022 roku dotyczącą rozszerzenia wskazań refundacyjnych:
  - jako dodatek do inhibitora SGLT2 i metforminy lub w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitora SGLT2, dodanego do standardowego leczenia u ubezpieczonego chorego na cukrzycę typu 2 z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu krążenia (zgodnie z wytycznymi NHG Cukrzyca typu 2):
  - u pacjentów z wcześniej udowodnioną chorobą układu krążenia; i/lub
  - u pacjentów przewlekłym uszkodzeniem nerek.
- Trzy pozytywne oraz jedno odroczenie wydania rekomendacji wydane przez australijski PBAC:
  - PBAC 2017 – pozytywna dla leczenia cukrzycy typu 2 jako terapia podwójna w skojarzeniu z metforminą i potrójna w skojarzeniu z metforminą i sulfonylomocznikiem;
  - PBAC 2019 – odroczenie wydania rekomendacji dot. stosowania dulaglutylu w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z insuliną i metforminą, chyba że istnieją przeciwwskazania lub lek nie jest tolerowany (potrzeba rewizji szacunków finansowych);
  - PBAC 2020 – pozytywna dla leczenia cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z insuliną i metforminą, chyba że istnieją przeciwwskazania lub lek nie jest tolerowany;
  - PBAC 2022 – pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania dulaglutylu 3,0 mg i 4,5 mg w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, u których konieczna jest intensyfikacja leczenia w celu osiągnięcia docelowych wartości glikemii, w ramach terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą.
- Ocenę przeprowadzoną przez niemiecki IQWiG w 2023 w populacji pediatrycznej, w wyniku której wskazano, iż nie udowodniono dodatkowej korzyści stosowania leku w ocenianej populacji.
- Na stronie NICE odnaleziono informację, iż w fazie przygotowania są rekomendacje dot. stosowania dulaglutylu we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2; leczenie cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży.

## 11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na ostatnim etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 35. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>W ramach analizy klinicznej</b>		
<p>Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W APD Wnioskodawcy nie przedstawiono dokładnego sposobu i poziomu finansowania przyjętego komparatora. Nie przedstawiono charakterystyki technologii opcjonalnych innych niż insulina glargine. Nie opisano doustnych leków przeciwcukrzycowych (pochodnych sulfonilomocznika i inhibitorów DPP-4), które mogą być stosowane przez pacjentów w populacji docelowej.</p>	TAK/NIE	Wnioskodawca nie uwzględnił jako komparatora doustnych leków przeciwcukrzycowych (pochodnych sulfonilomocznika i inhibitorów DPP-4), i w konsekwencji nie określił sposobu i poziomu ich finansowania .
<p>Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia następujących kryteriów: zgodności kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Przyjęte kryteria włączenia dla populacji docelowej w przeprowadzonych przeglądach systematycznych badań pierwotnych tj.: „pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu stosowania dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym”; „pacjenci z cukrzycą typu 2” i „pacjenci z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo- naczyniowym”; definiują populację szerszej niż wskazana we wniosku refundacyjnym populacja docelowa.</p>	NIE	Nie dostosowano kryteriów włączenia do populacji wnioskowanej definiowanej zgodnie z zapisami wniosku refundacyjnego.
<p>Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia następujących kryteriów: zgodności kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii. (§4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach przeprowadzonych przeglądów systematycznych badań pierwotnych błędnie zdefiniowano interwencję tj.: „dulaglutyd: 1,5 mg lub 0,75 mg”; „dulaglutyd w dawce 1,5 mg”; „dulaglutyd”. Zgodnie ze złożonym wnioskiem refundacyjnym wnioskowana interwencja to dulaglutyd: 0,75 mg lub 1,5 mg lub 3 mg lub 4,5 mg (dawkowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Trulicity).</p>	NIE	Nie uwzględniono pełnej interwencji definiowanej zgodnie z zapisami wniosku refundacyjnego.
<p>Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3 nie zawiera, porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnym (§4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach przeprowadzonych przeglądów systematycznych badań pierwotnych nie uwzględniono jako komparatora finansowanych w ocenianym wskazaniu i zalecanych przez wytyczne kliniczne doustnych leków przeciwcukrzycowych (pochodnych sulfonilomocznika i inhibitorów DPP-4).</p>	NIE	Wnioskodawca nie uwzględnił jako komparatora doustnych leków przeciwcukrzycowych (pochodnych sulfonilomocznika i inhibitorów DPP-4).
<b>W ramach analizy ekonomicznej</b>		
<p>Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie, art. 25a pkt 14 lit. b i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, nie zawiera analizy podstawowej (§5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W przedłożonej analizie użyteczności kosztów parametry kliniczne zaczerpnięto z badania REWIND, w którym jak komparator przyjęto placebo. Brak aktywnego leczenia nie stanowi komparatora we wnioskowanej populacji pacjentów. Dodatkowo w ramach kosztów interwencji należy uwzględnić zmiany w wysokości limitu finansowania w grupie limitowej „252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1” oraz wydawanie leków bezpłatne</p>	NIE	Odpowiedni komentarz przedstawiono w rozdz. 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
dla seniorów 65+ (uwaga dotyczy również szacunków przedstawionych w analizie wpływu na budżet).		
<b>W ramach analizy wpływu na budżet</b>		
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§6 ust. 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach AWB przyjęto dwuletni horyzont czasowy. Jednocześnie zgodnie z badaniem REWIND dulaglutyd przyjmowano ponad 5 lat. Należy ustalić średni czas terapii za pomocą dulaglutylu i na tej podstawie określić horyzont czasowy AWB, wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) zgodnie z wytycznymi AOTMiT.</p>	NIE	Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”



