MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DULAGLUTIDUM

INDICAȚII:

DIABET ZAHARAT TIP 2

- **MONOTERAPIE** - când numai dieta şi exerciţiile fizice nu asigură un control glicemic adecvat la pacienţii pentru care utilizarea tratamentului cu metformin este considerată inadecvată din cauza absenţei tolerabilităţii sau a prezenţei contraindicaţiilor.
- **TERAPIE COMBINATĂ** - în combinaţie cu alte medicamente hipoglicemiante, inclusiv insulină, când acestea, împreună cu dieta şi exerciţiile fizice nu asigură un control glicemic adecvat.

Data depunerii dosarului	31.07.2017
Număr dosar	29207

PUNCTAJ: 100/70

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: DULAGLUTIDUM

1.2. DC: TRULICITY

1.3 Cod ATC: A10BJ05

1.4. Data eliberării APP: 21.11.2014

1.5. Deținătorul APP: ELI LILLY NEDERLAND B.V. – OLANDA

1.6. Tip DCI: nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Soluție injectabilă
Concentraţie	1,5 mg/0,5 ml
Calea de administrare	Injectare subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 12 pen-uri preumplute a câte 1,5mg/0,5ml dulaglutid

1.8. Pret (Lei)

Preţul cu amănuntul pe ambalaj	1200.41 lei
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	100.03 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP [1]

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Trulicity este indicat la adulţi cu diabet zaharat tip 2 pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, sub formă de: Monoterapie -când numai dieta şi exerciţiile fizice nu asigură un control glicemic adecvat la pacienţi pentru care utilizarea tratamentului cu metformin este considerată inadecvată din cauza absenţei tolerabilităţii sau a prezenţei contraindicaţiilor. Terapie combinată - în asociere cu alte medicamente hipoglicemiante, inclusiv insulină, când acestea, împreună cu dieta şi exerciţiile fizice nu asigură un control glicemic adecvat	Monoterapie - 0,75 mg o dată pe săptămână. Terapie combinată - 1,5 mg o dată pe săptămână. - când Trulicity este adăugat la terapia cu metformin şi/sau pioglitazonă, poate fi continuată administrarea dozei utilizate de metformin şi/sau pioglitazonă; - când este adăugat la terapia cu o sulfoniluree sau insulină, poate fi avută în vederea scăderea dozei de sulfoniluree sau insulină în vederea reducerii riscului de hipoglicemie. Utilizarea Trulicity nu necesită auto-monitorizarea glicemiei. Auto-monitorizarea poate fi necesară pentru a permite ajustarea dozei de sulfoniluree sau de insulină.	Tratament cronic

Insuficienţă renală

- *insuficienţă renală forma uşoară până la moderată - nu este necesară ajustarea dozei,*
- *insuficiență renală forma severă (rata de filtrare glomerulară estimată [conform formulei CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration] < 30 ml/min/1,73 m^2) sau cu boală renală în stadiu terminal – datele sunt limitate, prin urmare nu se recomandă utilizarea Trulicity la această categorie de pacienţi.*

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Insuficienţă hepatică - nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică.
Pacienţi vârstnici (≥65ani)

- *nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă,*
- *la pacienţii cu vârsta ≥ 75 de ani doza recomandată ca doză iniţială este de 0,75 mg administrată o dată pe săptămână.*

Copii şi adolescenţi - lipsesc datele necesare determinării siguranţei şi eficacităţii medicamentului dulaglutid la copii cu vârsta sub 18 de ani.
WHO/ATC: DDD este 0.16 mg dulaglutidum.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Dulaglutidum, utilizat pentru îmbunătățirea controlului glicemic la pacienții adulți cu diabet zaharat tip 2, a fost evaluat tehnic de autoritățile competente franceze [2] în următoarele scheme terapeutice:

- *monoterapie - la pacienţii a căror glicemie nu este controlată în mod satisfăcător doar prin regim alimentar și exercițiu fizic și cărora nu li se poate administra metformină din cauza intoleranţei sau a prezenţei contraindicaţiilor,*
- *terapie combinată - în asociere cu alți agenți hipoglicemici, inclusiv insulină, când aceștia, împreună cu dieta şi exerciţiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei*.

Dulaglutidum este un medicament injectabil nou, agonist al receptorului GLP-1 (peptidul 1 *glucagon-like*), dulaglutidă, care realizează îmbunătățirea controlului glicemic, administrat ca monoterapie sau în combinație cu alți agenți hipoglicemici. Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă nu solicită compensarea în monoterapie.

Spre deosebire de GLP-1 natural, dulaglutida este rezistentă la metabolizarea prin DPP-4, iar dimensiunea sa mare încetinește absorbția și reduce clearance-ul renal. Aceste caracteristici conduc la un timp de înjumătățire a dulaglutidei de 4,7 ore, făcând posibilă o singură administrare săptămânală pe cale subcutanată.

Deoarece această ultimă asociere nu face obiectul indicației evaluate în raport, studiul clinic D1690C000010 (dapagliflozin+sitagliptin±metformin versus placebo+sitagliptin±metformin) nu a fost descris în prezentul raport.

Necesitatea utilizării medicamentului Dulaglutidum în terapia curentă din diabetul zaharat

Obiectivele terapiei în diabetul zaharat de tip 2 vizează reducerea morbidităţii şi a mortalităţii, în principal prin intermediul unui control adecvat al glicemiei. Pe termen scurt se urmărește ameliorarea simptomelor (sete, poliurie, astenie, scădere în greutate şi vedere înceţoşată) şi prevenirea complicaţiilor acute (infecţioase şi comă hiperosmolară). Pe termen lung trebuie prevenite complicațiile cronice microvasculare (retinopatie, nefropatie și neuropatie), macrovasculare (infarct miocardic, accidente vasculare cerebrale și arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare) și scăderea ratei mortalității.

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Conform recomandărilor HAS (2013), obiectivul glicemic trebuie stabilit individual, în funcție de profilul pacientului deoarece se poate modifica în timp. Diabetul este progresiv, iar tratamentul trebuie reevaluat periodic în ceea ce privește: măsurile igieno-dietetice, educația terapeutică și tratamentul medicamentos. Datele din literatură nu permit definirea unei limite inferioare pentru valorile ţintă ale HbA1c. După atingerea obiectivului, tratamentul va fi adaptat de la caz la caz. Pentru majoritatea pacienților cu diabet zaharat de tip 2 se recomandă o valoare HbA1c țintă ≤ 7%. Tratamentul medicamentos va fi inițiat sau reevaluat dacă valoarea HbA1c depășește 7%.

În cazul pacienților nou diagnosticați cu diabet zaharat, care prezintă o speranță de viață mai mare de 15 ani și nu au antecedente de boli cardiovasculare, se recomandă un obiectiv ≤6,5% sub rezerva atingerii acestuia prin implementarea sau consolidarea măsurilor igieno-dietetice și, în caz de eșec, prin monoterapie orală.

În anumite situații deosebite, obiectivul glicemic va fi mai puțin riguros:

- vârstă >75 de ani; antecedente de complicație macrovasculară;
- insuficiență renală cronică; comorbiditate gravă confirmată; speranță de viață limitată (< 5 ani);
- durata lungă a diabetului zaharat (> 10 ani) și pentru care obiectivul de 7% se demonstrează a fi dificil de atins deoarece creșterea dozei de medicamente riscă să inducă hipoglicemii severe.

Implementarea măsurilor igieno-dietetice eficiente constituie o măsură indispensabilă înaintea tratamentului medicamentos normoglicemiant.

Strategia recomandată în general, este următoarea:

- monoterapie cu metformină,
- terapie duală prin asocierea metformină + sulfoniluree.

Dacă în pofida unei terapii duale cu metformină + sulfoniluree nu se atinge obiectivul glicemic,

- ✓ dacă abaterea de la obiectiv este < 1% pentru HbA1c: terapie triplă cu metformină + sulfoniluree + inhibitori de alfa glucozidază sau inhibitori de DPP-4,
- ✓ dacă abaterea de la obiectiv este >1 % pentru HbA1c, adăugarea insulinei în combinație cu metformină + sulfoniluree sau a unui analog de GLP-1 în terapie triplă, dacă IMC ≥ 30 kg/m^2 sau dacă creșterea în greutate în tratamentul cu insulină este îngrijorătoare.

Utilizarea analogilor GLP-1 poate fi luată în considerare în următoarele situații speciale:

- <u>în dubla terapie</u>
  - în caz de intoleranță sau contraindicație la sulfoniluree și dacă abaterea de la obiectiv este > 1% pentru HbA1c sau în caz de eșec al terapiei duale orale, **metformina poate fi asociată cu un analog GLP-1** dacă IMC ≥30 kg/m^2 sau dacă creșterea în greutate în tratamentul cu insulină sau episoadele de hipoglicemie sunt îngrijorătoare,
  - dacă obiectivul glicemic nu este atins în pofida monoterapiei cu sulfoniluree (intoleranță sau contraindicație la metformină) și dacă abaterea de la obiectivul HbA1c este >1% sau în caz de eșec al

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

terapiei duale orale: **se poate asocia un analog GLP-1 cu sulfonilureea** dacă IMC ≥30 kg/m^2 sau dacă creșterea în greutate în tratamentul cu insulină este îngrijorătoare,

- în terapie triplă, **un analog GLP-1 poate fi asociat cu terapia dublă cu metformină + sulfoniluree** dacă IMC ≥30 kg/m^2 sau dacă creșterea în greutate în tratamentul cu insulină este îngrijorătoare:

- dacă nu se atinge obiectivul glicemic în pofida unei terapii duale cu metformină + sulfoniluree și dacă abaterea de la obiectivul HbA1C este >1%,
- dacă nu se atinge obiectivul glicemic în pofida unei terapii triple orale cu metformină+sulfoniluree.

La pacienții cu valori HbA1c crescute (>9,0%), se poate sugera administrarea unei terapii duale sau a insulinoterapiei în prima linie de tratament.

Unii pacienți nu ating sau nu mențin obiectivele glicemice exclusiv prin administrarea insulinoterapiei. Se recomandă prin urmare asocierea cu un alt antidiabetic. În practică, metformina este utilizată la scară largă în asociere cu insulina.

Rareori, în cazuri de contraindicație sau intoleranță la metformină, se sugerează administrarea unei sulfoniluree. Dacă nu se ating obiectivele prin administrarea acestor terapii duale, dozele de insulină pot fi mărite însă această creștere a dozei este asociată adesea cu o creștere a riscului hipoglicemic și creșterea în greutate.

În cazul bolnavilor de diabet zaharat de tip 2 cu un control insuficient asigurat de insulina bazală, strategia terapeutică de intensificare obișnuită constă în acțiunea asupra glicemiei postprandiale și adăugarea uneia sau mai multor injecții de insulină cu acțiune rapidă. În realitate, în acest stadiu al bolii, când valorile glicemiei măsurate pe stomacul gol sunt controlate în mod adecvat cu ajutorul insulinei bazale, valorile glicemice postprandiale contribuie semnificativ la creșterea glicemiei totale și a valorii HbA1c [3,4].

Însă strategia de intensificare a insulinoterapiei prin administrarea injecțiilor multiple de insulină prandială cu acțiune rapidă nu este acceptată întotdeauna deoarece expune pacienții la un risc major de hipoglicemie și creștere în greutate. De aceea, se renunţă adesea la decizia de intensificare a tratamentului.

Agoniștii receptorilor de GLP-1, datorită eficacității acestora asupra controlului glicemiei, fără risc adăugat de hipoglicemie, și acțiunii benefice asupra greutății, ar putea constitui o alternativă terapeutică la intensificarea tratamentului cu insulină bazală înainte de a recurge la administrarea injecțiilor multiple cu insulină cu acțiune rapidă.

Această alternativă, parte dintr-o nouă strategie de îngrijire individualizată a pacienților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlați prin administrarea insulinei bazale în monoterapie, este recunoscută în ultimele recomandări europene și americane, care precizează că strategia terapeutică în care se combină insulină și o clasă terapeutică bazată pe sistemul incretinelor, în special asocierea insulină-agonist de receptori GLP- 1 îi poate ajuta pe anumiți pacienți să își atingă obiectivul. Aceste combinații se poziționează înaintea schemelor insulinice constând în mai multe injecții, considerate prea complexe.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Medicamente comparator clinic relevante pentru Dulaglutidum

În raportul HAS sunt prezentați următorii agenți comparatori clinic pertinenți pentru Dulaglutidum, utilizați ca opțiuni terapeutice în diabetul zaharat:

1) Exenatidum (Bydureon 2 mg, pulbere și solvent pentru soluție injectabilă cu eliberare prelungită, AstraZeneca) – indicat în *tratamentul diabetului zaharat de tip 2 în asociere cu metformină, o sulfoniluree, tiazolidindione, metformină și o sulfoniluree, metformină și o tiazolidinedionă, la pacienții adulți care nu au obținut un control adecvat al glicemiei la dozele maxime tolerate ale tratamentelor orale respective*, prezintă un beneficiu terapeutic important dar beneficiul terapeutic adițional nu a fost demonstrat (ASMR V), ca dublă terapie, în asociere cu metformin sau o sulfoniluree sau ca terapie triplă, în asociere cu metformin și o sulfoniluree; nu este compensat;
2) Exenatidum (Byetta 5 µg, 10 µg, soluție injectabilă, stilou injector preumplut, AstraZeneca) – indicat în *tratamentul diabetului zaharat de tip 2 în asociere cu metformină, o sulfoniluree, tiazolidindione, metformină și o sulfoniluree, metformină și o tiazolidinedionă, la pacienții adulți care nu au obținut un control adecvat al glicemiei la dozele maxime tolerate ale tratamentelor orale respective*. *Byetta este indicat și în asociere cu o insulină bazală, cu sau fără metformin și/sau pioglitazonă, la pacienții adulți care nu au obținut un control adecvat al glicemiei în urma tratamentului cu aceste medicamente.* Beneficiul terapeutic pentru Byetta este important, iar beneficiul adițional, minor
(ASMR IV) în tripla terapie (exenatidum+metformin+sulfoniluree) și nu a fost determinat (ASMR V) pentru asocierea insulina bazală + metformin; medicamentul este compensat în schemele terapeutice: exenatidum+metformin și/sau sulfoniluree;
3) Liraglutidum (Victoza 6 mg/ml, soluție injectabilă în stilou injector preumplut, Novo Nordisk) – indicat în *tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la adulți pentru a obține controlul glicemiei în asociere cu antidiabetice orale și/sau insulină bazală atunci când acestea, în combinație cu regim alimentar și exerciții fizice, nu permit obținerea unui control adecvat al glicemiei*, prezintă un beneficiu terapeutic important. Beneficiul adițional a fost considerat minor (ASMR IV) în dubla terapie și terapia triplă cu ADO și insuficient (ASMR V) în asocierea cu o insulină bazală și metformin; Liraglutidum este compensat în asociere cu ADO;
4) Lixisenatidum (Lyxumia 10 µg, 20 µg, soluție injectabilă, Sanofi-Aventis) – indicat în *tratamentul diabetului zaharat tip 2 la pacienții adulți, pentru obținerea controlului glicemiei, în combinație cu antidiabetice orale și/sau insulină bazală atunci când acestea, în combinație cu regimul alimentar și exerciții fizice, nu permit obținerea unui control adecvat al glicemiei* a prezentat un beneficiu terapeutic insuficient, cererea de rambursare fiind retrasă de compania solicitantă în aprilie 2015.

