



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos  
vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių  
kompensavimo komisijai

Nr.  
I 2020-10-16 Nr. U0222608

**DĖL VAISTINIO PREPARATO DULAGLUTIDO (TRULICITY) GRUPAVIMO**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo UAB „Eli Lilly“ Lietuva (toliau – Pareiškėjas) 2020-10-15 d. raštą „Dėl vaistinio preparato dulaglutido (Trulicity)“, kuriame Pareiškėjas prašo:

- 1) Išgrupuoti preparatą Trulicity nuo kitų GLP-1 receptorių agonistų grupės vaistų sudarant atskirą GLP-1 vaistų grupę turinčią įrodymų kardiovaskulinių ligų prevencijai;
- 2) Tikslinti Trulicity skyrimo sąlygas į „<...> sergantiems antro tipo cukriniu diabetu, turintiems kardiovaskulinės ligos rizikos veiksnius, ar kai kardiovaskulinė liga yra diagnozuota <...>“

Tarnyba, vadovaudamasi Panašaus gydomojo poveikio vaistinių preparatų grupių ir jų ekvivalentinių dozių jų bazinei kainai apskaičiuoti nustatymo tvarkos aprašu, patvirtintu Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2018 m. liepos 2 d. įsakymu Nr. V-755 „Dėl Panašaus gydomojo poveikio vaistinių preparatų grupių ir jų ekvivalentinių dozių jų bazinei kainai apskaičiuoti nustatymo tvarkos aprašo patvirtinimo“ 5 punktu, primena, kad siekiant nustatyti, ar vaistiniai preparatai priskiriami tai pačiai panašaus gydomojo poveikio vaistinių preparatų grupei, Tarnyba vertina: registruotas preparatų indikacijas, vartojimo būdą, veikimo mechanizmą, veikimo trukmę, kompensavimo sąlygas ir gydymo schemas eiliškumą, preparatų gydomąjį poveikį bei jų skyrimą tos pačios amžiaus grupės asmenims. Detalus GLP-1 RA grupės vaistinių preparatų palyginimas pateikiamas Lentelėje Nr. 1.

Dulaglutido pranašumui kardiovaskulinių ligų prevencijai (angl. *superiority*) prieš kitus GLP-1 receptorių agonistų grupės vaistus Pareiškėjas pateikė klinikinio tyrimo REWIND (*Gerstein HC, et al. 2019*) publikaciją. Klinikinis tyrimas REWIND – tai multicentrinis, randomizuotas 1:1, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, atliktas 371 centre, 24 šalyse. Į tyrimą įtraukti pacientai, kurių amžius buvo  $\geq 50$  metų, sirgo 2 t. CD bei šiems pacientams anksčiau buvo nustatyti kardiovaskulinės ligos rizikos veiksniai arba anksčiau buvo diagnozuota kardiovaskulinės sistemos liga. Tyrimo metu dulaglutido grupės pacientams (n= 4949) buvo skiriamas preparatas 1 kartą per savaitę 1,5 mg poodine injekcija, placebo grupės pacientai tuo pačiu metu gavo placebo poodines injekcijas (n= 4952). Tyrimo tikslas buvo įrodyti, jog dulaglutidas yra pranašesnis (angl. *superior*) prieš placebo tolimesnių kardiovaskulinių ligų prevencijai. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinė ir susidėjo iš: nemirtino miokardo infarkto, nemirtino insulto bei mirties nuo kardiovaskulinių ligų (įskaitant ir nežinomus mirties atvejus).