## 12. Źródła

### Badania pierwotne

- AWARD-2** Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care*. 2015 Dec;38(12):2241-9. doi: 10.2337/dc14-1625. Epub 2015 Jun 18. PMID: 26089386. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26089386/> [dostęp: 24.10.2024 r.]
- AWARD-9** Pozzilli P, Norwood P, Jódar E, et al. Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9). *Diabetes Obes Metab*. 2017 Jul;19(7):1024-1031. doi: 10.1111/dom.12937. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28294499. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28294499/> [dostęp: 24.10.2024 r.]
- AWARD-11** Frias JP, Bonora E, Nevarez et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg Versus Dulaglutide 1.5 mg in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-11). *Diabetes Care*. 2021 Mar;44(3):765-773. doi: 10.2337/dc20-1473. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33397768; PMCID: PMC7896253. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33397768/> [dostęp: 24.10.2024 r.]
- REWIND** Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. Epub 2019 Jun 9. PMID: 31189511. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31189511/> [dostęp: 24.10.2024 r.]

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AACE 2023** S.L. Samson, P. Vellanki, L. Blonde et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2023 Update. *Endocrine Practice* 29 (2023) 305e340. <https://www.endocrinepractice.org/action/showPdf?pii=S1530-891X%2823%2900034-4> [dostęp: 21.10.2024 r.]
- ACP 2024** Qaseem A, Obley A.J, Hicks L.A, et al. Newer Pharmacologic Treatments in Adults With Type 2 Diabetes: A Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, Volume 177, Number 5 <https://doi.org/10.7326/M23-2788>, 19 April 2024. <https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M23-2788?download=true&journalCode=aim> [dostęp: 21.10.2024 r.]
- ADA 2024** American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 2024;47 (Suppl. 1):S158–S178. [https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement\\_1/S158/153955/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment](https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement_1/S158/153955/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment) [dostęp: 21.10.2024 r.]
- ADA-EASD 2022-2023** Davies M.J, Aroda V.R, Collins B.S, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022;45(11):2753–2786. doi.org/10.2337/dci22-0034. <https://diabetesjournals.org/care/article/45/11/2753/147671/Management-of-Hyperglycemia-in-Type-2-Diabetes> [dostęp: 22.10.2024 r.]
- ADS 2024** Australian type 2 diabetes – glycaemic management algorithm 2024. <https://www.diabetessociety.com.au/wp-content/uploads/2024/06/T2D-Treatment-Algorithm-07062024.pdf> [dostęp: 21.10.2024 r.]
- AWMSG 2016 (2019)** Final Appraisal Recommendation Advice No: 1116 – May 2016. Dulaglutide (Trulicity®) 1.5 mg and 0.75 mg solution for injection. <https://awmsg.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-appraisal-recommendation-far-dulaglutide-trilicity-866/> (data dostępu: 02.09.2021 r.)
- CADTH 2015** CEDAC Final recommendation Dulaglutide (Trulicity – Eli Lilly Canada Inc.), Indication: Type 2 Diabetes, <https://www.cadth.ca/dulaglutide> (data dostępu: 29.08.2017 r.)
- ESC 2023** Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2023) 44, 4043–4140. <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/CVD-and-Diabetes-Guidelines> [dostęp: 22.10.2024 r.]
- HAS 2021** COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS (Réévaluation 21 Juillet 2021) [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3282758/en/trulicity-dulaglutide](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3282758/en/trulicity-dulaglutide) (data dostępu: 01.09.2021 r.)
- IQWIG 2019** Pharmaceutical Directive/Annex XII: Dulaglutide (Renewed Benefit Assessment Because of New Scientific Knowledge in Accordance with Section 13: Type 2 Diabetes Mellitus) <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/517/#english> (data dostępu: 03.09.2021 r.)
- NICE 2022** Type 2 diabetes in adults: management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Jun 29. (NICE Guideline, No. 28.) <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> [dostęp: 22.10.2024 r.]

