

D. Prodnarova
2016-03-16



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

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

2016-03-16 Nr. (118)AR-4

I

Nr.

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

TRULICITY (dulaglutidas), injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje, 1,5 mg/0,5 ml.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Trulicity skirtas vartoti 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiesiems 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 vaistiniais preparatais, įskaitant insuliną, kai šie vaistiniai preparatai kartu su dieta ir fiziniu krūviu neužtikrina tinkamo gliukozės koncentracijos kraujyje reguliavimo.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

2 tipo cukrinis diabetas (E11).

1.4. Siūdomi apribojimai

Dulaglutidum 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. Dulaglutidum neskiriamas kartu su insulino preparatais, tiazolidindionais ir dipeptidilpeptidazės 4 inhibitoriais.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Farmakoterapinė grupė: kiti gliukozės koncentraciją kraujyje mažinantys vaistiniai preparatai, išskyrus insuliną, ATC kodas – A10BX14

Veikimo mechanizmas

Dulaglutidas yra ilgai veikiantis į gliukagoną panašaus peptido 1 (GLP-1) receptorių agonistas. Molekulę sudaro 2 identiškos disulfidu sujungtos grandinės, kiekviena iš jų turi modifikuotą GLP-1 analogo seką, kovalentiniu būdu prijungtą maža peptidine jungtimi prie modifikuoto žmogaus imunoglobulino G4 (IgG4) sunkiosios grandinės fragmento (Fc). Dulaglutido GLP-1 analogo dalis maždaug 90% homologiška natūraliam žmogaus GLP-1 (7-37). Natūralaus GLP-1 pusinis periodas trunka 1,5-2 minutes, nes jis suyra veikiant DPP-4 ir yra pašalinamas per inkstus. Kitaip nei natūralus GLP-1, dulaglutidas yra atsparus ardomajam DPP-4 poveikiui ir yra didesnis, todėl yra lėčiau absorbuojamas ir mažiau jo pašalinama per inkstus. Dėl tokių struktūrinių savybių vaistinis preparatas yra tirpus ir turi ilgesnį pusinį periodą, kuris trunka 4,7 paros, todėl vaistinį preparatą tinka suleisti vieną kartą per savaitę po oda. Be to, dulaglutido molekulė yra sukurta taip, kad negalėtų pasireikšti nuo Fc γ receptoriaus priklausomas imuninis atsakas ir būtų mažesnė jos imunogeninis potencialas. Dulaglutidas gliukozės koncentraciją mažina keliais būdais. Padidėjus gliukozės koncentracijai kraujyje, dulaglutidas didina cAMP, kuris skatina insulino išsiskyrimą, kiekį kasos beta ląstelėse. Dulaglutidas slopina gliukagono sekreciją, kuri II tipo diabetu sergantiems pacientams būna neproporcingai padidėjusi. Sumažėjusi gliukagono koncentracija skatina gliukozės produkcijos kepenyse mažėjimą. Be to, dulaglutidas lėtina skrandžio išsituštinimą.

Dozavimas

Monoterapija: rekomenduojama dozė yra 0,75 mg vieną kartą per savaitę.

Papildomas gydymas: rekomenduojama dozė yra 1,5 mg vieną kartą per savaitę.

2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 □
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 ■
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 □
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 □
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogenezinei gydyti	5 □

2.3. Dulaglutidas yra GLP-1 receptorių agonistas, skirtas II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų gliukozės koncentracijos kraujyje reguliavimui pagerinti. Šiuo metu kompensuojamųjų vaistų sąrašą įrašyti šie GLP-1 receptorių agonistai: eksenatidas ir liksisenatidas. Todėl dulaglutidas yra nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo).

3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

1. AWARD-5 (2014). Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, et al. Efficacy and safety of Dulaglutide versus Sitagliptin after 52 weeks in type 2 Diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care* 2014;37:2149–2158.