Rezultatai: prieš į tyrimą įtrauktų pacientų charakteristikos buvo gana tolygios abiejose grupėse – pacientų amžiaus vidurkis abiejose grupėse buvo 66,2 metai, pacientų 2 t. CD trukmės vidurkis dulaglutido ir placebo grupėse buvo 10,6-10,7 metai. Kitų prieš tyrimą vartojamų antidiabetinių bei kardiologinių vaistų pasiskirstymas buvo gana tolygus abiejose grupėse. Tačiau didžioji dalis į tyrimą įtrauktų pacientų buvo su kardiovaskulinės rizikos veiksniais (68,5 proc.), o pacientų, kuriems anksčiau prieš tyrimą buvo dokumentuota kardiovaskulinė liga į tyrimą buvo įtraukta gerokai mažiau

(38,5 proc.). Kardiovaskulinė liga tyrime buvo apibrėžiama kaip buvęs miokardo infarktas, išeminis insultas, nestabili krūtinės angina su elektrokardiogramos pokyčiais, miokardo išemija atliekant radiologinius vaizdinius tyrimus ar atliekant *stress* testą, ar koronarinės, miego, ar periferinės arterijų revaskuliarizacija. Detali informacija pateikiama Pav. Nr. 1.

	Dulaglutide (n=4949)	Placebo (n=4952)
Age (years)	66.2 (6.5)	66.2 (6.5)
Sex		
Female	2306 (46.6%)	2283 (46.1%)
Male	2643 (53.4%)	2669 (53.9%)
Race		
White	3754 (75.9%)	3744 (75.6%)
Current tobacco use	694 (14.0%)	713 (14.4%)
Cardiovascular disease*	1560 (31.5%)	1554 (31.4%)
Cardiovascular event†	1028 (20.8%)	1007 (20.3%)
Hypertension	4605 (93.0%)	4619 (93.3%)
Previous heart failure	421 (8.5%)	432 (8.7%)
Diabetes		
Duration of diabetes (years)‡	10.5 (7.3); 9.5 (5.5-14.5)	10.6 (7.2); 9.5 (5.5-14.5)
Diabetic retinopathy	448 (9.1%)	443 (8.9%)
HbA <sub>1c</sub> (%)‡	7.3% (1.1); 7.2% (6.6-8.1)	7.4% (1.1); 7.2% (6.6-8.1)
eGFR <60 mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>	1081 (21.8%)	1118 (22.6%)
Albuminuria§	1707 (34.5%)	1760 (35.5%)
Antidiabetic medications		
Metformin	4022 (81.3%)	4015 (81.1%)
Sulfonylurea	2270 (45.9%)	2282 (46.1%)
Insulin	1189 (24.0%)	1174 (23.7%)
DPP-4 inhibitor	266 (5.4%)	298 (6.0%)
Thiazolidinedione	100 (2.0%)	68 (1.4%)
Other glucose-lowering drugs	14 (0.3%)	18 (0.4%)
Cardiovascular		
Body-mass index (kg/m <sup>2</sup> )	32.3 (5.7)	32.3 (5.8)
Systolic blood pressure (mm Hg)	137.1 (16.6)	137.3 (17.0)
Diastolic blood pressure (mm Hg)	78.4 (9.8)	78.5 (9.9)
Heart rate (beats per min)	71.4 (10.7)	71.6 (11.0)
Serum creatinine (µmol/L)	83.7 (27.4)	84.5 (27.3)
eGFR (mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	75.3 (61.6-91.8)	74.7 (61.2-90.6)
UACR (mg/mmol)	1.80 (0.70-6.60)	1.88 (0.70-7.38)
Cholesterol (mmol/L)	4.52 (1.16)	4.52 (1.16)
LDL cholesterol (mmol/L)	2.56 (0.98)	2.56 (0.98)
HDL cholesterol (mmol/L)	1.18 (0.33)	1.18 (0.36)
Triglycerides (mmol/L)	1.60 (1.15-2.20)	1.60 (1.20-2.25)
Cardiovascular medications		
ACE inhibitor or ARB	4009 (81.0%)	4059 (82.0%)
β blocker	2237 (45.2%)	2274 (45.9%)
Other blood pressure drug	2767 (55.9%)	2833 (57.2%)
Statin	3279 (66.3%)	3268 (66.0%)
Fibrate	452 (9.1%)	446 (9.0%)
Antiplatelet	2662 (53.8%)	2680 (54.1%)

