



PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA
VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2017-01-16 Nr. 1118/2R-132
I 2016-09-26 Nr. (1.210.3-
25)10-7952

**DĖL VAISTINIO PREPARATO TRULICITY (DULAGLIUTIDAS) TERAPINĖS
VVERTĖS**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) gavo UAB Eli Lilly Lietuva 2016-09-15 raštą Nr. SAM-S16-021 dėl vaistinio preparato Trulicity pirminio vertinimo išvados bei papildomos medžiagos terapinei naudai nustatyti.

Tarnyba primena vaistinio preparato Trulicity patvirtintas indikacijas:

Trulicity skirtas vartoti 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiems gliukozės koncentracijos kraujyje reguliavimui pagerinti.

Monoterapija

Kai vien dieta ir fiziniu krūviu nepavyksta tinkamai sureguliuoti gliukozės koncentracijos kraujyje pacientams, nusprendus, kad jiems netinka gydymas metforminu dėl netoleravimo arba kontraindikacijų.

Papildomas gydymas

Kartu su kitais gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančiais vaistinėmis preparatais, įskaitant insuliną, kai šie vaistiniai preparatai kartu su dieta ir fiziniu krūviu neužtikrina tinkamo gliukozės koncentracijos kraujyje reguliavimo.

Pareiškėjas siūlo Trulicity kompensuoti 2 tipo cukriniam diabetui (TLK-10 AM kodas: E11) gydyti taikant apribojimus: Dulaglutidas skiriamas tik tiems pacientams, kurių kūno masės indeksas (toliau – KMI) 32 kg/m^2 ir HbA_{1c} yra 7,5 proc. arba daugiau, kaip trečias arba kaip antras vaistas cukriniam diabetui gydyti, jei metforminas netoleruojamas ar yra jo vartojimo kontraindikacijų. Po 6 mėn. gydymas šiuo vaistu tęsiamas tiems pacientams, kurių HbA_{1c} ir kūno masės rodikliai pagerėjo, t. y. HbA_{1c} sumažėjo 1 proc., palyginti su buvusiu gydymo pradžioje rodikliu, arba tapo $<7,0$ proc., ir kūno masė sumažėjo daugiau kaip 3 proc., palyginti su kūno mase, kuri buvo prieš pradėdant gydymą šiuo vaistu. Dulaglutido neskiriama kartu su insulino preparatais, tiazolidindionais ir dipeptidilpeptidazės 4 inhibitoriais.

Įvertinus pateiktus klinikinius tyrimus AWARD-1 ir AWARD-5, pirminio įvertinimo išvada – terapinė nauda 6 balai – dulaglutidas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda.

Pareiškėjas nesutiko su pirmine išvada dėl terapinės naudos ir pateikė papildomos medžiagos:

1. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of Dulaglutide added onto Pioglitazone and Metformin versus Exenatide in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-1). *Diabetes Care* 2014;37:2159–2167.
2. Hawkins N et al. Assessing consistency in a network meta-analysis to compare once weekly dulaglutide versus other GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes. Abstract PDB19 value in health 17 (2014).
3. Trulicity (dilaglutidas) preparato charakteristikų santrauka (ištraukos).
4. Padhiar a Et al. A network meta-analysis to compare once weekly dulaglutide versus other GLP-1 receptor agonists in pateints with tyoe 2 diabetes. Presented at: European association for the study diabetes 50th EASD Annual Meeting, 15-19 September, Vienna, Austria, 920-P.
5. Zaccardi F et al. Benefits and harm of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment. A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016; 164: 102-113.
6. Giorgino F 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; 38: 2241-2249.
7. Blonde L et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomized, open-label, phase 3. non-inferiority study. *Lancet* 2015; 385: 2057-66.
8. Pozzilli P et al. Improved glycemic control and weight loss with once weekly dulaglutide versus placebo, both added to titrated daily insulin glargine in type 2 diabetes patients (AWARD-9). Pranešimo tezės.
9. Lin Zhang et al. Efficacy and safety of dulaglutide in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis and systematic review. *Scientific Reports* (6:18904) DOI: 10.1038/srep18904
10. Matfin G et al. Safe and effective use of the once weekly dulaglutide single dose pen in injection-naïve patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9: 1071-1079.
11. Lando LF et al. Higher adherence and persistence observed in patients with type 2 diabetes treated with dulaglutide compared to exenatide once weekly or liraglutide. Pranešimo tezės.
12. Amblee A. Mode of administration of dulaglutide: implications for treatment adherence. *Patient preference and adherence* 2016; 10: 975-982.
13. Yu L (elli Lilly). Patient-reported outcome results in patients with type 2 diabetes treated with once-weecly dilaglutide: data from AWARD phase III clinical trial programme. *Diabetes Obes Metabol* 2015; 18:419-424.

Tarnyba įvertino pateiktą papildomą medžiagą ir informuoja, kad šie šaltiniai nebuvo vertinti: 2, 4, 8 ir 11 šaltiniai nurodo pranešimų tezes, kur informacija yra labai ribota ir nerecenzuota, 3 šaltinis – preparato charakteristikų santrauka, 12 ir 13 šaltinis nevertina vaisto efektyvumo ar saugumo, 5 ir 9 šaltinis aprašo sisteminę apžvalgą ir tinklinę meta-analizę, kur rezultatai paremti modeliavimu, o išvadas reikia vertinti atsargiai.

Tarnyba informuoja, kad vaisto efektyvumas ir saugumas buvo vertintas AWARD tyrimų metu. Toliau pateikiami šių tyrimų rezultatai.