Comparatorii cu semnificație clinică sunt analogi GLP-1. Printre aceștia, exenatida suspensie injectabilă cu eliberare prelungită, sub denumirea Bydureon, se administrează sub formă de injecție săptămânală la fel ca dulaglutida din produsul Trulicity, totuși Bydureon nu este indicat în combinație cu insulina.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Analiza datelor privind eficacitatea și toleranța medicamentului Dulaglutidum

Eficacitatea și toleranbilitatea dulaglutidei au fost evaluate în 6 studii de fază III (conform tabelului 1), în care variația HbA1c a fost criteriul principal de evaluare a eficacității:

- în monoterapie comparativ cu metformină (Studiul AWARD 3)
- în terapie dublă cu metformină comparativ cu liraglutidă (Studiul AWARD 6)
- în terapie dublă cu metformină comparativ cu sitagliptină (Studiul AWARD 5)
- în terapie triplă cu metformină și pioglitazonă comparativ cu placebo (Studiul AWARD 1)
- în terapie triplă cu metformină și sulfoniluree comparativ cu insulină glargin (Studiul AWARD 2)
- în terapie dublă sau terapie triplă în combinație cu insulină lispro (±metformină) (Studiul AWARD 4)

Având în vedere că pioglitazona nu mai este disponibilă în Franța din 2011, rezultatele studiului în terapie triplă cu metformină și pioglitazonă comparativ cu placebo (Studiul AWARD 1) nu sunt prezentate.

Pe de altă parte, având în vedere că studiile clinice au fost realizate cu dulaglutidă în seringi preumplute, s-a efectuat un studiu (GBDZ) care a investigat comoditatea utilizării stiloului de către pacienți, durerea la injectare și satisfacția pacienților. Rezultatele acelui studiu necomparativ nu sunt prezentate.

Monoterapie, comparative cu metformin - AWARD 3

Studiul AWARD 3 este un studiu randomizat, cu grupuri paralele, dublu-orb și dublu placebo, cu o durată totală de 52 de săptămâni, în care s-a comparat o injecție săptămânală cu dulaglutidă 1,5 mg sau 0,75 mg cu metformină în monoterapie la pacienții cu DT2 necontrolați prin măsuri igieno-dietetice exclusive sau asociate cu un ADO în doză neoptimă.

Obiectivul principal - evaluarea non-inferiorității prin controlul glicemic, după 26 de săptămâni (măsurată prin evoluția valorii HbA1c), după administrarea unei injecții săptămânale cu dulaglutidă 1,5 mg, comparativ cu cel obținut prin administrarea metforminei. Metformina a fost administrată în 2 prize zilnice până la doza zilnică totală de 1,5 până la 2 g.

Principalele obiective secundare au fost testarea, pentru dozele de dulaglutidă de 1,5 mg și 0,75 mg, a non-inferiorității și superiorității în raport cu metformina la 26 de săptămâni din punct de vedere al controlului glicemiei măsurat prin evoluția valorii HbA1.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Tabelul 1: Studii de fază III cu dulaglutidă la pacienți cu diabet zaharat de tip 2

	AWARD 3[11]	AWARD 6[12]	AWARD 5[13,14,15]	AWARD 1[16]	AWARD 2	AWARD 4
Obiectivul principal	Non-inferioritate la **26 de săptămâni** pentru dulaglutidă 1,5 mg versus metformină, la pacienții necontrolați prin măsuri igieno-dietetice sau ADO în doză neoptimă.	Non-inferioritate la **26 de săptămâni** pentru dulaglutidă 1,5 mg **versus liraglutidă 1,8 mg** în combinație cu **metformină**.	Non-inferioritate la **52 de săptămâni** pentru dulaglutidă 1,5 mg **versus sitagliptină** în combinație cu **metformină.**	Superioritate la **26 de săptămâni** pentru dulaglutidă 1,5 mg **versus placebo,** în combinație cu **metformină și pioglitazonă** în doze maxime tolerate.	Non-inferioritate la **52 de săptămâni** pentru dulaglutidă 1,5 mg **versus insulină glargin**, în combinație cu **metformină și o sulfoniluree**.	Non-inferioritate la **26 de săptămâni** pentru dulaglutidă 1,5 mg **versus insulină glargin,** în combinație cu **insulină prandială lispro.**
Metodologie	Randomizat, cu grupuri paralele, dublu-orb	Randomizat, cu grupuri paralele, deschis	Randomizat, cu grupuri paralele, dublu-orb	Randomizat, cu grupuri paralele, deschis (dublu-orb pentru dozele de dulaglutidă).	Randomizat, cu grupuri paralele, deschis (dublu-orb pentru dozele de dulaglutidă).	Randomizat, cu grupuri paralele, deschis (dublu-orb pentru dozele de dulaglutidă).
Durata studiului Pacienți randomizați (N)	52 de săptămâni Total : 807 DULA 0,75 : 270 DULA 1,5 : 269 MET : 268	26 de săptămâni Total : 599 DULA 1,5 mg : 299 LIRA 1,8 mg : 300	104 săptămâni Total : 1098 DULA 0,75 : 302 DULA 1,5 : 304 SITA : 315 Plb/ SITA : 177	52 de săptămâni Total : 978 DULA 0,75 mg : 280 DULA 1,5 mg : 279 ÉXE : 278 Placebo : 141	78 de săptămâni Total : 807 DULA 0,75 : 272 DULA 1,5 : 273 Glargin: 262	52 de săptămâni Total : 884 DULA 0,75 : 293 DULA 1,5 : 295 Glargin: 296

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

	AWARD 3[11]	AWARD 6[12]	AWARD 5[13,14,15]	AWARD 1[16]	AWARD 2	AWARD 4
Populație de studiu (criterii de includere)	DT2 6,5%≤HbA1c≤9,5% prin măsuri igieno-dietetice exclusiv sau ADO ≤ 50% din doza maximă 23≤IMC≤45 kg/m^2	DT2 necontrolat pe durata regimului terapeutic, exercițiilor fizice și MET ≥1500 mg/zi după min. 3 luni 7,0%≤HbA1c≤10% IMC ≤ 45 kg/m²	DT2 8,0%≤HbA1c≤ 9,5% doar prin măsuri igieno-dietetice sau ≥7,0% și ≤9,5% cu tratament cu MET în monoterapie sau în combinație cu un alt ADO; 25≤IMC≤40 kg/m²	DT2 fără control în tratament cu 1, 2 sau 3 ADO (inclusiv cel puțin MET sau o SULF) 7,0%≤HbA1c≤11% în monoterapie sau între 7,0% și 10% sau terapie dublă sau triplă 23≤IMC≤45 kg/m²	DT2 necontrolat în tratament cu 1, 2 sau 3 ADO (inclusiv cel puțin MET sau o SULF) 7,0%≤HbA1c≤11% în monoterapie (MET ≥ 1500 mg/zi sau glimepiridă ≥4 mg/ zi) sau între 7,0% și 10% în terapie dublă sau triplă; 23≤IMC≤ 45 kg/m²	DT2 necontrolat prin insulinoterapie convențională (≤2 injecții/zi) 7,0%≤HbA1c≤11% 23≤IMC≤45 kg/m²
Criteriul principal de evaluare	Evoluția valorii HbA1c după 26 de săptămâni	Evoluția valorii HbA1c după 26 de săptămâni	Evoluția valorii HbA1c după 52 de săptămâni	Evoluția valorii HbA1c în raport cu placebo după 26 de săptămâni	Evoluția valorii HbA1c după 52 de săptămâni	Evoluția valorii HbA1c după 26 de săptămâni

DT2: diabet zaharat de tip 2, DULA: dulaglutidă, EXE: exenatidă, LIRA : liraglutidă, MET: metformină, Plb: placebo, SITA: sitagliptin, SULF: sulfoniluree

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Tabelul 2: Caracteristicile pacienţilor la includerea în studiile cu dulaglutidă

	Monoterapie comparativ cu MET AWARD 3	Terapie dublă + MET comparativ cu LIRA AWARD 6	Terapie dublă +MET comparativ cu SITA AWARD 5	Terapie triplă +MET+SULF comparativ cu INS glargin AWARD 2	Terapie dublă sau triplă +INS lispro (±MET) comparativ cu INS glargin AWARD 4
Eșantion total	**N=807**	**N=599**	**N=1098**	**N=807**	**N=884**
Vârstă (ani)					
Medie	55,56	56,65	54,08	56,66	59,36
Tipul abaterii	10,38	9,63	9,89	9,47	9,21
≥ 65, n (%)	143 (17,7)	111 (18,5)	144 (13,1)	161 (20,0)	243 (27,5)
Bărbaţi	353 (43,7)	287 (47,9)	521 (47,4)	414 (51,3)	473 (53,5)
Femei	454 (56,3)	312 (52,1)	577 (52,6)	393 (48,7)	411 (46,5)
Rasă caucaziană	600 (74,3)	515 (86,0)	568 (51,7)	570 (70,6)	697 (78,8)
Greutate (Kg)					
Medie	92,3	94,1	86,4	86,3	91,1
Tipul abaterii	18,9	18,6	17,3	18,6	18,4
IMC (kg/m²)					
Medie	33,3	33,6	31,2	31,6	32,5
Tipul abaterii	5,5	5,1	4,4	5,5	5,2
HbA1c la includerea în studiu (%)					
Medie	7,6	8,1	8,1	8,1	8,5
Tipul abaterii	0,9	0,8	1,1	1,0	1,0
Durata diabetului (ani)					
Medie	2,6	7,2	7,1	9,1	12,7
Tipul abaterii	1,8	5,4	5,2	6,0	7,0

Principalele criterii de includere:

- DT2 (conform criteriilor de diagnostic ale OMS) de cel puțin 3 luni și cel mult 5 ani înainte de intrarea în studiu;
- eșecul tratamentului prin măsuri igieno-dietetice și activitate fizică exclusive sau în combinație cu un alt antidiabetic oral (≤50% din doza zilnică maximă recomandată), cu excepţia tiazolidindionelor în intervalul de trei luni anterioare. Tratamentul cu ADO a fost întrerupt la vizita de selecție;
- HbA1c între 6,5% și 9,5%;
- IMC între 23 și 45 kg/m² și stabil (± 5% în intervalul de 3 luni dinaintea vizitei de selecție);
- vârstă ≥ 18 ani.

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Principalele criterii de excludere, comune studiilor AWARD:

- diabet zaharat de tip 1,
- episod cetoacidotic sau comă hiperosmolară care a necesitat spitalizare în perioada de 6 luni care precede vizita de selecție,
- HbA1c ≤ 6,5%,
- tratament anterior cronic cu insulină sau un agonist GLP-1 în intervalul de 3 luni dinaintea vizitei de selecție,
- tratament care a favorizat scăderea în greutate în intervalul de 3 luni dinaintea vizitei de selecție sau cu glucocorticoid pe cale sistemică (> 14 zile) în perioada de 4 săptămâni dinaintea vizitei de selecție,
- infarct miocardic, insuficiență cardiacă clasa III/IV conform clasificării NYHA sau criză cardiacă în intervalul de 2 luni dinaintea vizitei de selecție,
- hepatită cronică sau acută sau simptome de patologie hepatică sau valori ALAT de ≥ 3 ori față de limita superioară normal,
- semne sau simptome de pancreatită cronică sau acută,
- concentrația de creatină ≥ 1,5 mg/dl pentru un bărbat sau ≥1,4 mg/dl pentru o femeie sau clearance renal<60 ml/min,
- anomalie endocrină necontrolată,
- antecedente familiale sau personale de neoplazie endocrină de tip 2A sau 2B, hiperplazie medulară sau focală, carcinoma,
- calcitonină serică ≥ 20 pg/ml la vizita de selecție,
- transplant de organe, altul decât grefă de cornee,
- afecțiune hematologică care poate influența valoarea HbA1c.

Criterii de excludere specifice studiului în monoterapie:

- ✓ tratament cu tiazolidindione în intervalul de 3 luni dinaintea vizitei de selecție,
- ✓ tratament cu glucocorticoizi sistemici ≥14 zile pe parcursul a sau cu 4 săptămâni înainte de vizita de selecție.

Marja de non-inferioritate a fost 0,4%.

Rezultate

Dintre cei 1396 de pacienți selectați, 807 pacienți au fost randomizați (269 pe brațul cu dulaglutidă 1,5 mg, 270 pe brațul cu dulaglutidă 0,75 mg și 268 pe brațul cu metformină).

751 de pacienți au încheiat primele 6 luni ale studiului (233 [86,6%] pe brațul cu dulaglutidă 1,5 mg, 242 [89,6%] pe brațul cu dulaglutidă 0,75 mg și 226 [84,3%] pe brațul cu metformină).

651 de pacienți au încheiat 12 luni de studiu (220 [81,8%] pe brațul cu dulaglutidă 1,5 mg, 218 [80,7%] pe brațul cu dulaglutidă 0,75 mg și 213 [79,5%] pe brațul cu metformină).

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Procentul de pacienți care au părăsit studiul a fost același în cele trei grupuri la 6 și la 12 luni.