Data are mean (SD), n (%), or median (IQR), unless otherwise stated. HbA<sub>1c</sub>=glycated haemoglobin A<sub>1c</sub>; eGFR=estimated glomerular filtration rate; DPP-4= dipeptidyl peptidase-4; UACR= urinary albumin-to-creatinine ratio. ACE=angiotensin-converting enzyme; ARB=angiotensin-receptor blocker. \*Myocardial infarction, ischaemic stroke, unstable angina with electrocardiogram changes, myocardial ischaemia on imaging or stress test, or coronary, carotid, or peripheral revascularisation. †Myocardial infarction or ischaemic stroke. ‡Data are mean (SD); median (IQR). §UACR 3-39 mg/mmol or more.

Pav. Nr. 1. Pacientų prieš REWIND tyrimą pradinės charakteristikos

Pacientų tyrime stebėjimo trukmės mediana buvo 6,4 metai. Nustatyta, jog šiuo laikotarpiu

594 (12,0 proc.) dulaglutido grupės pacientams užregistruota pagrindinė vertinamoji baigtis, placebo grupėje tokių pacientų buvo 663 (13,4 proc.), RS 0,88 (95 proc. PI 0,79–0,99);  $p = 0,026$ ).

Atskirai vertinant sudėtinės vertinamosios baigties komponentus, šie statistiškai reikšmingai skyrėsi tik nemirtino išeminio insulto grupėje, kur stebėti geresni rezultatai dulaglutido grupėje lyginant su placebo: 0,76 (95 proc. PI 0,61–0,95;  $p = 0,017$ ). Pav.Nr.2.