<b>PHARMAC 2021</b>	Decision to fund two new medicines for type 2 diabetes – Amended with Q&A <a href="https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/decision-to-fund-two-new-medicines-for-type-2-diabetes/#main">https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/decision-to-fund-two-new-medicines-for-type-2-diabetes/#main</a> (data dostępu: 03.09.2021 r.)
<b>PTD 2024</b>	Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą – 2024. Current Topics in Diabetes. Official Journal of the Diabetes Poland. 2023; 4 (3-4). <a href="https://ptdiab.pl/zalecenia-ptd/zalecania-aktywni-czlonkowie-2024">https://ptdiab.pl/zalecenia-ptd/zalecania-aktywni-czlonkowie-2024</a> [dostęp: 22.10.2024 r.]
<b>SMC 2017</b>	SMC Drug ID: 1110/15 <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dulaglutide_Trulicity_FINAL_December_2015_amended_040116_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dulaglutide_Trulicity_FINAL_December_2015_amended_040116_for_website.pdf</a> (data dostępu: 29.08.2017 r.)
<b>TLV 2015</b>	Beslut 4705/2014, Ansökan inom läkemedelsförmånerna, <a href="https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/Trulicity-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning/">https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/Trulicity-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning/</a> (data dostępu: 29.08.2017 r.)
<b>ZiN 2015</b>	Dulaglutide (Trulicity) bij diabetes mellitus type 2 <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/03/12/dulaglutide-trulicity-bij-diabetes-mellitus-type-2">https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/03/12/dulaglutide-trulicity-bij-diabetes-mellitus-type-2</a> (data dostępu: 29.08.2017 r.)

#### Pozostałe publikacje

<b>AWA OT.423.0.19.2023</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek $\geq 55$ lat dla mężczyzn, $\geq 60$ lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.0.19.2023. Data ukończenia: 19 października 2023 r. <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/105/AWA/OT.423.0.19.2023_Foxiga_BIP_REOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/105/AWA/OT.423.0.19.2023_Foxiga_BIP_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 22.10.2024 r.]
<b>AWA OT.4230.17.2021</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4230.17.2021. Data ukończenia: 29 września 2021 r. <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/113/AWA/113_OT.4230.17.2021_TRULICITY_AWA_29.09.2021_BIP_REOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/113/AWA/113_OT.4230.17.2021_TRULICITY_AWA_29.09.2021_BIP_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 22.10.2024 r.]
<b>ChPL Trulicity</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Trulicity. Data ostatniej aktualizacji: 30.09.2024 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 21.10.2024 r.]
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.

## 13. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego. Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, Warszawa, 2024 r.
- Zał. 2. Analiza kliniczna. Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, Warszawa, 2024 r.
- Zał. 3. Analiza kosztów–użyteczności. Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, Warszawa, 2024 r.
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet. Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, Warszawa, 2024 r.
- Zał. 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Trulicity (dulaglutyd) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie znak OT.423.0.9.2024.13.DR.