Tabelul 3: Principalele rezultate de eficacitate după 26 de săptămâni (AWARD 3)

Populație ITT (N)	**Dula 0,75 mg** 270	**Dula 1,5 mg** 269	**MET 1500-2000 r** 268
HbA1c medie (%)			
Valoare de referință	7,58	7,63	7,60
Evoluție	-0,71	-0,78	-0,56
Diferență/metformină	-0,15	-0,22	
$IC_{95\%}$	[-0,29 ; -0,01]	[-0,36 ; -0,08]	
valoare p ajustată (non-inferioritate)	<0,001	<0,001*	
valoare p ajustată (superioritate)	NS	0,002	
n (%)	62,6	61,5	53,6
p vs. metformină	0,021	0,023	
Greutate (kg) (Medie)			
Valoare de referință	91,79	92,67	92,40
Evoluție	-1,36	-2,29	-2,22
Diferență/metformină	0,86	0,07	
$IC_{95\%}$	[0,30 ; 1,43]	[-0,63 ; 0,49]	
valoare p ajustată	0,003	NS	

**criteriul de evaluare principal: non-inferioritate demonstrată din punct de vedere al controlului glicemiei, la 26 de săptămâni, (măsurată pe baza evoluției valorii HbA1c) obținută pentru dulaglutidă 1,5 mg, în comparație cu metformină*

Populație PP (N)	**Dula 0,75 mg**	**Dula 1,5 mg** 217	**MET 1500-2000 mg**
HbA1c medie (%)			
Valoare de referință	7,5	7,63	7,58
Evoluție	-0,74	-0,84	-0,64
Diferență/metformină	-0,10	-0,20	
$IC_{95\%}$	[-0,26 ; 0,06]	[-0,36 ; -0,04]	
valoare p ajustată (non-inferioritate)	<0,001	<0,001	

Caracteristicile pacienților au fost similare în cele trei grupuri. Majoritatea pacienților (75,1%) fuseseră tratați cu un ADO la includere, majoritatea (90%) cu metformină. La 26 de săptămâni, 85% dintre pacienții din grupul metformină primeau doza de 2 g/zi.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Terapia dublă + metformin vs. liraglutide 1,8 mg (analog GLP1) – AWARD 6

Obiectivul principal - evaluarea non-inferiorității dulaglutidă 1,5 mg (injecție săptămânală) în raport liraglutidă 1,8 mg (injecție zilnică), în combinație cu metformină., din punct de vedere al controlului glicemiei la 26 de săptămâni.

Metodă - Randomizat, deschis, cu grupuri paralele.

Populația studiată

Principalele criterii de includere

- vârstă >18 ani
- diabet zaharat de tip 2, necontrolat prin dietă, exerciții fizice și metformină ≥ 1500 mg/zi după cel puțin 3 luni
- 7%≤HbA1c≤10%
- greutate stabilă (± 5%) timp de cel puțin 3 luni înaintea fazei de selecție
- IMC ≤ 45 kg/m²

Principalele criterii de excludere - La fel ca în studiul AWARD 1.

Grupuri de tratament

Randomizare 1 :1 între cele 2 brațe:

Dulaglutidă 1,5 mg o injecție săptămânală subcutanată

Liraglutidă 1,8 mg: 0,6 mg/zi în prima săptămână, 1,2 mg/zi în a doua săptămână apoi 1,8 mg/zi în săptămânile

Stratificare: în funcție de țara de origine și de nivelul HbA1c inițial (HbA1c ≤8,5%, HbA1c >8,5%).

Derularea studiului: 3 perioade

1. de selecție și de formare până la injecție,
2. tratament de 26 de săptămâni,
3. de urmărire a toleranței timp de 4 săptămâni.

Tratamente associate - Metformină ≥1500 mg pe zi.

Criteriul principal de evaluare - Evoluția valorii HbA1c după 26 de săptămâni raportată la valoarea inițială.

Criteriile de evaluare secundare

Test de superioritate (în caz de non-inferioritate).

Procent de pacienți cu HbA1c <7% și ≤6,5%.

Evoluția greutății și a IMC.

Calculul numărului de subiecți necesar

Pe baza unei marje de non-inferioritate de 0,40%, a unei abateri tip pentru valoarea medie HbA1c estimată la 1,3%, a unui risc alfa bilateral 0,05, a unui procent de părăsire a studiului la 26 de săptămâni de 25%, era necesar un număr de 296 de pacienți randomizați per braț.

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Analiză statistică

Exceptând cazul în care s-a specificat altceva, testele s-au derulat cu un risc alfa bilateral de până la 0,05. Intervalele de încredere au fost calculate la 95%. Testele realizate pentru a evalua interacțiunile între brațe s-au derulat cu un risc alfa bilateral de până la 0,10.

Rezultate

Au fost selecționați în total 814 pacienți, dintre care 599 au fost randomizați (populație ITT) : 299 pe brațul cu dulaglutidă 1,5 mg și 300 pe brațul cu liraglutidă 1,8 mg. Un total de 559 de pacienți au încheiat cele 6 luni de studiu.

La includere, caracteristicile pacienților erau comparabile în cele două grupuri de tratament.

Criteriul principal de evaluare

La 6 luni, reducerea medie ajustată a valorii HbA1c în raport cu momentul includerii a fost de (populație ITT):

- 1,42% în grupul dulaglutidă (n = 299),
- 1,36% în grupul liraglutidă (n = 300).

Diferenţa dintre reducerile medii ale valorii HbA1c din cele două braţe fiind de -0,06% în favoarea dulaglutidei (IC95% [-0,19; 0,07]), s-a demonstrat non-inferioritatea dulaglutidei 1,5 mg versus liraglutidă 1,8 mg în ceea ce privește controlul glicemiei la 6 luni (p<0,001). O analiză de sensibilitate derulată pe populația PP a indicat rezultate similare cu o reducere medie ajustată a valorii HbA1c în raport cu momentul includerii a fost de (populație PP):

- 1,48% în grupul dulaglutidă (n = 263),
--1,41% în grupul liraglutidă (n = 260).

Diferenţa dintre reducerile medii ale valorii HbA1c î din cele două braţe fiind de -0,08% în favoarea dulaglutidei (IC95% [-0,21; 0,06]), s-a demonstrat non-inferioritatea dulaglutidei 1,5 mg versus liraglutidă 1,8 mg în ceea ce privește controlul glicemiei la 6 luni (p<0,001).

Criterii de evaluare secundare

Nu s-a demonstrat superioritatea dulaglutidei față de liraglutidă. Procentul de pacienți care au atins obiectivul glicemic HbA1c<7% la 26 de săptămâni era similar între cele 2 brațe de studiu, cu 68,3% pentru dulaglutidă 1,5 mg și 67,9% pentru liraglutidă 1,8 mg. Procentul de pacienți care au atins obiectivul glicemic HbA1c≤ 6,5% la 26 de săptămâni a fost de 54,6% pentru dulaglutidă 1,5 mg și 50,9% pentru liraglutidă 1,8 mg.

După 6 luni, s-a observat o scădere de greutate de -2,9 kg față de valoarea inițială pe brațul cu dulaglutidă 1,5 mg și de -3,6 kg pe brațul cu liraglutidă 1,8 mg (p<0,001 în cele două grupuri).

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Terapia dublă + metformin vs. sitagliptin – AWARD 5

Obiectivul principal - Demonstrarea non-inferiorității dulaglutidei 1,5 mg în raport cu sitagliptina asupra controlului glicemiei (evoluția HbA1c) la 1 an de la inițierea tratamentului la pacienți cu DT2 tratați cu metformină.

Metodă - Randomizat, cu grupuri paralele, dublu-orb și dublu placebo.

Populație studiată

Principalele criterii de includere

- vârsta 18-75 de ani inclusiv.
- DT2 (conform criteriilor de diagnostic ale OMS) de cel puțin 6 luni înainte de intrarea în studiu.
- tratament prin măsuri igieno-dietetice și activitate fizică exclusive sau în combinație cu metformină sau un alt ADO sau tratament cu metformină în asociere cu un singur alt ADO.
- toleranța la metformină ≥ 1 500 mg pe zi timp de 6 săptămâni cel puțin înainte de randomizare.
- HbA1c între 7% și 9,5%. IMC între 25 și 40 kg/m².

Principalele criterii de excludere - la fel ca în studiul AWARD 1.

Grupuri de tratament - Randomizare (2 :2 :2 :1) :

- Dulaglutidă 0,75 mg: o injecție/săptămână și un comprimat placebo pe cale orală pe zi;
- Dulaglutidă 1,5 mg: o injecție/săptămână și un comprimat placebo pe cale orală pe zi;
- Sitagliptină: 100 mg o dată/zi și o injecție placebo/săptămână;
- Placebo/sitagliptină: un comprimat placebo pe zi și o injecție placebo/săptămână. Începând cu a șasea lună, pacienții au primit un comprimat de 100 mg sitagliptină o dată pe zi și o injecție placebo/săptămână.

Derularea studiului: 2 etape

I. o primă etapă de 6 luni permite selecționarea celor 2 doze de dulaglutidă utilizate în toate studiile de fază 3 dintre cele 7 doze studiate. La finalul primei etape, pacienții incluși pe brațele cu doze selecționate și agenți comparatori au continuat normal studiul, ceilalți pacienți au ieșit din studiu.

II. o a doua etapă a comparat cele două doze selecționate de dulaglutidă cu sitagliptină și placebo. Durata totală a tratamentului a fost de 24 de luni.

Tratamente asociate Metformină ≥1500 mg/zi.

Criteriul principal de evaluare Variație medie a valorii HbA1c după 12 luni de tratament raportată la valoarea inițială.

Criteriile de evaluare secundare

Evoluția valorii HbA1c la 6, 12 și 24 de luni;

Procent de pacienți cu valori HbA1c < 7% și ≤ 6,5% ;

Evoluția greutății și a IMC;

Valoarea glicemiei a jeun.

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Calculul numărului de subiecți necesar

Un calcul de eficacitate predictiv a stabilit selecția unui număr de minim 263 sau 333 de pacienți per braț activ: dacă la finalul fazei de selecție a dozei, eficacitatea anticipată a dozei superioare de dulaglutidă depășea 85%, erau necesari 263 de pacienți; în caz contrar, erau necesari 333.

În plus, era necesar ca un procent minim de 70% dintre pacienți să fie incluși în etapa 2 (după selecția dozelor).

La încheierea fazei de selecție a dozelor, eficacitatea anticipată pentru un test de superioritate pe o populație de 263 de pacienți pe brațul cu dulaglutidă 1,5 mg era 0,99, numărul de pacienți necesar per braț activ a fost astfel fixat la 263. S-a selectat o marjă de non-inferioritate de 0,25%

Analiză statistică

Analiză principală realizată prin analiză de covarianță (ANCOVA) pe populația în intenție de tratament (ITT).

Valorile lipsă au fost imputate în raport cu ultima valoare observată (LOCF).

Rezultate

Caracteristicile pacienților erau comparabile în fiecare dintre grupurile de tratament. Dintre cei 1098 de pacienți randomizați, 13 au fost excluși din analiza principală derulată pe 1085 de pacienți (Placebo/sita: 177, dulaglutidă 0,75 : 302, dulaglutidă 1,5 mg : 304, sitagliptină: 315).

Criteriul principal de evaluare

La 12 luni, reducerea medie a valorii HbA1c în raport cu valoarea inițială a fost de (populație ITT):

- în grupul dulaglutidă 1,5 mg: -1,10% [Tip de abatere 0,06%] (n = 301)
- în grupul sitagliptină: -0,39% [Tip de abatere 0,06%] (n = 311)

Diferenţa dintre reducerile medii ale valorii HbA1c din cele 2 grupuri fiind de -0,71% (IC95% [-0,87%; -0,55%], p<0,001), s-a demonstrat non-inferioritatea dulaglutidei 1,5 mg versus sitagliptină în ceea ce privește controlul glicemiei.

Această analiză a fost confirmată pe populația PP la 12 luni cu o reducere medie a valorii HbA1c în raport cu valoarea inițială de:

- în grupul dulaglutidă 1,5 mg: -1,15% [Tip de abatere 0,06%] (n = 228)
- în grupul sitagliptină: -0,50% [Tip de abatere 0,06%] (n = 239)

Diferenţa dintre reducerile medii ale valorii HbA1c din cele 2 grupuri fiind de -0,65% (IC95% [-0,81%; -0,48%], p<0,001), s-a demonstrat non-inferioritatea dulaglutidei 1,5 mg versus sitagliptină în ceea ce privește controlul glicemiei.

Criterii de evaluare secundare

La 6, 12 și 24 de luni, reducerea valorii HbA1c pe brațul dulaglutidă 1,5 mg era statistic superioară celei

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

observate pe brațul sitagliptină (diferență între grupuri de -1,26%, p<0,001; -0,71%, p<0,001 și -0,67% p<0,001).

La 6, 12 și 24 de luni, reducerea valorii HbA1c pe brațul dulaglutidă 0,75 mg era statistic superioară celei observate pe brațul sitagliptină (diferență între grupuri de -1,05%, p<0,001; -0,47%, p<0,001 și -0,39% p<0,001).

Terapia triplă + metformin+sulfoniluree vs. insulin glargine – AWARD 2

Obiectivul principal

La 52 de săptămâni, compararea (non-inferioritate) controlului glicemiei obținut prin administrarea unei injecții săptămânale cu dulaglutidă 1,5 mg, versus insulină glargin, la pacienții cu DT2, în combinație cu metformină și o sulfoniluree.

Metodă

Randomizat, cu grupuri paralele, deschis (dublu-orb pentru dozele de dulaglutidă).

Populația studiată

Principalele criterii de includere

- vârstă > 18 ani.
- DT2 necontrolat în tratament cu 1, 2 sau 3 antidiabetice orale (ADO) (printre care cel puțin metformină sau o sulfoniluree).
- valoarea HbA1c între 7% și 11% inclusiv, dacă s-a administrat monoterapie timp de 3 luni înainte de faza de selecție a pacienților, în doză minimă sau mai mare (metformină 1500 pe zi sau glimepiridă 4 mg pe zi).
- valoarea HbA1c între 7% și 10% inclusiv, dacă s-a administrat terapie dublă sau triplă timp de 3 luni înainte de faza de selecție (Alte tratamente acceptate: inhibitori DPP4, tiazolidindione, glinide și inhibitori de alfa-glucozidaze).
- greutate stabilă (± 5%) timp de cel puțin 3 luni înaintea fazei de selecție și IMC între 23 și 45 kg/m² inclusiv.

Principalele criterii de excludere - La fel ca în studiul AWARD 1.

Grupuri de tratament - Randomizare 1:1:1 pe unul dintre cele 3 brațe:

- Dulaglutidă 0,75 mg o injecție săptămânală subcutanată
- Dulaglutidă 1,5 mg o injecție săptămânală subcutanată
- Insulină glargin: la început, o injecție subcutanată 10 UI/zi înainte de culcare, cu ajustare la fiecare 3-4 zile în primele 4 săptămâni ulterioare vizitei 5, apoi săptămânal până la vizita 8, având ca obiectiv o valoare a glicemiei pe stomacul gol < 5,6 mmol/l. Insulina era titrată săptămânal pe baza aceluiași algoritm, până la 78 de săptămâni.

Derularea studiului - 4 perioade:

1. adaptare a dozelor de tratament ADO (metformină și glimepiridă) timp de 10 săptămâni urmate de randomizare,
2. tratament de 52 de săptămâni,

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

3.extindere a perioadei de tratament de 26 de săptămâni,
4. urmărire a toleranței de 4 săptămâni.