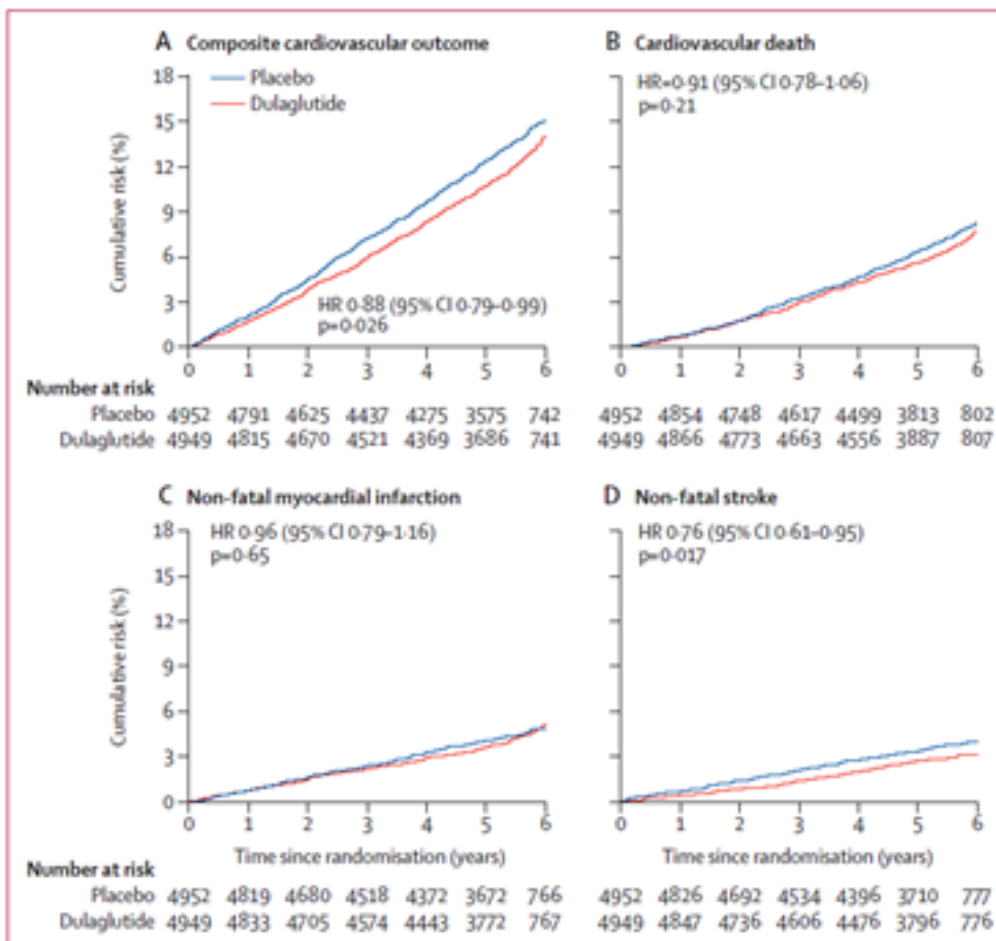
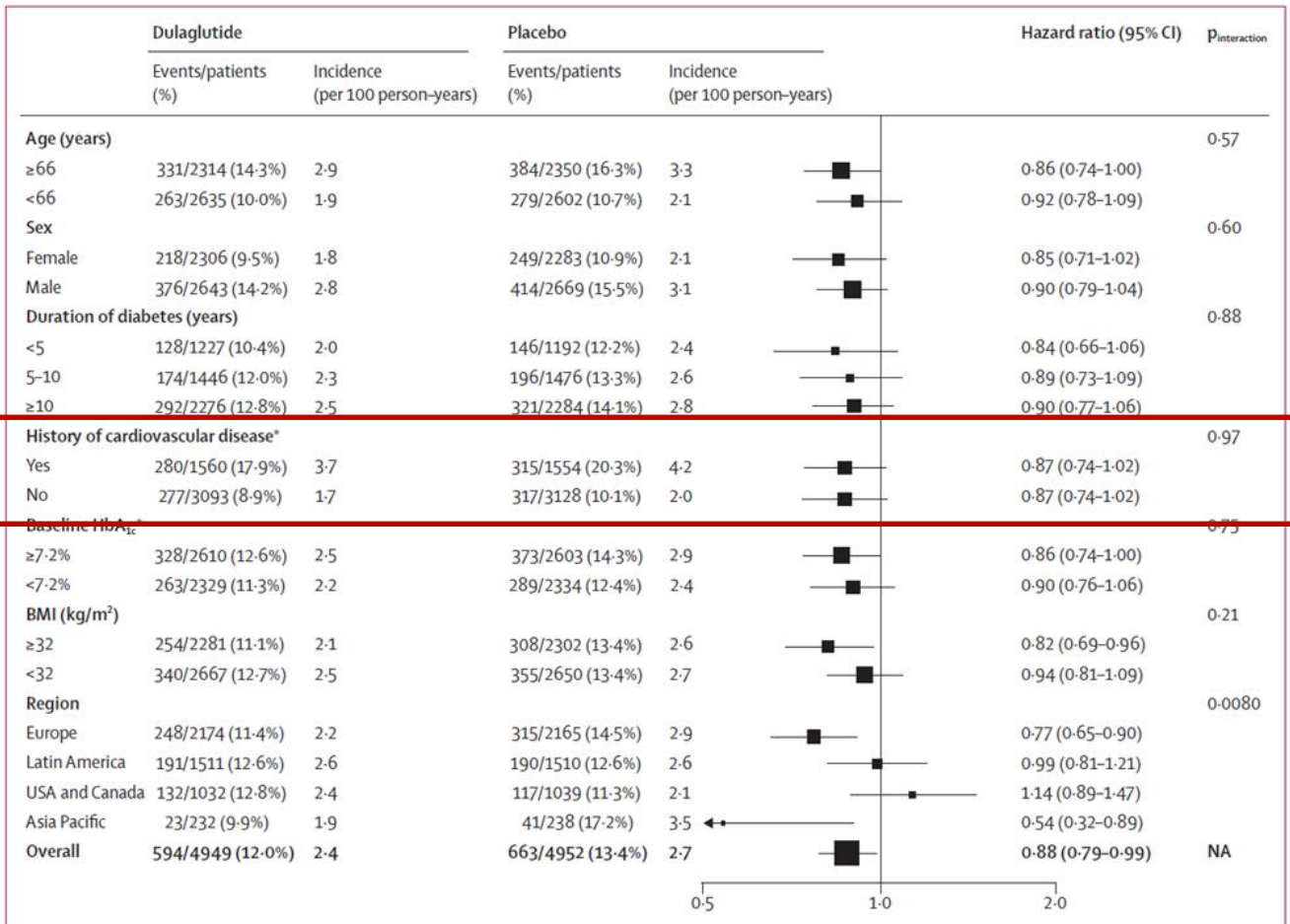