2. AWARD-1 (2014). 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.

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma	
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas			
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
1. AWARD-5	1			1			1	3
2. AWARD-1	1			Nenurodyta		1		2

* Atitinkantis tikslus tyrimo kriterijus.
** Nėra atitinkantis tyrimo kriterijus.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

- AWARD-5

Tai randomizuotas, dvigubai aklas klinikinis tyrimas, lyginantis dulaglutido ir sitagliptino efektyvumą ir saugumą, gydant pacientus sergančius II tipo cukriniu diabetu, kuriems prieš tai taikyta didžiausių dozių metformino terapija buvo nepakankamai efektyvi. Tyrimo tikslas buvo įrodyti, kad gydymas 1,5 mg dulaglutido yra ne prastesnis nei sitagliptino ir, įrodžius ne prastesnį dulaglutido efektyvumą, patikrinti ar dulaglutidas yra pranašesnis už sitagliptiną. Tyrime dalyvavo 18-75 m. amžiaus pacientai, ne trumpiau nei 6 mėn. sergantys II tipo cukriniu diabetu, kurių HbA_{1C} koncentracija kraujyje 8-9,5%, sportuojantys ir besilaikantys dietos arba vartojantys kelis geriamuosius antidiabetinius vaistus (metforminą ir kitą geriamąjį antidiabetinį preparatą), kurių KMI buvo 25-40 kg/m² ir kūno svoris per pastaruosius 3 mėn. buvo stabilus. Pacientai, paskutinius 6 mėn. vartoję GLP-1 agonistų ar ilgai gydyti insulinu, į tyrimą nebuvo įtraukiami.

Tyrimo pradžioje visiems įtrauktiems pacientams taikytas 11 sav. trukmės įvadinis periodas, kurio metu jie buvo gydomi tik metforminu, kitų antidiabetinių vaistinių preparatų vartojimas buvo nutrauktas. Vėliau pacientai santykiu 2:2:2:1 buvo randomizuoti į 4 grupes: D1,5 - dulaglutido 1,5 mg (n=304), D0,75 - dulaglutido 0,75 mg (n=302), S - sitagliptino (n=315) ir P - placebo (n=177). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo vidutinis HbA_{1C} koncentracijos kraujyje pokytis po 52 sav. gydymo. Antrinės vertinamosios baigtys buvo HbA_{1C} koncentracijos kraujyje pokytis po 26 sav.; pacientų, pasiekusių HbA_{1C} 6,5-7% koncentraciją kraujyje dalis. HbA_{1C} koncentracijos kraujyje pokytis po 52 sav. D1,5, D0,75 ir S grupėse atitinkamai buvo: -1,1±0,06%, -0,87±0,06% ir -0,39±0,06%. Abiejose dulaglutido grupėse HbA_{1C} koncentracijos pokytis buvo statistiškai reikšmingai didesnis negu sitagliptino grupėje (p<0,001). HbA_{1C} koncentracijos kraujyje pokytis po 26 sav. D1,5, D0,75, S ir P grupėse atitinkamai buvo -1,22±0,05%, -1,01±0,06%, -0,61±0,05% ir 0,03±0,07%. Palyginus su placebo grupe, po 26 sav. dulaglutido ir sitagliptino grupėse stebėtas statistiškai reikšmingai didesnis HbA_{1C} koncentracijos kraujyje sumažėjimas (p<0,001). Taip pat HbA_{1C} koncentracijos sumažėjimas po 26 sav. abiejose dulaglutido grupėse buvo statistiškai reikšmingai didesnis palyginus su sitagliptino grupe (p<0,001). Po 52 sav. pacientų, pasiekusių <7% HbA_{1C} koncentraciją kraujyje buvo statistiškai reikšmingai daugiau dulaglutido 1,5 mg ir 0,75 mg grupėse palyginus su sitagliptinu, atitinkamai 58% ir 49% vs 33% (p<0,001). Po 52 sav. dulaglutido 1,5 mg ir 0,75 mg grupės pacientų kūno masė sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau nei sitagliptino grupės pacientų, atitinkamai: -3,03±0,22 kg, -2,6±0,23 kg vs -1,53±0,22 kg. Tyrimo metu įrodyta, kad dulaglutidas yra pranašesnis už sitagliptiną mažinant HbA_{1C} koncentraciją kraujyje.