Tratamente asociate Metformină ≥ 1 500 mg/zi și glimepiridă ≥ 4 mg/zi.

Criteriul principal de evaluare Variație medie a valorii HbA1c după 52 de săptămâni raportată la valoarea inițială.

Criteriile de evaluare secundare

- evoluția valorii HbA1c;
- procent de pacienți cu valori HbA1c < 7% și ≤ 6,5%;
- profil glicemic la 8 auto-măsurări realizate în 24 de ore;
- evoluția greutății.

Calculul numărului de subiecți necesar

Era necesar un eșantion de 279 de pacienți randomizați pe fiecare braț pentru a permite o concluzie statistică privind ipoteza principală de non-inferioritate între dulaglutidă 1,5 mg și insulină glargin, cu o eficacitate de 90% pe baza unei marje de non-inferioritate de 0,40%, a unei abateri tip pentru valoarea medie HbA1c estimată la 1,3%, a unui risc alfa bilateral 0,05, a unui procent de părăsire a studiului la 1 an de 20%.

Analiză statistică

Analiză principală: analiză de covarianță (ANCOVA) pe populația ITT, a evoluției valorii HbA1c plecând de la valoarea de referință, țara de provenienţă și tratamentele fiind definite ca efect fix și valorile de referință fiind covariabile. Datele lipsă au fost imputate în raport cu ultima valoare observată (LOCF). S-a realizat o analiză de sensibilitate pe populația PP.

Rezultate

Au fost selecționați în total 1300 de pacienți, dintre care 810 au fost randomizați.

La includere, caracteristicile pacienților erau comparabile în toate grupurile de tratament.

În grupul cu insulină glargin, tratamentul a fost inițiat cu 10 UI/zi urmat de o ajustare în funcție de valoarea glicemiei à jeun.

La 6 luni, doza medie era de 26,21 UI/zi, de 29,40 UI/zi la 12 luni și de 31,44 UI/zi la 18 luni. La randomizare, doza medie de metformină era de 2379 mg (grupul cu dulaglutidă 1,5 mg), de 2412 mg (grupul cu dulaglutidă 0,75 mg) și de 2419 mg (grupul cu insulină glargin).

La randomizare, doza medie de glimepiridă era de 6.25 mg (grupul cu dulaglutidă 1,5 mg), de 6.32 mg (grupul cu dulaglutidă 0,75 mg) și de 6.24 mg (grupul cu insulină glargin).

Criteriul principal de evaluare

La 12 luni, reducerea medie ajustată a valorii HbA1c a fost de (populație ITT):

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

-1,08% (ET: 0,06) în grupul dulaglutidă 1,5 mg (n = 263),

-0,63% (ET: 0,06) în grupul insulină glargin (n = 259)

Diferenţa dintre reducerile medii din cele 2 grupuri fiind de -0,45% IC 95% [-0,60, -0,29], p<0,001, s-a demonstrat non-inferioritatea dulaglutidei 1,5 mg versus insulină glargin în ceea ce privește controlul glicemiei la 12 luni.

Aceste rezultate au fost confirmate pe populația PP cu o reducere medie ajustată a valorii HbA1c de:

-1,09% (ET: 0,07) în grupul dulaglutidă 1,5 mg (n = 219),

-0,63% (ET: 0,07) în grupul insulină glargin (n = 212)

Diferenţa dintre reducerile medii din cele 2 grupuri fiind de -0,46% IC 95% [-0,63, -0,29], p<0,001, s-a demonstrat non-inferioritatea dulaglutidei 1,5 mg versus insulină glargin în ceea ce privește controlul glicemiei la 12 luni.

Criterii de evaluare secundare

La 12 luni, reducerea medie a valorii HbA1c în grupul cu dulaglutidă 1,5 mg era statistic superioară celei observate pe brațul cu insulină glargin (p<0,001, risc global alfa ajustat 0,025).

Diferența de reducere medie a valorii HbA1c între grupul cu dulaglutidă 0,75 mg și grupul cu insulină glargin era de -0,13% în favoarea dulaglutidei, demonstrând non-inferioritatea dulaglutidei față de insulină glargin (p<0,001), fără să se demonstreze superioritatea (p=0,05).

Terapie dublă sau triplă + insulin lispro (± metformin) vs. insulin glargine – AWARD 4

Obiectivul principal: compararea (non-inferioritate), la 26 de săptămâni, a controlului glicemiei obținut prin administrarea unei injecții săptămânale cu dulaglutidă 1,5 mg, versus controlul glicemiei obținut cu insulină glargin, la pacienții cu DT2, în combinație cu insulină prandială lispro (±metformină).

Metodă: Randomizat, cu grupuri paralele, deschis (dublu-orb pentru dozele de dulaglutidă).

Populație studiată

Principalele criterii de includere

- vârstă >18 ani
- 7%≤HbA1c≤11%
- DT2 (conform criteriilor de diagnostic ale OMS).
- tratament anterior cu insulină cu mai mult de 2 injecții/zi (inclusiv toate combinațiile: bazală/bazală și prandială/preamestec și exclusiv schemele care conțin doar produse prandiale) ± tratament oral. Dozele de insulină trebuie să fie stabile pe parcursul celor 3 luni dinaintea includerii.
- toleranța la metformină ≥ 1500 mg pe zi timp de 6 săptămâni cel puțin înainte de randomizare.
- greutate stabilă (± 5%)
- 23≤IMC≤45 kg/m² în cele 3 luni dinaintea includerii.

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Principalele criterii de excludere - La fel ca în studiul AWARD 1.

Grupuri de tratament Randomizare (1:1:1) și stratificare în funcție de țara de origine și de nivelul HbA1c inițial (HbA1c ≤8,5%, HbA1c >8%):

1. Dulaglutidă 1,5 mg o injecție săptămânală subcutanată
2. Dulaglutidă 0,75 mg o injecție săptămânală subcutanată
3. Insulină glargin: o injecție subcutanată seara, la culcare.

Derularea studiului 3 perioade:
- includere și adaptarea dozelor de metformină, durată de 10 săptămâni,
- tratament de 52 de săptămâni,
- urmărire a toleranței timp de 4 săptămâni după ultima vizită.

Tratamente asociate

Toți pacienții au primit 3 injecții de insulină prandială (insulină lispro)/zi. Se putea asocia doar metformină în doză stabilă ≥ 1500 mg/zi.

Criteriul principal de evaluare Variația medie a valorii HbA1c după 26 de săptămâni raportată la valoarea inițială.

Printre criteriile de evaluare secundare

Evoluția valorii HbA1c după 52 de săptămâni.
Procent de pacienți cu valori HbA1c < 7% și ≤ 6,5%.
Evoluția greutății.
Profil glicemic la 8 auto-măsurări realizate în 24 de ore.

Calculul numărului de subiecți necesar

Era necesar un eșantion total de 279 de pacienți randomizați pe fiecare braț, pe baza unei marje de non-inferioritate de 0,40%, a unei eficacități de 90%, a unei abateri tip pentru valoarea medie HbA1c estimată la 1,3%, a unui risc alfa bilateral 0,05, a unui procent de părăsire a studiului de 11% la 6 luni și de 20% la 1 an.

Analiză statistică

Analiză principală: analiză de covarianță (ANCOVA) pe evoluția valorii HbA1c plecând de la valoarea de referință, pe populația ITT, în care țară de origine și tratamentele, printre care metformină, au fost definite ca efect fix, iar valorile de referință au fost considerate covariabile. Datele lipsă au fost imputate în raport cu ultima valoare observată (LOCF). S-a realizat o analiză de sensibilitate pe populația PP.

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Au fost selecționați în total 1256 de pacienți, dintre care 884 au fost randomizați (=populație ITT). Dintre cei 884 de pacienți randomizați, 9 au fost excluși din analiza principală pe motivul absenței valorii HbA1c de referință. Analiza principală s-a derulat pe 875 de pacienți.

La includere, caracteristicile pacienților erau comparabile în fiecare dintre grupurile de tratament. Un procent de 61,5% dintre pacienți au fost tratați exclusiv cu insulină bazală, iar 38,5% cu insulină bazală și prandială. În faza de adaptare a dozelor, doza zilnică medie de insulină era de 56 de unități.

Un procent de 75-77% dintre pacienți primeau metformină. În perioada de studiu, 76,7% (n=678/884) dintre pacienți primeau metformină, iar 23,3% nu primeau.

La 52 de săptămâni, doza totală de insulină era de 95 UI/zi pe cele 2 brațe cu dulaglutidă contra 133 UI/zi pe brațul cu insulină glargin. Doza de insulină lispro era de 95 UI/zi pe cele 2 brațe dulaglutidă contra 70 UI/zi pe brațul insulină glargin. Rezultatele erau similare la 26 de săptămâni.

Criteriul principal de evaluare

La 26 de săptămâni, reducerea medie a valorii HbA1c în raport cu valoarea inițială a fost de (populație ITT):

- 1,64% pe brațul dulaglutidă 1,5 mg (n = 273),
- 1,41% pe brațul insulină glargin (n = 276).

Diferența medie a reducerii valorii HbA1c între grupul dulaglutidă 1,5 mg și grupul insulină glargin era de -0,22 IC95% [-0,38; -0,07], p<0.001, în favoarea dulaglutidei, demonstrând non-inferioritatea dulaglutidei 1,5 mg față de insulină glargin în control glicemiei la 6 luni. O analiză de sensibilitate derulată pe populația PP a indicat rezultate similare cu o reducere medie a valorii HbA1c în raport cu valoarea inițială (populație PP):

- 1,69% pe brațul dulaglutidă 1,5 mg (n = 220),
- 1,42% pe brațul insulină glargin (n = 223).

Diferența medie a reducerii valorii HbA1c între grupul dulaglutidă 1,5 mg și grupul insulină glargin era de -0,27 IC95% [-0,43 ; -0,11], p<0.001.

Criterii de evaluare secundare

La 26 de săptămâni, dulaglutida 1,5 mg era mai eficientă în reducerea medie a valorii HbA1c în raport cu insulina glargin (p=0,003), cât și cu dulaglutidă 0,75 mg (p=0,015).

Un procent mai mare de pacienți a atins obiectivul glicemic HbA1c < 7,0% pe cele 2 brațe dulaglutidă (67,6% și 69%) în raport cu grupul insulină glargin (56,8%).

Informații privind toleranța medicamentului Dulaglutidum

Datele provin de la 6005 pacienți incluși în studiile de fază 2 și 3, dintre care 4006 pacienți au primit cel puțin o doză de dulaglutidă (adică 3531 pacienți ani). Puțin peste 3000 de pacienți au fost expuși la dulaglutidă timp de cel puțin 24 de săptămâni, 2279 timp de cel puțin 50 de săptămâni și 369 timp de aproximativ 2 ani.

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

❖ În studiile controlate cu placebo (cu durată maximă de 26 de săptămâni)

Procentul de pacienți care au prezentat cel puțin un eveniment nedorit sub tratament a fost comparabil în grupurile tratate cu dulaglutidă (1,5mg și 0,75 mg în combinație, 69,8%) versus placebo (66,7%).

Evenimentele gastrointestinale: greață (16,8% vs. 5,3%), diaree (10,7% vs. 6,7%) și vărsături (9,3% vs. 2,3%) au fost cele mai frecvente și mai des raportate în grupul tratat cu dulaglutidă comparativ cu grupul care a primit placebo.

Întreruperea tratamentului sau retragerea din studiu au fost raportate mai frecvent în grupul cu placebo (7%) decât în grupul cu dulaglutidă (4,7%). Hiperglicemia a fost motivul cel mai frecvent de retragere la pacienții din grupul cu placebo (3,2%). Nu s-a identificat nicio diferență între incidențele evenimentelor nedorite grave la pacienții tratați cu dulaglutidă (4,2%) comparativ cu grupul care a primit placebo (4,4%).

❖ În studiile cu comparatori activi (durată de 26-104 săptămâni)

La fel ca în studiile controlate cu placebo, evenimentele nedorite gastrointestinale au fost cele mai frecvente, în procent de 43,9% în grupul cu dulaglutidă 1,5mg și 34,5% în grupul cu dulaglutidă 0,75mg.

Evenimentele nedorite gastrointestinale au fost mai frecvente în grupul cu dulaglutidă 1,5mg decât în grupul cu dulaglutidă 0,75mg.

- greață (21,2% vs. 12,9% vs. 9,9% comparatori),
- diaree (13,7% vs. 10,7% vs. 8,0 comparatori),
- vărsături (11,5% vs. 6,8% vs. 4,4% comparatori).

Tabelul 4: Evenimente nedorite (EI) > 5% dintre pacienți (studii pe dulaglutidă controlate cu placebo)

	Placebo (N=568) n (%)	**Dula 0,75 mg** (N=836) n (%)	**Dula 1,5 mg** (N=834) n (%)	**Total Dula** (N=1670) n (%)
Pacienți cu cel puțin un EI	**379 (66,7)**	**569 (68,1)**	**597 (71,6)**	**1166 (69,8)**
Greață	30 (5,3)	104 (12,4)	176 (21,1)	280 (16,8)
Diaree	38 (6,7)	74 (8,9)	105 (12,6)	179 (10,7)
Vărsături	13 (2,3)	50 (6,0)	105 (12,6)	155 (9,3)
Rinofaringită	42 (7,4)	65 (7,8)	65 (7,8)	130 (7,8)
Cefalee	40 (7,0)	50 (6,0)	67 (8,0)	117 (7,0)
Pierderea poftei de mâncare	9 (1,6)	41 (4,9)	72 (8,6)	113 (6,8)
Dispepsie	13 (2,3)	34 (4,1)	48 (5,8)	82 (4,9)
Hiperglicemie	30 (5,3)	5 (0,6)	5 (0,6)	10 (0,6)

Cazurile de întrerupere a tratamentului au fost mai frecvente în grupul tratat cu dulaglutidă 1,5 mg (10,4%) decât în grupul cu dulaglutidă 0,75mg (7,7%). Procentele de evenimente nedorite gastrointestinale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

pentru dulaglutidă 1,5 mg: 4,8% și pentru dulaglutidă 0,75 mg: 2,5%. Incidența cazurilor de întrerupere a tratamentului ca urmare a unui eveniment nedorit a fost de 8,4% pentru dulaglutidă 1,5 mg.

❖ Studiu cu dulaglutidă 1,5 mg versus liraglutidă (AWARD 6)

S-a observat un procent similar de pacienți cu cel puțin un eveniment nedorit pe brațele tratate cu dulaglutidă și liraglutidă în doză maximă (61,9% versus 63,0%). Principalele 3 evenimente nedorite au fost greața (pentru dulaglutidă și liraglutidă 20,4% și respectiv 18,0%), diareea (12,0% pentru ambele) și cefaleea (7,4% vs. 8,3%).