Figure 2: Cumulative incidence of cardiovascular outcomes  
 HR=hazard ratio, HbA<sub>1c</sub>=glycated haemoglobin A<sub>1c</sub>.

Pav. Nr. 2. Pagrindinės vertinamosios baigties rezultatai REWIND tyrime

Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp dulaglutido ir placebo nebuvo stebėta pacientų, kuriems anksčiau buvo diagnozuota kardiovaskulinė liga bei tiems pacientams, kuriems anksčiau kardiovaskulinės ligos nebuvo nustatyta, pogrupiuose: PI kerta vieneta *forrest-plot* grafike: RS 0,87 (95 proc. PI 0,74–1,02), bei RS 0,87 (95 proc. PI 0,74–1,02);  $p=0,97$ . Pav. Nr. 3



Pav. Nr. 3. Pacientų pogrupių rezultatai REWIND tyrime

Taip pat pateikiami apibendrinti pagrindinės ir antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai. Pav. Nr.4

	Dulaglutide (n=4949)		Placebo (n=4952)		Hazard ratio (95% CI)	p value
	Number of patients (%)	Incidence rate (number of events per 100 person-years)	Number of patients (%)	Incidence rate (number of events per 100 person-years)		
Primary composite outcome	594 (12.0%)	2.35	663 (13.4%)	2.66	0.88 (0.79-0.99)*	0.026
Myocardial infarction	223 (4.5%)	0.87	231 (4.7%)	0.91	0.96 (0.79-1.15)	0.63
Non-fatal myocardial infarction	205 (4.1%)	0.80	212 (4.3%)	0.84	0.96 (0.79-1.16)	0.65
Fatal myocardial infarction	26 (0.5%)	0.10	20 (0.4%)	0.08	1.29 (0.72-2.30)	0.40
Stroke	158 (3.2%)	0.61	205 (4.1%)	0.81	0.76 (0.62-0.94)	0.010
Non-fatal stroke	135 (2.7%)	0.52	175 (3.5%)	0.69	0.76 (0.61-0.95)	0.017
Fatal stroke	26 (0.5%)	0.10	33 (0.7%)	0.13	0.78 (0.47-1.30)	0.34
Cardiovascular death†	317 (6.4%)	1.22	346 (7.0%)	1.34	0.91 (0.78-1.06)	0.21
Non-cardiovascular death	219 (4.4%)	0.84	246 (5.0%)	0.95	0.88 (0.73-1.06)	0.18
All-cause death	536 (10.8%)	2.06	592 (12.0%)	2.29	0.90 (0.80-1.01)	0.067
Hospital admission for heart failure or urgent visit	213 (4.3%)	0.83	226 (4.6%)	0.89	0.93 (0.77-1.12)	0.46
Hospital admission for unstable angina	88 (1.8%)	0.34	77 (1.6%)	0.30	1.14 (0.84-1.54)	0.41
Composite microvascular outcome (eye or renal outcome)	910 (18.4%)	3.76	1019 (20.6%)	4.31	0.87 (0.79-0.95)	0.0020
Eye outcome‡	95 (1.9%)	0.37	76 (1.5%)	0.30	1.24 (0.92-1.68)	0.16
Renal outcome§	848 (17.1%)	3.47	970 (19.6%)	4.07	0.85 (0.77-0.93)	0.0004

All hazard ratios (HRs) were estimated with Cox proportional hazards models and p values are two-sided. \*After accounting for  $\alpha=0.009$  spent on the primary outcome for the interim analysis, the  $\alpha$  for the final analysis is 0.0467, and the HR is 0.88 (95% CI 0.79-0.99). †Includes deaths of unknown cause. ‡Photocoagulation, anti-vascular endothelial growth factor therapy, or vitrectomy. §New macroalbuminuria, a sustained decline in estimated glomerular filtration rate of 30% or more from baseline, or chronic renal replacement therapy.