- AWARD-1

Tai randomizuotas 52 sav. trukmės lygiagrečių grupių placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, lyginantis GLP-1 receptoriaus agonisto dulaglutido poveikį su eksenatidu ir placebo, skiriant pacientams, sergantiems II tipo cukriniu diabetu, kuriems didžiausios leistinos metformino ir pioglitazono dozės nesuteikia pakankamos ligos kontrolės. Tyrimo tikslas buvo įrodyti didesnę 1,5 mg dulaglutido 1k./sav. dozės efektyvumą lyginant su placebo ir ne prastesnį poveikį nei eksenatido po 26 sav. pacientams sergantiems II tipo cukriniu diabetu ir vartojantiems didžiausias metformino ir pioglitazono dozes. Tyrime dalyvavo vyresni nei 18 m. pacientai, kurių KMI buvo 23-45 kg/m², HbA_{1C} koncentracija kraujyje buvo 7-11% ir kurie vartojo geriamąjį vaistinį preparatą cukriniam diabetui gydyti arba kurių HbA_{1C} koncentraciją kraujyje buvo 7-10% ir kurie vartojo geriamųjų antidiabetinių vaistinių preparatų derinį. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurie buvo ilgai gydyti insulinu ar GLP-1 receptorių agonistais. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo HbA_{1C} koncentracijos kraujyje pokytis po 26 sav. Antrinės vertinamosios baigtys buvo HbA_{1C} koncentracijos pokytis po 52 sav.; pacientų, kurių kraujyje HbA_{1C} koncentracija <7% ar ≤ 6,5%, dalis; gliukozės koncentracijos pokytis kraujyje nevalgius, kūno masės pokytis po 26 sav. įvadinio etapo, trukusio 12 sav., metu pacientams buvo nutrauktas kitų geriamųjų antidiabetinių vaistų vartojimas, išskyrus metforminą ir pioglitazoną, ir šių vaistų dozės buvo sureguliuotos iki didžiausių

leistinų (metformino iki 1,5-3 g/d. ir pioglitazono iki 30-45 mg/d.) dozių. Pacientai santykiu 2:2:2:1 randomizuoti į 4 grupes: D1,5 – 1,5 mg dulaglutido (n=279), D0,75 – 0,75 mg dulaglutido (n=280), E – eksenatido (n=276) arba P – placebo (n=141). Po 26 sav. vidutinis HbA_{1c} koncentracijos pokytis kraujyje D1,5, D0,75, E ir P grupėse atitinkamai buvo: $-1,51 \pm 0,06\%$; $-1,3 \pm 0,06\%$; $-0,99 \pm 0,06\%$; $-0,46 \pm 0,08\%$. Dulaglutido 1,5 mg ir 0,75 mg dozės buvo statistiškai patikimai efektyvesnės nei placebo ($p < 0,001$). Taip pat abi dulaglutido 1,5 mg ir 0,75 mg dozės buvo statistiškai patikimai efektyvesnės nei eksenatido ($p < 0,001$). Po 52 sav. HbA_{1c} koncentracijos kraujyje pokytis, D1,5, D0,75, ir E grupėse atitinkamai buvo: $-1,36 \pm 0,08\%$; $-1,07 \pm 0,08\%$; $-0,8 \pm 0,08\%$. Abiejose dulaglutido dozių grupėse šis pokytis buvo statistiškai patikimai didesnis nei eksenatido ($p < 0,001$). Po 26 sav. dulaglutido 1,5 mg ir 0,75 mg grupėse buvo statistiškai patikimai daugiau pacientų, kurių HbA_{1c} koncentracija kraujyje buvo $< 7\%$ lyginant su eksenatido ir placebo grupėmis ($p < 0,001$). Kūno masės pokytis po 26 sav. D1,5, D0,75, E ir P grupėse atitinkamai buvo $-1,3 \pm 0,29$ kg; $0,2 \pm 0,29$ kg; $-1,07 \pm 0,29$ kg; $1,24 \pm 0,37$ kg. Abiejų dulaglutido dozių ir eksenatido grupėse kūno svoris sumažėjo statistiškai patikimai daugiau lyginant su placebo grupe. Klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad 1k./sav. vartojamas dulaglutidas derinyje su didžiausiomis toleruojamomis metformino ir pioglitazono dozėmis statistiškai patikimai labiau pagerina glikemijos kontrolę kraujyje lyginant su placebo ar eksenatidu po 26 tyrimo savaitių.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