Incidența cazurilor de retragere din studiu sau de întrerupere a tratamentului din cauza evenimentelor nedorite a fost similară pentru dulaglutidă 1,5 mg și liraglutidă, (18 pacienți pe fiecare braț, adică 6%) în principal din cauza evenimentelor digestive (respectiv 3,0% și 4,3%).

Incidența efectelor nedorite grave a fost numeric superioară pe brațul tratat cu liraglutidă 1,8 mg (4%) versus 2% pe brațul cu dulaglutidă 1,5 mg.

❖ Deces

S-a raportat un număr total de 17 decese pe durata programului de dezvoltare clinică cu dulaglutidă. Nouă dintre aceste decese au fost raportate la pacienții care primiseră dulaglutidă, însă investigatorii nu au considerat niciunul dintre aceste decese ca fiind asociat cu dulaglutida sau cu procedurile din protocol.

❖ Imunogenitate

Datele obținute din studiile clinice de fază II sau III au indicat o incidență ușoară a anticorpilor anti-dulaglutidă, de 1,6% faţă de 0,7% pentru placebo sau comparatori non-GLP-1. La majoritatea pacienților expuși la dulaglutidă și care au dezvoltat anticorpi, intensitatea răspunsului imunitar a fost redusă, cu excepția unui număr de 4 pacienți care au prezentat un nivel ridicat (>1/128).

În RCP-ul medicamentului Trulicity se precizează că „în cadrul studiilor de fază II sau III realizate, 4006 pacienți au fost expuși la dulaglutidă în monoterapie sau în combinație cu alți agenți hipoglicemianți. Efectele nedorite raportate cel mai frecvent în testele clinice au fost de natură gastrointestinală, inclusiv greață, vărsături și diaree. În general, intensitatea acestor efecte a fost ușoară spre moderată și tranzitorie.”

Concluzii privind rezultatele studiilor de eficacitate și toleranță

Cererea de înregistrare a medicamentului TRULICITY cuprinde datele obținute din 5 studii de fază III (dintre care 3 cu design deschis) care au înrolat pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu un control insuficient obținut prin măsuri igieno-dietetice exclusive sau asociate tratamentului antidiabetic.

Rezultatele obținute pe baza criteriului principal de evaluare comun tuturor acestor studii, pentru identificarea variației HbA1c, sunt prezentate în tabelul de mai jos.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale
Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Tabelul 5: Rezultate obținute pe baza criteriului principal de evaluare a eficacității dulaglutidei

Indicații	Tipuri de pacienți incluși	Tratamente studiate	Rezultate pe baza criteriului principal: variația valorii HbA1c
Monoterapie vs. metformină (Studiul AWARD 3)	DT2 necontrolat prin măsuri igieno-dietetice exclusive sau asociate cu un ADO în altă doză decât cea optimă 6,5%≤HbA1c≤ 9,5%	ITT = 807 DULA 0,75 mg: 270 DULA 1,5 mg: 269 MET: 268	La 26 de săptămâni: Diferență medie ajustată DULA 1,5 mg versus MET:-0,22 IC95%[-0,36 ;-0,08]; p<0,001. **Non-inferioritate demonstrată.**
Terapie duală + metformină vs. liraglutidă (Studiul AWARD 6)	DT2 necontrolat pe durata regimului terapeutic, exercițiilor fizice și MET ≥1500 mg/zi după min. 3 luni. 7,0%≤HbA1c≤10%	ITT : 599 DULA 1,5 mg : 299 LIRA 1,8 mg : 300	La 6 luni: Diferență de reducere medie într brațe de - 0,06% în favoare dulaglutidei (IC95% [-0,19; 0,07] (p<0,001). **Non-inferioritate demonstrată**.
Terapie duală + metformină vs. sitagliptină (Studiul AWARD 5)	DT2 8,0%≤HbA1c≤9,5% prin măsuri igieno-dietetice exclusive sau ≥7,0% și ≤9,5% în tratament cu MET în monoterapie sau în combinație cu un alt ADO	ITT : 1085 DULA 0,75 mg :302 DULA 1,5 mg :304 SITA : 315 Placebo : 177	La 12 luni: Diferență de reducere a valorii HbA1c între cele 2 grupuri -0,71% (IC95% [-0,87%; -0,55%], p<0,001). **Non-inferioritate demonstrată**.
Terapie triplă + metformină + sulfoniluree vs. insulină glargin (Studiul AWARD 2)	DT2 necontrolat în tratament cu 1, 2 sau 3 ADO (inclusiv cel puțin MET sau o SULF) 7,0%≤HbA1c≤11% în monoterapie (MET ≥ 1500 mg/zi sau glimepiridă ≥4 mg/ zi) sau între 7,0% și 10% în terapie dublă sau triplă	ITT : 807 DULA 0,75 mg :272 DULA 1,5 mg : 273 Insulină glargin: 262	La 12 luni: Diferență de reducere medie înt dulaglutidă 1,5 mg și insulină glargin - 0,45% IC 95% [-0,60, -0,29], p<0,001. **Non-inferioritate demonstrată**.
Terapie duală sau terapie triplă + insulină lispro (±metformină) vs. insulină glargin (Studiul AWARD 4)	DT2 necontrolat prin insulinoterapie convențională (≤2 injecții/zi) 7,0%≤HbA1c≤11%	Total : 884 DULA 0,75 : 293 DULA 1,5 : 295 Glargin: 296	La 26 de săptămâni: Diferența medie a reducer valorii HbA1c între grupu dulaglutidă 1,5 mg și grupu insulină glargin era de -0,2 IC95% [-0,38 ; -0,07], p<0,001. **Non-inferioritate demonstrată.**

Comisia de Transparență a considerat studiile clinic nu evidențiază nicio diferență semnificativă dintre cele 2 doze de dulaglutidă disponibile.

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

S-a realizat un studiu asupra indicației în monoterapie la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 necontrolați prin măsuri igieno-dietetice exclusive sau în combinație cu un ADO (≤50% din doza zilnică maximă recomandată), în majoritate cu metformină, ceea ce nu corespunde strict indicației AMM care recomandă monoterapia cu TRULICITY numai pacienților intoleranți la metformină.

În terapia dublă cu metformină, pacienții incluși în studiile AWARD 5 și 6 nu prezentau contraindicații la sulfoniluree. Totuşi, în absența controlului glicemiei sub tratament cu metformină, se preconizează trecerea la terapie dublă cu metformină + sulfoniluree. Studiul AWARD 5 ar fi trebuit să efectueze o comparație cu o sulfoniluree, mai degrabă decât cu sitagliptina. În studiul deschis versus liraglutidă, s-a evidențiat non-inferioritatea în ceea ce privește variația valorii HbA1c la 6 luni, fără să se scoată în evidență superioritatea dulaglutidei față de liraglutidă.

Studiul AWARD 4 derulat asupra terapiei duale sau triple + insulină lispro (±metformină) cuprindea în majoritate (75-77%, în funcție de grup) pacienți tratați cu metformină. Din acest motiv, datele clinice privind eficacitatea dulaglutidei în combinație cu insulină în monoterapie nu sunt utilizabile.

Lipsesc datele privind morbiditatea şi mortalitatea, dar la data publicării raportului HAS era în derulare un studiu ale cărui rezultate sunt așteptate în anul 2019.

Procentul de pacienți care au prezentat cel puțin un eveniment nedorit în timpul tratamentului a fost comparabil în grupurile care au primit dulaglutidă (1,5mg și 0,75 mg împreună, 69,8%) sau placebo (66,7%). Evenimentele nedorite raportate cel mai frecvent în asociere cu dulaglutidă, în raport cu placebo, au fost evenimente gastrointestinale: greață (16,8% vs. 5,3%), diaree (10,7% vs. 6,7%) și vărsături (9,3% vs. 2,3%).

În studiile cu comparatori activi ca și în studiile controlate cu placebo, evenimentele nedorite gastrointestinale au fost cele mai frecvente pentru dulaglutidă 1,5mg vs. dulaglutidă 0,75 mg vs. comparatori:

- greață (21,2% vs. 12,9% vs. 9,9%),
- diaree (13,7% vs. 10,7% vs. 8,0%)
- vărsături (11,5% vs. 6,8% vs. 4,4%).

Cazurile de întrerupere a tratamentului au fost mai frecvente în grupul tratat cu dulaglutidă 1,5 mg (10,4%) decât în grupul care a primit dulaglutidă 0,75mg (7,7%). Procentele de evenimente nedorite gastrointestinale pentru dulaglutidă 1,5 mg: 4,8% și pentru dulaglutidă 0,75 mg: 2,5%. Incidența cazurilor de întrerupere a tratamentului ca urmare a unui eveniment nedorit a fost de 8,4% pentru dulaglutidă 1,5 mg.

Profilul de tolerabilitate pare similar cu cel al liraglutidei. În studiul cu dulaglutidă 1,5 mg versus liraglutidă (AWARD 6), s-a observat un procent similar de pacienți cu cel puțin un eveniment nedorit pe brațele tratate cu dulaglutidă și liraglutidă în doză maximă (61,9% versus 63,0%). Principalele 3 evenimente nedorite au fost greața (pentru dulaglutidă și liraglutidă 20,4% și respectiv 18,0%), diareea (12,0% pentru ambele) și durerea de cap (7,4% vs. 8,3%).

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Poziționarea medicamentului Dulaglutidum în cadrul strategiei terapeutice

Conform recomandărilor de tratament al diabetului zaharat de tip 2, introducerea unui analog GLP-1, inclusiv dulaglutidă (ingredientul activ din Trulicity) **este fezabilă în situații speciale:**

- ✓ în stadiul terapiei duale, în caz de intoleranță sau contraindicație la sulfoniluree și dacă abaterea de la obiectiv este > 1% pentru HbA1c sau în caz de eșec al terapiei duale orale, **în asociere cu metformină** dacă IMC ≥30 kg/m^2 sau dacă creșterea în greutate în timpul tratamentului cu insulină sau episoadele de hipoglicemie sunt îngrijorătoare.
- ✓ în stadiul de terapie triplă, **în asociere cu terapia dublă metformină + sulfoniluree** dacă IMC ≥30 kg/m^2 sau dacă creșterea în greutate în timpul tratamentului cu insulină este îngrijorătoare.
  - dacă nu se atinge obiectivul glicemic în pofida unei terapii duale cu metformină + sulfoniluree și dacă abaterea de la obiectivul HbA1C este >1%,
  - dacă nu se atinge obiectivul glicemic în pofida unei terapii triple orale cu metformină + sulfoniluree.

Medicamentul TRULICITY reprezintă **o alternativă terapeutică la insulina cu acțiune rapidă dacă este necesară introducerea unei terapii triple constând în insulină bazală și metformină** în doză optimă la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 controlați insuficient prin aceste tratamente, cu intoleranță sau contraindicație la sulfoniluree sau cu eșec al terapiei triple cu insulină/metformină/sulfoniluree.

Se va realiza în prealabil o titrare adecvată pentru normalizarea glicemiei a jeun. Această utilizare se înscrie în cadrul unei indicații de specialitate care justifică escaladarea terapeutică pentru tratarea diabetului zaharat de tip 2.

În absența datelor clinice utilizabile privind combinația dulaglutidă + insulină bazală exclusivă, utilizarea Trulicity nu este recomandată în terapia duală cu insulină bazală.

În concluzia raportului, Comisia de Transparență a considerat că serviciul medical oferit de Trulicity este:

- **insuficient în monoterapie și în terapia dublă cu insulină** pentru se lua în considerare în sistemul național de asigurări de sănătate în vederea compensării.
- **important în terapia dublă cu metformin, în terapia triplă cu metformin și sulfoniluree, precum și în terapia triplă cu metformin și insulină**.

Comisia a emis un aviz pozitiv pentru înscrierea medicamentului Dulaglutidum pe lista de medicamente compensate pentru asigurați și pe lista de medicamente autorizate pentru uz în colectivități, ca dublă terapie în asociere cu metformin, triplă terapie cu metformin și o sulfoniluree și ca terapie triplă în asociere cu metformin și insulină.

Procentul de rambursare propus pentru aceste indicații a fost 65%.

În măsura în care studiile comparative de evaluare a eficacității și toleranței pentru medicamentul Dulaglutidum față de comparatori activi nu scot în evidență avantajul clinic al dulaglutidei, Comisia apreciază că acest produs medicamentos **nu aduce îmbunătățiri serviciilor medicale oferite (ASMR V)** în îngrijirea

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

pacienţilor diagnosticaţi cu diabet zaharat de tip 2 în combinaţie cu alte agenţi hipoglicemici, inclusiv insulină, când acestea, împreună cu dieta şi exerciţiile fizice nu asigură un control adecvat al glicemiei.

2.2. NICE

Medicamentul Dulaglutid nu a fost evaluat de autoritățile competente din Marea Britanie, pe site-ul oficial fiind publicat doar un rezumat al informațiilor relevante cu privire la acest produs medicamentos [5].

Pentru reducerea nivelurilor HbA1c la persoanele cu diabet zaharat de tip 2, dulaglutida administrată o dată pe săptămână în asociere cu metformină, s-a dovedit superioară din punct de vedere statistic faţă de exenatid administrat de două ori pe zi (ambele în combinaţie cu sitagliptină) şi nu a fost inferioară din punct de vedere statistic faţă de liraglutidă administrat în doză zilnică de 1,8 mg. La fel ca în cazul altor agonişti ai receptorilor pentru peptidul 1 glucagon-like (GLP-1), există date limitate provenite din studii clinice randomizate şi controlate (SRC) despre efectul dulaglutidei asupra rezultatelor importante pentru pacient, cum sunt ratele evenimentelor micro/macrovasculare sau siguranţa asociată cu tratamentul de lungă durată.

Dulaglutidum (Trulicity) a fost aprobat pentru punerea pe piaţa europeană în noiembrie 2014 fiind lansat în Marea Britanie în ianuarie 2015.

Studiile clinice de fază III, randomizate și controlate în care a fost evaluat medicamentul dulaglutidum au inclus o populaţie amplă de pacienţi cu diabet de tip 2. Prezenta trecere în revistă a dovezilor are la bază rezultatele din 3 SRC, care au fost publicate integral: AWARD 1 (Wysham et al. 2014), AWARD 5 (Nauck et al. 2014) şi AWARD 6 (Dungan et al. 2014).

Dulaglutidum a fost comparat cu insulina glargin în combinaţie cu metformină şi cu glimepiridă (AWARD 2, Giorgino et al. 2015) şi în combinaţie cu insulina lispro prandială însoţită sau nu de metformină (AWARD 4, Blonde et al. 2015). Date din studiile AWARD 2 şi 4 incluse în Raportul Public European de Evaluare a dulaglutidă (Trulicity) (EPAR) au fost utilizate pentru a suplimenta datele din cele 3 studii publicate incluse în această prezentare a dovezilor.