Table 2: Primary and secondary outcomes

Išvada: atsižvelgiant į turimus duomenis (žr. Lentelė Nr. 1), preparatų registruotos indikacijos, vartojimo būdas, veikimo mechanizmas, gydomasis poveikis ir kompensavimo sąlygos iš esmės nesiskiria.

Tarptautinėse gydymo gairėse (ADA/EASD 2020 rekomendacijos) nurodoma, jog vienintelis dulaglutidas gali turėti pranašumą kardiovaskulinių reiškinių prevencijai prieš kitus į gliukagoną panašaus peptido-1 receptorių agonistus (toliau – GLP-1 RA), tačiau tik atskiruose pacientų pogrupiuose (pacientai, kuriems anksčiau nustatyta kardiovaskulinė liga ir pacientai, kurie anksčiau kardiovaskulinėmis ligomis nesirgo): „, angl. *There was no difference in the MACE effect in the subpopulations with and without a history of CVD, although the treatment effect of dulaglutide did not reach statistical significance when the groups were considered separately*“. Visgi, šiuo metu turimi įrodymai yra gana riboti, teigti, kad dulaglutidas pranašesnis prieš kitus GLP-1 RA užtikrintai negalima, kadangi kiti šios grupės vaistai nebuvo tirti tokio pat dizaino klinikiniuose tyrimuose, todėl juos palyginti šiuo metu būtų sudėtinga. Todėl atsižvelgiant į šiuo metu turimų duomenų neapibrėžtumus, panašias kliniškes išėitis, gairių rekomendacijas, Lentelėje Nr. 1 nurodyti GLP-1 RA grupės vaistiniai preparatai lieka priskirti panašaus gydomojo poveikio vaistinių preparatų grupei.

PRIDEDAMA: Lentelė Nr. 1. GLP-1RA grupės vaistinių preparatų charakteristikos, 2 lapai