- AWARD-5

Dulaglutido grupėse dažniau nei sitagliptino ar placebo grupėse pasireiškė nepageidaujamos reakcijos, susijusios su virškinimo traktu (pykinimas, viduriavimas, vėmimas) ir sumažėjęs apetito pojūtis.

- AWARD-1

Visose grupėse nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašus, tačiau dulaglutido ir eksenatido grupėse dažniau pasireiškė nepageidaujamos reakcijos susijusios su virškinimo traktu: pykinimas, vėmimas ir viduriavimas. Dauguma reakcijų buvo lengvos ar vidutinio sunkumo. Iš viso 7,9 % pacientų nutraukė dalyvavimą tyrime po 26 sav. Dažniausios dalyvavimo tyrime nutraukimo priežastys buvo nepageidaujamos reakcijos ir paciento apsisprendimas.

Vaistinio preparato charakteristikų santraukos duomenimis dulaglutidas labai dažnai sukelia hipoglikemiją, ypač skiriant kartu su sulfanilšlapalo dariniais ar insulinu, vėmimą, viduriavimą, dažnai – sinusinę tachikardiją, pirmojo laipsnio atrioventrikulinę blokadą (AVB), retai – ūminį pankreatitą.

Būtina pažymėti, kad nėra duomenų apie vaisto ilgalaikį saugumą ir jo poveikį pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 □
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 ■
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 □

Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 <input type="checkbox"/>

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeliamas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

**Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

***Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lėtinės ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

4. Išvada

Terapinė vertė: 9 balai

Dulaglutidas yra GLP-1 receptorių agonistas, skirtas II tipo cukriniu diabetu sergančių suaugusiųjų gliukozės koncentracijos kraujyje kontrolei pagerinti. Dulaglutidas gali būti vartojamas vienas arba kartu su kitais gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant insuliną, kai šie vaistiniai preparatai kartu su dieta ir fiziniu krūviu neužtikrina tinkamos gliukozės koncentracijos kraujyje.

Remiantis vertinimui pateiktų klinikinių tyrimų duomenimis, dulaglutidas statistiškai patikimai efektyviau normalizuoja HbA_{1c} koncentraciją kraujyje lyginant su DPP-4 inhibitoriumi sitagliptinu. Taip pat dulaglutidas, vartojamas 1 kartą per savaitę kartu su didžiausiomis toleruojamomis metformino ir/ar pioglitazono dozėmis, statistiškai patikimai geriau normalizuoja HbA_{1c} koncentraciją kraujyje nei kitas GLP-1 analogas – eksenatidas, vartojamas 2k./d.

Nors pateikti tyrimai rodo, kad dulaglutidas statistiškai patikimai labiau negu sitagliptinas ar du kartus per parą vartojamas eksenatidas sumažina HbA_{1c} koncentraciją kraujyje, tačiau nėra duomenų, įrodančių dulaglutido pranašumą prieš kitus jau kompensuojamus antidiabetinius vaistus apsaugant nuo atokiųjų II tipo cukrinio diabeto komplikacijų (makrokraujagyslinių ir mikrokraujagyslinių reiškinių), bei ilgalaikio saugumo duomenų.

Įvertinus Pareiškėjo pateiktą ir kitą prieinamą informaciją, teigiama, kad dulaglutidas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda.

Viršininko pavaduotojas,
laikinais vykdantis viršininko funkcijas,



Žydrūnas Martinėnas