În studiul AWARD 1 (Wysham et al. 2014) **dulaglutidum administrat în doze de 1,5 mg şi 0,75 mg** o dată pe săptămână (**în asociere cu metformină şi pioglitazonă**) **a fost superior faţă de placebo şi de exenatid** administrat de două ori pe zi din punct de vedere al variaţiei nivelului de HbA1c faţă de valorile iniţiale (medie 65,0 mmol/mol [8,1%], p<0,001 pentru toate comparaţiile). După 26 de săptămâni, reducerea HbA1c a fost de 16,5 mmol/mol (1,51%) pentru dulaglutidă 1,5 mg; 14,2 mmol/mol (1,30%) pentru dulaglutidă 0,75 mg; 10,8 mmol/mol (0,99%) pentru exenatide; şi 5,0 mmol/mol (0,46%) pentru placebo.

În studiul AWARD 5 (Nauck et al. 2014) **dulaglutidum administrat în doze de 1,5 mg şi 0,75 mg** o dată pe săptămână **a fost superior faţă de sitagliptin** utilizată în doză de 100 mg o dată pe zi (ambele medicamente fiind administrate împreună cu terapie de fond cu metformină în doze de cel puţin 1500 mg

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

pe zi), din punct de vedere al variaţiei nivelului de Hb1Ac faţă de valorile iniţiale (medie 65,0 mmol/mol [8,1%], p<0,001 pentru ambele comparaţii). După 52 de săptămâni, reducerea HbA1c a fost de 12,0 mmol/mol (1,10%) pentru dulaglutidă 1,5 mg; 9,5 mmol/mol (0,87%) pentru dulaglutidă 0,75 mg; şi 4,3 mmol/mol (0,39%) pentru sitagliptină.

În studiul AWARD 6 (Dungan et al. 2014) **dulaglutidum administrat în doză de 1,5 mg** o dată pe săptămână **nu a fost inferior faţă de liraglutidum** utilizat în doză de 1,8 mg o dată pe zi (ambele medicaemnte fiind administrate împreună cu o terapie pre-existentă stabilă cu metformină în doze zilnice de cel puţin 1500 mg), din punct de vedere al variaţiei nivelului de HbA1c faţă de valorile iniţiale (medie 65,0 mmol/mol [8,1%]). După 26 de săptămâni, reducerea HbA1c a fost de 16 mmol/mol (1,42%) pentru dulaglutidă, faţă de 15 mmol/mol (1,36%) pentru liraglutidă (p<0,0001 pentru non-inferioritate).

În cele 6 SRC din programul AWARD, s-a observat o reducere ponderală faţă de nivelul iniţial cuprinsă între 0,87 kg şi 3,03 kg, asociată cu doza de 1,5 mg de dulaglutidă. Scăderea ponderală care a însoţit tratamentul cu 1,5 mg de dulaglutidă o dată pe săptămână a fost similară cu cea observată în cazul tratamentului cu exenatid în doză de 10 micrograme de două ori pe zi, dar a fost mai redusă decât cea asociată cu liraglutidă în doză de 1,8 mg pe zi.

În Raportul Public European de Evaluare se precizează că incidenţa reacţiilor adverse frecvente, cum sunt afecţiunile gastrointestinale, a fost similară cu cea raportată în trecut pentru alţi agonişti ai receptorilor GLP-1 în populaţiile integrate folosite pentru analizele de siguranţă în studiile de fază II şi III (n= 4006). În general, incidenţa reacţiilor adverse a depins de doza administrată. În studiul AWARD 1 (Wysham et al. 2014), incidenţa evenimentelor GI a fost de 47% în grupul tratat cu 1,5 mg de dulaglutidă o dată pe săptămână şi de 42% în grupul tratat cu exenatid 10 micrograme de două ori pe zi. În studiul AWARD 6 (Dungan et al. 2014), incidenţa a fost 36% în ambele grupuri, indiferent dacă au fost tratate cu 1,5 mg de dulaglutidă o dată pe săptămână sau cu 1,8 mg de liraglutidă o dată pe zi.

La atingerea endpoint-ului primar, rata medie a episoadelor de hipoglicemie simptomatică a fost de 0,34 evenimente pe persoană şi pe an pentru tratamentul cu 1,5 mg de dulaglutidă o dată pe săptămână, faţă de 0,52 pentru terapia cu 1,8 mg de liraglutidă o dată pe zi (AWARD 6, Dungan et al. 2014), iar în studiul AWARD 1 (Wysham et al. 2014), ratele medii ale aceloraşi episoade au fost de 0,45, 1,10, 1,47 şi 0,37 evenimente pe persoană şi pe an pentru tratamentul cu dulaglutidă 1,5 mg, dulaglutidă 0,75 mg, exenatid 10 micrograme de două ori pe zi şi respectiv cu placebo. Conform Rezumatului Caracteristicilor Produsului Trulicity, incidenţa episoadelor confirmate de hipoglicemie simptomatică a crescut atunci când dulaglutida a fost utilizată în asociere cu o sulfoniluree (plus metformină) sau cu insulină prandială.

În Rezumatul Caracteristicilor Produsului Trulicity se precizează că reacţiile la locul injectării sunt mai puţin frecvente (incidenţă mai mare de 1 la 1000 şi mai mică de 1 la 100). În studiul AWARD 6 (Dungan et al. 2014), reacţiile la locul injectării s-au produs la 0,3% dintre subiecţii din grupul tratat cu dulaglutidă faţă de 0,7% dintre cei din grupul care a primit liraglutidă (în doza cea mai mare), iar în studiul AWARD 1 (Wysham

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

et al. 2014) au fost raportate câte o reacţie la locul injectării în grupurile tratate cu dulaglutidum 1,5 mg şi cu exenatid.

În Rezumatul Caracteristicilor Produsului Trulicity se precizează că dulaglutidum administrat în doze de 1,5 mg la persoane fără tulburări iniţiale de conducere cardiacă s-a asociat cu creşteri medii mici ale intervalului PR (între 2-3 milisecunde faţă de valorile iniţiale, comparativ cu placebo) şi cu bloc atrioventricular de gradul întâi cu o incidenţă de 2,4%. În EPAR se precizează că un studiu care urmăreşte evenimentele cardiovasculare se află în curs de desfăşurare, estimându-se că rezultatele vor fi raportate în 2019.

Datele despre siguranţa utilizării pe termen lung sunt limitate; numai 9% dintre pacienţii care au alcătuit populaţia integrată folosită pentru analizele de siguranţă ale studiilor de fază II şi III au primit, citată în EPAR, au primit dulaglutidă timp de 2 ani şi mai puţin de jumătate dintre aceştia au primit doza de 1,5 mg.

La fel ca în cazul altor agonişti ai receptorilor GLP-1, există date limitate provenite din SRC despre rezultatele tratamentului cu dulaglutidă importante pentru pacient, cum ar fi ratele evenimentelor microvasculare sau macrovasculare. Dovezile care susţin eficacitatea sunt obţinute numai prin urmărirea unor endpoint-uri de substituţie, în special a reducerilor HbA1c comparativ cele oferite de alţi agenţi normoglicemianţi, dar nu există comparaţii directe cu alţi agonişti ai receptorilor GLP-1 cu administrare unică săptămânală. Semnificaţia clinică a datelor trebuie să fie evaluată în contextul mai larg al dovezilor existente pentru managementul diabetului de tip 2.

2.3. SMC

Consorţiul Scoţian al Medicamentului a publicat în data de 4 decembrie 2015 pe site-ul oficial raportul de evaluare pentru medicamentul Dulaglutidum 0,75 mg și 1,5 mg soluție injectabilă în stilou preumplut [6], indicat în tratamentul pacienților adulți diagnosticați cu diabet zaharat tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, asociat cu alte produse medicamentoase care scad nivelul glucemiei, inclusiv insulină, când acestea împreună cu dieta şi exerciţiile fizice nu asigură un control glicemic adecvat.

A fost recomandată rambursarea numai pentru medicamentul Dulaglutidum administrat în cadrul triplei terapii, la pacienții la care două medicamente antidiabetice orale nu asigură controlul glicemiei.

Medicamentul Dulaglutidum nu a fost evaluat ca monoterapie.

Informații privind eficacitatea comparativă a medicamentului Dulaglutidum

Dulaglutid este un agonist al receptorilor pentru peptidul 1 glucagon-like (GLP-1) cu acţiune antihiperglicemică. În prezenţa unor concentraţii crescute ale glucozei, dulaglutid determină creşterea nivelurile intracelulare ale AMP ciclic (AMPc) în celulele beta-pancreatice, ceea ce produce eliberarea de insulină. Dulaglutid inhibă secreţia de glucagon cu scăderea producţiei hepatice de glucoză. De asemenea, dulaglutid încetineşte evacuarea gastrică.

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Au fost analizate două studii clinice AWARD-1 și 2, cu design deschis (excepție făcând comparația cu placebo din primul) în care au fost înrolați pacienți adulți diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 care prezentau un control glicemic inadecvat definit prinr-o concentrație a hemoglobinei glicozilate (HbA1c) de cel puțin 7%, care nu depășește 11% după monoterapia cu antidiabetice orale și 10% după administrarea de antidiabetice orale în asociere.

În anumite faze, pacienții care nu au fost tratați cu antidiabetice orale specifice (metformin+pioglitazonă în studiul clinic AWARD 1 și metformin+glimepirid în studiul clinic AWARD 2) au început tratamentul cu acest tip de medicamente cu titrarea dozelor timp de 2 sau 4 săptămâni și păstrarea nemodificată a acestora timp de 8 săptămâni. Pacienții cu HbA1c > 6,5% au fost randomizați la terapia din cadrul studiului, stratificarea făcându-se în funcție de țară și nivelul hemoglobinei glicozilate (HbA1c ≤ 8.5% sau HbA1c > 8.5%).

În studiul AWARD 1 pacienții au fost randomizați în raport de 2:2:2:1 la un tratament cu durata de 52 săptămâni cu:

- dulaglutidum 1,5 mg sau 0,75 mg s.c., săptămânal;
- exenatid 5 micrograme s.c. x2/zi timp de 4 săptămâni, urmat de 10 micrograme s.c. x2/zi;
- placebo s.c. o dată pe săptămână timp de 26 de săptămâni, continuat cu dulaglutidum 1.5 mg sau 0.75 mg s.c. săptămânal.

În studiul clinic AWARD 2 pacienții au fost randomizați în mod egal pentru un tratament cu o durată de 78 săptămâni cu dulaglutidum 1.5 mg sau 0.75 mg s.c. o dată pe săptămână sau insulinum glargine o dată pe zi, titrată pentru o glicemie preprandială < 5.6 mmol/L.

Obiectivul principal a fost variația media a valorilor inițiale ale HbA1c în săptămânile 26 și 52. Evaluarea s-a realizat asupra populației aflate în intenție de tratament care a cuprins toți pacienții randomizați tratați cu cel puțin o doză din medicamentul studiat, folosind analiza covarianței ANCOVA.

Studiul clinic AWARD 1 a urmărit testarea superiorității dulaglutidei față de placebo și apoi a non-inferiorității față de comparatorul activ. În ambele studii clinice non-inferioritatea versus comparatori activi a fost evaluată în baza unei limite de 0.4%.

În studiul clinic AWARD 1 variația mediei celor mai mici pătrate a valorii HbA1c înregistrată până în săptămâna 26 pentru dulaglutidum 1.5 mg, dulaglutidum 0.75 mg, exenatidum și placebo au fost -1.51%, -1.30%, -0.99% și -0.46%. Diferențele pentru dulaglutidum 1,5 mg și 0.75 mg au fost semnificativ mai mari comparativ cu placebo: -1.05% (95% CI [-1.22;-0.88]) și -0.84 (95%CI [-1.01;-0.67]) și comparativ cu exenatida, -0.52% (95% CI [-0.66;-0.39]) și -0.31 (95%CI [-0.44;-0.18]).

Variația aceluiași indicator în studiul clinic AWARD 2 pentru dulaglutidum 1,5 mg, dulaglutidum 0,75mg și insulin glargin au fost: -1,08%, -0,76% și -0,63%. Non-inferioritatea a fost demonstrată pentru ambele doze de dulaglutidum comparativ cu insulina glargine: -0,45% (95% CI [-0.60;-0.29]) pentru dulaglutidum 1,5 mg și -0.13% (95% CI [-0.29;0.02]) pentru dulaglutidum 0.75 mg.

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Variația greutății corporale evaluată din momentul includerii în studiu până în săptămâna 26, folosind media celor mai mici pătrate a fost de -1.30kg, 0.20kg, -1.07kg și 1.24kg pentru dulaglutidum 1.5 mg și 0.75 mg, exenatidum și placebo.

În studiul clinic AWARD 2 s-a înregistrat o diferență semnificativă în săptămâna 52 în grupurile dulaglutid 1,5 mg și 0,75 mg comparativ cu insulinum glargin: -1.87 kg și -1.33 kg versus 1.44 kg.

În studiile AWARD 1 și 2 s-a înregistrat o variație mică față de momentul inițial, fără să existe diferențe semnificative între tratamente în ceea ce privește scala EQ-5D (mobilitate, auto-îngrijire, activități uzuale, durere/discomfort și anxietate/depresie) și cea vizual analogică a statusului curent de sănătate.

În studiul clinic deschis, de fază III, AWARD 6, 599 pacienți adulți diagnosticați cu diabet zaharat tip 2, controlat insuficient (cu valori ale HbA1c cuprinse între 7% și 10%), tratați cu metformin (cel puțin 1500 mg/zi) au fost randomizați în mod egal, stratificarea făcându-se în funcție de țară și valorile inițiale ale HbA1c (≤ 8.5% sau > 8.5%) la dulaglutidum 1.5 mg s.c. o dată pe săptămână sau liraglutidum 1.8 mg s.c. zilnic timp de 26 săptămâni.

Obiectivul principal, variația medie cuprinsă între momentul inițial și săptămâna 26 a fost -1.42% și -1.36% în cele două brațe, ceea ce înseamnă o diferență de -0.06% (95%CI [-0.19%;0.07%]) care s-a regăsit în intervalul prespecificat de non-inferioritate de 0.4%. Valoarea medie a scăderii greutății corporale la 26 de săptămâni a fost 2.9 kg și 3.61 kg în grupurile respective, cu o diferență între grupuri de 0.71 kg (95%CI [0.17;1.26]), p=0.011.