AWARD-1 nustatė, kad 1,5 mg ir 0,75 mg dulaglutido kartą per savaitę (pridedant prie metformino ir pioglitazono) buvo pranašesnis už placebo ir už du kartus per dieną vartojamą eksenatidą vertinant HbA1c pokytį nuo pradinio lygmens (vidutiniškai 65 mmol/mol [8,1%], $p < 0,001$ abiem atvejais). 26 savaitę HbA1c sumažėjo 16,5 mmol/mol (1,51%) dilaglutido 1,5 mg grupėje, 14,2 mmol/mol (1,3%) dilaglutido 0,75 mg grupėje, 10,8 mmol/mol (0,99%) eksenatido grupėje ir 5 mmol/mol (0,46%) placebo grupėje.

AWARD-2 tyrimo metu metforminą ir glimepiriną vartojantiems pacientams buvo skirta 1,5 mg ar 0,75 mg kartą per savaitę, ar insulino glargino. Nustatyta, kad 0,75 mg dilaglutidas buvo statistiškai patikimai neprastesnis negu insulinas glarginas, vertinant HbA1c sumažėjimą

(mažiausias kvadratų vidurkių skirtumas – [-0,13; -0,29 iki 0,02], $p < 0,001$), o 1,5 mg dilaglutido buvo statistiškai patikimai pranašesnis (mažiausias kvadratų vidurkių skirtumas – [-0,45; -0,6 iki -0,29], $p < 0,001$). Dilaglutido vartojantys pacientai per 52 savaites neteko daugiau svorio negu insulino glargino grupėje, atitinkamai lyginant su 0,75 mg grupe – 95% PI 2,17-3,36, $p < 0,001$, ir su 1,5 mg grupe – 95% PI 2,71-3,90, $p < 0,001$. Keturi 0,75 mg dilaglutido grupės pacientai patyrė diabetinę retinopatiją, du insulino glargino grupės pacientai – diabetinę nefropatiją.

AWARD-4 tyrimo metu 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kurių liga nepakankamai kontroliuojama įprastiniu gydymu insulino gavo arba 1,5 mg dilaglutido, arba 0,75 mg dilaglutido, arba insulino glargino. Po 26 savaičių HbA1c labiau sumažėjo 1,5 mg dilaglutido ir 0,75 mg dilaglutido grupėse negu insulino glargino grupėje (koreguotas vidurkių skirtumas lyginant su glarginu 1,5 mg dilaglutido grupėje buvo -0,22%; 95% PI -0,38 iki -0,07, $p = 0,005$, o 0,75 mg grupėje buvo -0,17%; 95% PI -0,33 iki -0,02, $p = 0,015$).

AWARD-5 nustatė, kad gydymas 1,5 mg ir 0,75 mg dilaglutido kartą per savaitę buvo pranašesnis negu gydymas 100 mg sitagliptino per dieną (pridedant papildomai prie vartojamo metformino 1500 mg ar daugiau per dieną) vertinant HbA1c pokytį (vidutiniškai 65,0 mmol/mol [8,1%], $p < 0,001$ abiem atvejais). Po 52 savaičių HbA1c sumažėjimas buvo 1,1% 1,5 mg dilaglutido grupėje, 0,87% 0,75 mg dilaglutido grupėje ir 0,39% sitagliptino grupėje. Daugiau pacientų, vartojusių 1,5 mg dilaglutido, patyrė gydymo reikalaujančią diabetinę nefropatiją negu kitų grupių pacientai; daugiau pacientų, vartojusių 0,75 mg dilaglutido, patyrė su diabetine neuropatija negu kitų grupių pacientai. Keturi pacientai patyrė nemirtiną insultą ar TAI, trys 0,75 mg dilaglutido grupėje, vienas 1,5 mg dilaglutido grupėje.

AWARD-6 nustatė, kad 1,5 mg dilaglutido kartą per savaitę buvo neprastesnis negu 1,8 mg liraglutido kartą per dieną (abu papildomai vartoti su metforminu 1500 mg ar daugiau per parą) vertinant HbA1c pokytį (1,42% dilaglutido grupėje ir 1,36% liraglutido grupėje, $p < 0,0001$ for non-inferiority).

Apibendrinant galima pasakyti, kad tyrimai rodo, kad dilaglutidas pridėtas prie metformino (antros eilės vaistas) yra statistiškai patikimai pranašesnis už sitagliptiną (AWARD 5) ir neprastesnis už liraglutidą (AWARD 6) vertinant HbA1c pokytį. Vartojant dilaglutidą kaip trečiojo pasirinkimo vaistą, pridedant prie metformino ir glimepirino, jis buvo pranašesnis negu insulinas glarginas vertinant HbA1c pokytį (AWARD 2) ir, pridedant prie metformino ir pioglitazono, už du kartus per dieną vartojamą eksenatidą (AWARD 1).

Jokių tyrimų įrodančių dilaglutido poveikį mikrovaskulinėms ar makrovaskulinėms cukrinio diabeto komplikacijoms nepateikta.

Tarnyba, įvertinusi visą prieinamą informaciją, informuoja, kad dilaglutidas, vartojamas kaip antro ar trečio pasirinkimo vaistas, suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su panašia terapine nauda, kaip jau kompensuojamieji vaistai. HbA1c sumažėjimas yra netiesioginis efektyvumo rodiklis. Duomenų apie mikrovaskulinių ir makrovaskulinių komplikacijų sumažėjimą lyginant su kitais vaistais nuo diabeto nepateikta, todėl negalima teigti, kad dilaglutidas yra pranašesnis už kitus antidiabetinius vaistus. Dilaglutido terapinė nauda išlieka nepakitusi – 6 balai, terapinė vertė – 9 balai.

Viršininkas



Gintautas Barcus