Viršininkas

Gytis Andrulionis



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

Lentelė Nr. 1. GLP-1RA grupės vaistinių preparatų charakteristikos

	<b>Liraglutidas (Victoza)***</b>	<b>Eksenatidas (Bydureon)</b>	<b>Dulaglutidas (Trulicity)</b>	<b>Semagliutidas (Ozempic)</b>	<b>Liksizenatidas (Lyxumia)</b>
<b>Registruota indikacija*</b>	2 t. CD	2 t. CD	2 t. CD	2 t. CD	2 t. CD
<b>Vartojimo būdas</b>	Leidžiamas po oda	Leidžiamas po oda	Leidžiamas po oda	Leidžiamas po oda	Leidžiamas po oda
<b>Veikimo mechanizmas</b>	GLP-1 analogas	GLP-1 analogas	GLP-1 analogas	Veikia kaip GLP-1 receptorių agonistas	GLP-1 receptorių agonistas
<b>Veikimo trukmė</b>	t½ 13 valandų, dozuojamas kartą per parą.	t½ 1 sav., dozuojamas kartą per sav.	t½ 1 sav., dozuojamas kartą per sav.	t½ yra maždaug 1 sav., dozuojamas kartą per sav..	t½ maždaug 3 val., dozuojamas kartą per parą.
<b>Gydomas poveikis</b>	Iš esmės nesiskiria				
<b>Kompensavimo sąlygos**</b>	<p>GLP-1 agonistai skiriami tik tiems pacientams, kurių kūno masės indeksas (toliau – KMI) <math>\geq 32 \text{ kg/m}^2</math> ir HbA1c yra 7,5 proc. arba daugiau, kaip trečias arba kaip antras vaistas CD gydyti, jei metforminas netoleruojamas ar yra jo vartojimo kontraindikacijų.</p> <p>Po 6 mėn. gydymas šiuo vaistu tęsiamas tiems pacientams, kurių HbA1c ir kūno masės rodikliai pagerėjo, t. y. HbA1c sumažėjo <math>\geq 1</math> proc., palyginti su buvusiu gydymo pradžioje rodikliu, arba tapo <math>&lt; 7,0</math> proc., ir kūno masė sumažėjo daugiau kaip 3 proc., palyginti su kūno mase, kuri buvo prieš pradėdant gydymą šiuo vaistu. GLP-1 agonistai neskiriami kartu su insulino preparatais, TZD ir DPP-4.</p>			<p>Skiriamas antrojo tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams gydyti kartu su geriamaisiais gliukozės kieki kraujyje mažinančiais vaistinėmis preparatais, jei vartojant šių vaistinių preparatų ir laikantis dietos bei fizinio krūvio reikalavimų, reikiamos gliukozės kiekio kraujyje kontrolės nepasiekama ir kurių kūno masės indeksas <math>\geq 32 \text{ kg/m}^2</math> ir HbA1c yra 7,5 proc. arba daugiau, kaip trečias arba kaip antras vaistas CD gydyti, jei metforminas netoleruojamas ar yra jo vartojimo kontraindikacijų.</p>	
<b>Amžiaus grupė, kuriai gali būti skiriami vaistiniai preparatai</b>	Suaugusiems, paaugliams ir 10-ies metų bei vyresniems vaikams	> 18 m.	>18 m.	>18 m.	>18 m.
<b>Gydymo schemos eiliškumas pagal tarptautinę gydymo</b>	ADA/EASD 2020 rekomendacijos (1)				

<b>gairėse nurodytas šių vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijas (1)</b>	<p>Šiuo metu pagal turimus klinikinių tyrimų duomenis, manoma, jog iš visos GLP-1 RA grupės, dulaglutidas turi daugiausiai įrodymų pirminei kardiovaskulinių ligų prevencijai, kitiems GLP-1 RA grupės atstovams šių įrodymų trūksta. Tačiau atskiruose pacientų pogrupiuose (su anksčiau nustatyta kardiovaskuline liga arba be anksčiau nustatytų kardiovaskulinių ligų), dulaglutido poveikis pagrindiniams kardiologiniams įvykiams (angl. <i>major adverse cardiac events</i> – MACE) statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Todėl gairėse minima, jog šis vaistinis preparatas galėtų būti apsvarstytas skiriant pacientams, kuriems yra kardiovaskulinių ligų rizikos veiksnių. Pacientams, kuriems anksčiau buvo nustatyta kardiovaskulinė liga, dulaglutido poveikis tolimesnei kardiovaskulinių ligų prevencijai šiuo metu nėra aiškiai įrodytas. Gairėse nurodoma, jog pacientams su didele kardiovaskuline rizika vaistiniai preparatai gydyti 2 tipo CD turėtų būti parenkami individualiai (ar GLP-1 RA, ar SGLT2 inhibitoriai) priklausomai nuo HbA1c siektino dydžio.</p>
-------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

\* pilki langeliai žymi indikacijas, kurioms GLP-1 RA yra kompensuojami

\*\* remiantis LR Sveikatos apsaugos ministro 2012 m. vasario 28 d. Nr. V-159 įsakymu „Dėl cukrinio diabeto ambulatorinio gydymo kompensuojamaisiais vaistais tvarkos aprašo“ 2 t. CD – antro tipo cukrinis diabetas, t<sup>1/2</sup> - pusinės eliminacijos laikas

\*\*\*Liraglutidas (Victoza) gali būti skiriamas 10-ies metų bei vyresniems vaikams, tačiau šiai indikacijai vaistas nėra kompensuojamas, todėl grupavimui šis skirtumas šiuo metu neturi įtakos.

1. Buse, John B., et al. "2019 update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)." *Diabetes Care* 43.2 (2020): 487-493.