Informații privind siguranța medicamentului Dulaglutidum

Evenimentele adverse produse de dulaglutidum sunt similare cu cele ale unui agonist GLP-1. În studiul clinic AWARD-1 s-a administrat dulaglutidum 1.5 mg o dată pe săptămână și exenatidum de două ori pe zi. Proporția evenimentelor adverse observate a fost similară între cele două grupuri (77% și 72%):

- evenimente adverse severe 4.3% și 5.4%,
- evenimente adverse gastrointestinale 47% versus 42%,
- greață 28% versus 26%,
- vărsături 17% vs. 11%,
- diaree 11% versus 6%,
- hipoglicemie (definită ca nivel al glucozei plasmatice ≤ 3.9 mmol/L și/sau simptome de hipocalcemie au fost raportate de 10% versus 16%, la 26 de săptămâni (p=0.007), respectiv 12% versus 18% la 52 de săptămâni,
- creșterea medie a valorilor enzimelor pancreatice (p-amilază, amilaza totală și lipaza) a fost mai mare pentru dulaglutidum 1.5 mg comparativ cu exenatidum administrat de două ori pe zi la 26 de săptămâni și mai mare pentru amilaza totală și p=amilaza la 52 de săptămâni. Incidența pacienților la care nivelul enzimelor pancreatice a depășit limita superioară normală pe parcursul tratamentului a fost similară în cadrul grupurilor.

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

În studiul clinic AWARD 2 ratele globale pentru evenimentele adverse și a celor severe au fost similare între grupuri până în săptămâna 78. La 78 de săptămâni dulaglutidum 1.5 mg comparativ cu insulinum glargin a cauzat următoarele tipuri de reacții adverse:

- greață 15% versus 1.5%,
- diaree 11% versus 5.7%,
- hipoglicemia totală 59% vs. 71% iar hipoglicemia totală 0.7% și 0.8%,
- ambele doze de dulaglutidum au cauzat creștere nivelului enzimelor pancreatice care a fost semnificativă comparativ cu insulin glargin pentru p-amilază, amilaza totală și lipază.

În studiul clinic AWARD 6 evenimentele adverse raportate la adminstrarea dulaglutidei 1.5 mg și liragutidei 1.8 mg au fost similare:

- evenimente adverse totale 62% versus 63%,
- evenimente adverse severe 2% vs. 4%,
- evenimente adverse gastrointestinale 36% (în ambele brațe ale studiului clinic),
- greață 20% vs. 18%,
- diaree 12%,
- vomismente 7% și 8%,
- hipogliceme 8.7% vs. 5.7%.

În toate studiile clinice incidența reacțiilor adverse la locul injectării pentru dulagutidă a fost redusă, similar cu a altor agenți din aceeași clasă. Evenimente adverse pancreatice severe, pancreatita și cancerul pancreatic au fost identificate ca riscuri potențiale. Ca și alți agoniști GLP-1 dulaglutida determină efecte cardiovasculare ca scăderea tensiunii arteriale și fibrilație atrială. Relevanța clinică a acestor evenimente este incertă.

Rezumatul informațiilor privind eficacitatea clinică

Dulaglutidum este al patrulea agonist GLP-1 disponibil în Marea Britanie pentru tratamentul diabetului și al doilea care se poate administra o dată pe săptămână (după exenatidum).

Ca parte a triplei terapii, date relevante privind dulaglutidum au fost obținute din studiile clinice AWARD 1 și 2 în care au fost înrolați pacienți ce prezentau un control glicemic inadecvat după dubla terapie cu antidiabetice orale (metformin+pioglitazonă și metformin+glimepiridă).

Insulina glargin nu a fost considerată o alternativă clinic relevantă pentru alți agoniști GLP-1. Dulaglutidă în doză de 1.5 mg pe săptămână a redus semnificativ nivelul HbA1c comparativ cu exenatidum administrată de două ori pe zi, cu aproximativ 0.5% la 26 de săptămâni respectiv cu 0.45% în săptămâna 52, comparativ cu insulin glargin. Dulaglutidum și liraglutidum au redus nivelul hemoglobinei glicate, similar după 26 de săptămâni.

Nu se cunosc date privind comparația directă dintre dulaglutidum 1.5 mg și agoniști GLP-1, exenatidum ER, liraglutidum (1.2 mg și 1.8 mg) sau lixenatidum la pacienții care prezintă un control glicemic inadecvat după dubla terapie cu antidiabetice orale.

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Au fost analizate rezultatele unei meta-analize Bayesiene cu agoniști GLP1. Acestea au indicat că dulaglutidum a fost cel puțin comparabil cu alți agoniști GLP-1 și chiar superior față de unii dintre ei, ca de exemplu exenatidum administrată de două ori pe zi.

Date rezultate din meta-analiză au comparat agoniști GLP-1 cu placebo în ceea ce privește variația nivelului HbA1c și greutatea corporală. Metaanaliza a prezentat o putere redusă din cauza heterogenității datelor la care s-au desfășurat analize intermediare, definițiilor hipoglicemiei non-severe și efectelor tratamentului în brațele comune de control.

Obiectivul principal al studiilor clinice AWARD 1,2 și 6 a fost variația medie a hemoglobinei glicate comparativ cu momentul inițial. Echivalentul a 6.5% - 7.5% HbA1c reprezintă 48 mmol/mol-58 mmol/mol.

Design-ul deschis al studiilor AWARD 1 și 2 poate influența evaluarea rezultatelor subiective raportate de pacienți, cum ar fi evenimentele adverse și estimarea calitatea vieții cu ajutorul chestionarului DTSQ. Nu au fost prezentate dovezi care să valideze rezultatele DTSQ.

1.5% dintre pacienți aveau o vârstă mai mare de 75 de ani, prezentau afecțiuni renale sau hepatice semnificative iar cei cu insuficiență cardiacă avansată au fost excluși din studiile clinice.

Experții clinicieni consultați de SMC au considerat că dulaglutidim reprezintă o alternativă la tratamentul cu agoniști GLP-1 care se administrează o dată pe săptămână. Comparativ cu exenatidum ER, indicațiile aprobate pentru dulaglutidum sunt mai multe și includ utilizarea în asociere cu insulina și ca monoterapie. Spre deosebire de exenatidum ER, dulaglutidum nu necesită ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală moderată. Dulaglutidum se administrează printr-un sistem automat de injectare care este mai ușor de utilizat de pacienții cu fobie la ace.

Rezultatele analizei de cost-utilitate au indicat că dulaglutidum este cost-eficientă versus alți comparatori fie datorită unui scor ICER dominant versus lixisenatidum și exenatidum sau similar ori datorită prețului mai mic comparativ cu cei doi agenți.

2.4. IQWIG/G-BA

Institutul pentru Calitate şi Eficienţă în Sănătate din Germania a publicat pe site-ul oficial o completare la raportul de evaluare pentru medicamentul cu DCI Dulaglutidum [7]. A fost examinat beneficiul adițional al dulaglutidei față de medicamente comparator relevante în practica clinică din Germania.

IQWiG a găsit **un indiciu de beneficii minore suplimentare la asocierea cu insulină cu acțiune scurtă, cu sau fără metformină**. În contrast, un **beneficiu suplimentar al dulaglutide față de terapia comparativă adecvată nu este dovedit pentru combinația cu insulină cu acțiune îndelungată, pentru monoterapie și pentru combinații cu unul sau două antidiabetice orale**.

Metformin plus sulfoniluree este terapia de comparare adecvată pentru combinația de dulaglutidă cu un antidiabetic oral. Producătorul de medicamente a asociat dulaglutida cu metformin; nu a prezentat date

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

privind combinațiile cu alte antidiabetice orale. S-a efectuat o comparație indirectă a două studii. Pentru unele dintre rezultatele studiate, nu au existat date relevante sau nu au existat diferențe semnificative statistic între brațele de tratament.

În categoria de rezultate ale reacțiilor adverse grave și non-grave, au existat efecte atât pozitive, cât și negative, astfel: un indiciu al unui prejudiciu considerabil mai mic pentru asocierea dulaglutidă-metformină în hipoglicemia simptomatică confirmată a fost compensat prin indicii conform cărora produce mai mult rău în greață, vărsături și diaree.

Pentru compararea dintre dulaglutidă plus insulină (cu sau fără un antidiabetic oral) și metformin plus insulină umană, producătorul a prezentat date din studiul AWARD-4, în care insulina cu acțiune scurtă a fost combinată cu dulaglutidă. S-au constatat atât beneficii, cât și efecte negative. Cu toate acestea, efectele negative - cum ar fi greața sau vărsăturile nu au fost severe. Nu au fost disponibile suficiente date privind complicațiile târzii micro- și macrovasculare. Datorită lipsei datelor, nu se poate trage nicio concluzie privind combinarea cu o insulină cu acțiune îndelungată.

Dulaglutida a fost comparată cu o sulfoniluree pentru monoterapia pacienților la care dieta și exercițiile fizice nu asigură un control glicemic adecvat. În dosarul său, producătorul nu a prezentat date relevante pentru această problemă de cercetare, astfel încât avantajele și dezavantajele tratamentelor să poată fi comparate.

Pentru combinația de dulaglutidă cu două antidiabetice orale, producătorul a efectuat o comparație indirectă între dulaglutidă, metformină și glimepiridă pe de o parte și asocierea dintre metformină și insulina umană. Cu toate acestea, cele două studii pe care le-a utilizat pentru această comparație au diferit atât de mult în ceea ce privește comparatorul comun și populațiile de studiu, încât nu s-a putut deduce o concluzie privind un beneficiu suplimentar al combinației de dulaglutide.

Prin urmare, un indiciu al unui beneficiu suplimentar minor al noului medicament în asociere cu insulina cu acțiune scurtă rămâne.

Comitetul Federal (G-BA) a decis cu privire la amploarea beneficiilor suplimentare [6]:

- ✓ în **monoterapie** când dieta și exercițiile fizice nu asigură un control glicemic adecvat la pacienții cărora li se administrează, utilizarea metforminei este considerată inadecvată din cauza intoleranței sau a contraindicațiilor
  - comparatorul relevant - o sulfoniluree (glibenclamidă sau glimepiridă),
  - un beneficiu suplimentar nu a fost dovedit,
- ✓ în terapia dublă dulaglutidum + un antidiabetic oral atunci când acesta, împreună cu dieta și exercițiile fizice nu asigură un control glicemic adecvat
  - dulaglutidum+metformin, comparatorul relevant – metformin+sulfoniluree (glibenclamidă sau glimepiridă) -> beneficiul adițional al dulaglutidei nu a fost dovedit,
  - dulaglutidum+alte antidiabetice orale, comparatorul relevant – metformin + o sulfoniluree -> beneficiul adițional al dulaglutidei nu a fost dovedit,

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

- ✓ în tratamentul triplu dulaglutidum + două medicamente antidiabetice orale când acestea, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic adecvat, comparatorul relevant metformin + insulină umană -> beneficiul adițional al dulaglutidei nu a fost dovedit,
- ✓ în asociere cu insulina (cu acțiune scurtă), cu sau fără un medicament antidiabetic oral atunci când acesta, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic adecvat, comparatorul relevant - metformin + insulină umană-> beneficiu suplimentar minor.

În cadrul procedurii de aviz pentru evaluarea iniţială a beneficiilor dulaglutidei, deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă a înaintat documente despre comparaţia indirectă dintre combinaţia dulaglutidă + metformină (Studiu AWARD-5) şi glipizid + metformină (Studiu Nauck 2007/Seck 2010) .

Comparaţia indirectă prezentată de deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă nu a fost adecvată pentru a demonstra beneficiul suplimentar al dulaglutidei.

Studiul AWARD-5 a inclus pacienţi cu o valoare HbA1c iniţială între 7,0% şi 9,5%, în timp ce studiul Nauck 2007/Seck 2010 a inclus pacienţi cu o valoare HbA1c iniţială între 6,5% şi 10%. Prin urmare, în studiul Nauck 2007/Seck 2010 au fost evaluaţi atât pacienţi cu o valoare HbA1c iniţială mai mică, cât şi pacienţi cu o valoare HbA1c iniţială mai mare, comparativ cu studiul AWARD-5. În plus, valorile HbA1c iniţiale ale pacienţilor din cele două studii se diferenţiază clar: ele se situează în medie la 8,15% (AWARD-5) respectiv 7,65% (Nauck 2007/Seck 2010). Prin urmare, populaţiile de pacienţi incluse în studii nu au fost, per total, suficient de asemănătoare.

Pentru alinierea diferenţelor relevante dintre valorile HbA1c iniţiale ale populaţiilor de pacienţi din cele două studii, deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă a efectuat o analiză a sensibilităţii pentru studiul AWARD-5. Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă declară că a adaptat criteriile de includere ale studiului AWARD-5 la studiul Nauck 2007/Seck 2010. Însă acest lucru este eronat: întrucât criteriile de includere ale studiului AWARD-5 au fost mai restrictive atât ceea ce priveşte limitele inferioare (7,0%) cât şi cele superioare (9,5%) faţă de cele din studiul Nauck 2007/Seck 2010 (6,5% respectiv 10%), adaptarea la criteriile de includere ale studiului Nauck 2007/Seck 2010 este absolut imposibilă. Din alte documente prezentate de deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă, rezultă însă că acesta nu a adaptat criteriile de includere ale studiului AWARD-5 la studiul Nauck 2007/Seck 2010 (care prezenta, de fapt, interes), ci la studiul Arechavaleta 2011.

Ajustarea aplicată de deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă nu duce la o armonizare a populaţiilor, ci, dimpotrivă, diferenţele dintre noua populaţie delimitată şi populaţia de comparaţie sunt mai mari decât cele dintre populaţiile iniţiale din cele două studii. Prin urmare, analiza sensibilităţii efectuată de deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă amplifică diferenţa dintre populaţii. Nu schimbă nimic nici faptul că valoarea medie a valorii HbA1c iniţiale de 7,8% se apropie mai degrabă întâmplător de cea înregistrată în studiul Nauck 2007/Seck 2010, deoarece similitudinea populaţiilor incluse nu se evaluează doar în funcţie de valoarea medie, ci şi pe baza distribuirii.

În plus, este de remarcat că, potrivit datelor din studiul Nauck 2007/Seck 2010, s-a înregistrat o

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

diferenţă între rezultatele observate în grupul pacienţilor cu o valoare HbA1c iniţială peste 9% faţă de cele observate pentru pacienţii cu valori HbA1c iniţiale mai mici.

În concluzie, pentru pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 nu există dovezi ale unui beneficiu suplimentar al dulaglutidei în terapie dublă cu metformină faţă de terapia comparativă adecvată cu metformină + sulfoniluree (glibenclamidă sau glimepiridă).

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ŢĂRILE UNIUNII EUROPENE

Dulaglutidum este rambursat în 20 state membre ale Uniunii Europene:

- în 14 țări nivelul de rambursare este 100%: Austria, Belgia, Cipru, Cehia, Danemarca, Germania, Irlanda, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Suedia,
- 90% în Grecia, Portugalia și Spania,
- 70% în Ungaria,
- 65% în Finlanda și Franța.

4. RECOMANDĂRI ALE GHIDURILOR CLINICE ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIILOR

Ghidul clinic al Asociaţiei Americane de Diabetologie publicat în anul 2017 [8], recomandă următoarele scheme terapeutice în funcție de starea pacientului și comorbiditățile asociate:

- monoterapie: metformin,
- terapia dublă:
  - metformin + sulfoniluree,
  - metformin + tiazolidindionă,
  - metformin + inhibitor DPP4,
  - metformin + inhibitor SGLT2,
  - metformin + **agonist al receptorului GLP1**,
  - metformin + insulin
- terapia triplă:
  - metformin + sulfoniluree + tiazolidindionă,
  - metformin + sulfoniluree + DPP4,
  - metformin + sulfoniluree + SGLT2,
  - metformin + sulfoniluree + **GLP1**,
  - metformin + sulfoniluree + insulină,
  - metformin + tiazolidindionă+ sulfoniluree,
  - metformin + tiazolidindionă +DPP4,
  - metformin + tiazolidindionă +SGLT2,

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

- metformin + tiazolidindionă + **GLP1,**
- metformin + tiazolidindionă + insulină,
- metformin + DPP4+ sulfoniluree,
- metformin + DPP4 + tiazolidindionă,
- metformin + DPP4 + SGLT2,
- metformin + DPP4 + insulină,
- metformin + SGLT2+ sulfoniluree,
- metformin + SGLT2 + tiazolidindionă,
- metformin + SGLT2 + DPP4,
- metformin + SGLT2 + **GLP1**,
- metformin + SGLT2 +insulină,
- metformin + **GLP1** + sulfoniluree,
- metformin + **GLP1** + tiazolidindionă,
- metformin + **GLP1** + SGLT2,
- metformin + **GLP1** + insulină,
- metformin + insulină + tiazolidindionă,
- metformin + insulină + DPP4,
- metformin + insulină + SGLT2,
- metformin + insulină + **GLP1**.

Asociația Americană a Endocrinologilor Clinicieni recomandă următoarele scheme terapeutice în cadrul ghidului clinic pentru dezvoltarea unui plan de îngrijire în diabetul zaharat [9]:

- monoterapie – metformin, **GLP1**, SGLT2, DPP4, AGI (inhibitori de alfa-glucozidază), tiazolidindione, sulfoniluree,
- dubla terapie – metformin (sau alt agent de linia întâi) + **GLP1** sau + SGLT2, DPP4, tiazolidindionă, insulin bazală, colesevelam, bromocriptină cu eliberare imediată, AGI, sulfoniluree,
- tripla terapie – un agent din prima și a doua linie + **GLP1** sau + SGLT2, DPP4, tiazolidindionă, insulină bazală, colesevelam, bromocriptină cu eliberare imediată, AGI, sulfoniluree.

CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI

Solicitantul a propus medicamentele Lixisenatidum și Exenatidum în vederea estimării impactului bugetar anual pentru terapia cu Dulaglutidum. Cele două medicamente respectă definiția comparatorului, conform OMS 861/2014 modificat și completat până în anul 2017.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Dulaglutidum

Medicamentul Trulicity 1.5 mg soluţie injectabilă în pen preumplut (Eli Lilly Nederland B.V. - Olanda) este condiționat în cutii cu 12 penuri care au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 1200.41 lei (100.3 lei/pen).

Conform RCP-ului, Trulicity se administrează în doze de 1.5 mg o dată pe săptămână, costul anual al terapiei fiind: 5201.77 lei/an (100.03 x 52).

Lixisenatidum

Medicamentul Lyxumia 10 mcg sau 20 mcg soluție injectabilă (Sanofi-Aventis Groupe – Franța) este condiționat în cutii cu:

- ✓ un stilou injector (pen) preumplut de culoare verde x 3ml soluție care eliberează 14 doze a câte 10 mcg care are prețul cu amănuntul maximal cu TVA 180.60 lei,
- ✓ un stilou injector (pen) preumplut 10 mcg de culoare verde de 3 ml soluție care eliberează 14 doze a câte 10 mcg + un stilou injector (pen) preumplut de culoare violet cu 3 ml soluție care eliberează 14 doze a 20 mcg care are prețul cu amănuntul maximal cu TVA 393.75 lei,
- ✓ două stilouri injectoare (pen-uri) preumplute de culoare violet x 3 ml, soluție care eliberează 14 doze a câte 20 mcg care au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 361.22 lei (180.61 lei/pen 20 mcg cu 14 doze).

Conform schemei terapeutice din RCP-ul medicamentului Lyxumia în primele două săptămâni se administrează un pen de 10 mcg, urmând ca în următoarele 50 de săptămâni din an să se administreze câte un pen de 20 mcg la fiecare 2 săptămâni, respectiv 25 pen-uri de 20 mcg.

Costul anual al tratamentului cu Lixisenatidum: 4695.6 lei/an (180.6 lei + 25 x 180.61 lei).

Din compararea costurilor celor două terapii rezultă că terapia cu dulaglutidum are un cost anual cu 10,78% mai mare comparativ cu tratamentul cu lixisenatidum. Dulaglutidum produce un **impact bugetar pozitiv** la bugetul anului în curs comparativ cu lixisenatidum.

Exenatidum

Exenatidum se comercializează sub 3 forme farmaceutice:

- Byetta 5 mcg/doza (Bristol Myers Squibb/AstraZeneca EEIG - Marea Britanie) se comercializează în cutii cu un stilou injector (pen) preumplut (60 doze) care are prețul cu amănuntul maximal cu TVA 388.62 lei,
- Byetta 10 mcg/doza (Bristol Myers Squibb/AstraZeneca EEIG - Marea Britanie) se comercializează în cutii cu un stilou injector (pen) preumplut (60 doze) care au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 375,57 lei,
- Bydureon 2 mg (Bristol Myers Squibb/AstraZeneca EEIG – Marea Britanie) se comercializează în cutii cu 4 x un dispozitiv de administrare unică (un flacon x 2 ml pulbere + o seringă preumplută x 0.65 ml solvent + 2 ace pentru injecție) care au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 458.57 lei (114.64 lei/unitate).

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Conform RCP-ului, tratamentul cu Byetta trebuie inițiat cu 5 mcg exenatidum per doză, administrate de două ori pe zi timp de cel puțin o lună. Ulterior, doza poate fi crescută la 10 mcg x 2/zi.

Costul anual al tratamentului cu Byetta este 4650.39 lei/an (1 x 375.57 lei + 11 x 388.62 lei).

Conform RCP-ului, medicamentul Bydureon se administrează în doze de 2 mg/săptămână.

Costul anual al tratamentului cu Bydureon este 5961.41 lei /an (114.6425 lei x 52)

Din compararea costurilor celor două terapii rezultă că terapia cu Trulicity are un **cost anual cu 11,86% mai mare** comparativ cu tratamentul cu Byetta. Trulicity produce un **impact bugetar pozitiv** la bugetul anului în curs comparativ cu Byetta.

Din compararea costurilor celor două terapii rezultă că terapia cu Trulicity are un cost anual cu **12,74% mai mic** comparativ cu tratamentul cu Bydureon. Trulicity produce un **impact bugetar negativ** la bugetul anului în curs comparativ cu Bydureon.

4. PUNCTAJ

Dulaglutidum ca monoterapie

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1.Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS-BT insuficient	**0**	**15**
1.2. NICE/SMC – nu este recomandat ca monoterapie	**0**	
1.3 IQWIG/GBA- există raport de evaluare	**15**	
2. Statutul de compensare al DCI Dulaglutidum în statele membre ale UE- 20 țări	**25**	**25**
3. Costul monoterapiei – comparator Bydureon, Dulaglutidum prezintă un impact bugetar negativ	**30**	**30**
TOTAL PUNCTAJ	**70 puncte**	

Dulaglutidum ca monoterapie

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1.Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS-BT insuficient	**0**	**15**
1.2. NICE/SMC – nu este recomandat ca monoterapie	**0**	
1.3 IQWIG/GBA- există raport de evaluare	**15**	
2. Statutul de compensare al DCI Dulaglutidum în statele membre ale UE- 20 țări	**25**	**25**
3. Costul monoterapiei – comparator Byetta, Lyxumia, Dulaglutidum prezintă un impact bugetar pozitiv	**0**	**0**
TOTAL PUNCTAJ	**40 puncte**	

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Terapia asociată

Dubla terapie: Dulaglutidum + Insulină

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1.Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS-BT insuficient	0	15
1.2. NICE/SMC – nu este recomandat	0	
1.3 IQWIG/GBA- există raport de evaluare	15	
2. Statutul de compensare al DCI Dulaglutidum în statele membre ale UE- 20 țări	25	25
3. Costul terapiei – comparator Byetta, Lyxumia, Dulaglutidum prezintă un impact bugetar pozitiv	0	0
TOTAL PUNCTAJ	40 puncte	

Dubla terapie: Dulaglutidum + Insulină

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1.Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS-BT insuficient	0	15
1.2. NICE/SMC – nu este recomandat	0	
1.3 IQWIG/GBA- există raport de evaluare	15	
2. Statutul de compensare al DCI Dulaglutidum în statele membre ale UE- 20 țări	25	25
3. Costul terapiei – comparator Bydureon, Dulaglutidum prezintă un impact bugetar negativ	30	30
TOTAL PUNCTAJ	70 puncte	

Dubla terapie: Dulaglutidum + Metforminum

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1.Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS-BT important	15	30
1.2. NICE – nu există raport de evaluare SMC – nu recomandă rambursarea	0	
1.3 IQWIG/GBA- există raport de evaluare	15	
2. Statutul de compensare al DCI Dulaglutidum în statele membre ale UE- 20 țări	25	25
3. Costurile terapiilor comparator Byetta, Lyxumia, Dulaglutidum prezintă un impact bugetar pozitiv	0	0
TOTAL PUNCTAJ	55 puncte	

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Dubla terapie: Dulaglutidum + Metforminum

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1.Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS-BT important	15	30
1.2. NICE – nu există raport de evaluare SMC –nu recomandă rambursarea	0	
1.3 IQWIG/GBA- există raport de evaluare	15	
2. Statutul de compensare al DCI Dulaglutidum în statele membre ale UE- 20 țări	25	25
3. Costul terapiei – comparator Bydureon, Dulaglutidum prezintă un impact bugetar negativ	30	30
TOTAL PUNCTAJ	85 puncte	

Tripla terapie
Dulaglutidum + Metforminum + Sulfoniluree
Dulaglutidum + Metformin + Insulinum

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1.Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS-BT important	15	45
1.2. NICE – nu există raport de evaluare SMC – recomandă rambursarea	15	
1.3 IQWIG/GBA- există raport de evaluare	15	
2. Statutul de compensare al DCI Dulaglutidum în statele membre ale UE- 20 țări	25	25
3. Costurile terapiilor comparator Byetta, Lyxumia, Dulaglutidum prezintă un impact bugetar pozitiv	0	0
TOTAL PUNCTAJ	70 puncte	

Tripla terapie
Dulaglutidum + Metforminum + Sulfoniluree
Dulaglutidum + Metformin + Insulinum

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1.Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS-BT important	15	45
1.2. NICE – nu există raport de evaluare SMC – recomandă rambursarea	15	
1.3 IQWIG/GBA- există raport de evaluare	15	
2. Statutul de compensare al DCI Dulaglutidum în statele membre ale UE- 20 țări	25	25
3. Costul terapiei – comparator Bydureon, Dulaglutidum prezintă un impact bugetar negativ	30	30
TOTAL PUNCTAJ	100 puncte	

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

6. CONCLUZII

Conform OMS 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, DCI Dulaglutidum **întrunește punctajul de admitere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, indicat ca **dublă terapie, în asociere cu metformin**, **triplă terapie în asociere cu metformin și sulfoniluree sau metformin și insulină.**

Medicamentul Dulaglutidum **întrunește punctajul de admitere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, indicat **ca monoterapie și în dubla terapie în asociere cu insulina.**

7. RECOMANDĂRI DETM

Recomandăm elaborarea protocoalelor terapeutice pentru medicamentul Dulaglutidum indicat *la pacienţii adulţi cu diabet zaharat tip 2, în vederea îmbunătăţirii controlului glicemic, sub formă de:*

- *monoterapie - când numai dieta şi exerciţiile fizice nu asigură un control glicemic adecvat la pacienţi pentru care utilizarea tratamentului cu metformin este considerată inadecvată din cauza absenţei tolerabilităţii sau a prezenţei contraindicaţiilor,*
- *terapie asociată - în combinaţie cu alte medicamente hipoglicemiante, inclusiv insulină, când acestea, împreună cu dieta şi exerciţiile fizice nu asigură un control glicemic adecvat.*

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului *Trulicity 0,75 mg, 1,5 mg soluţie injectabilă în pen preumplut*, versiunea aprobată în 4 iulie 2017,
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, *Trulicity 0,75 mg, 1,5 mg solution injectable en stylo pré-rempli*, Avis CT14099/29.04.2015 ANSM, *Démarrage par le PRAC de l`evaluation de l`impact du risque d`acidoacétose diabétique sur le rapport bénéfice/risque des SGLT2* -Point d`information 16/06/2015,
3. Riddle M. et al *Contributions of Basal and Postprandial Hyperglycemia Over a Wide Range of A1c Levels Before and After Treatment Intensification in Type 2 Diabetes*. Diabetes Care 2011; 34:2508,
4. Monnier L. et al *Postprandial and Basal Glucose in Type 2 Diabetes: Assessment and Respective Impacts*. Diabetes Technology & Therapeutics 2011; 13, Supplement 1 : S25-S32,
5. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Type 2 diabetes: dulaglutide, Evidence summary, Advice published in 16 June 2015,
6. Scottish Medicines Consortium, *Dulaglutide 0,75 mg and 1,5 mg solution for injection in pre-filled pen (Trulicity)*, SMC No. (1110/15), publicat în ianuarie 2016,
7. Institute for Quality and Efficiency in healthcare, Dulaglutide Supliment A15-22 for Report IQWIG 312/A15-07, last revised in 25 June 2016,
8. GBA, Resolution by the Federal Joint Committee on an amendment to the Pharmaceutical Directive (AM-RL): Appendix XII – Resolutions on the benefit assessment of pharmaceuticals with new active ingredients, in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V), section 35a Dulaglutide From 16 July 2015,
9. American Diabetes Association (ADA) Standards of Medical Care in Diabetes 2017; S66-68, S71.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu