



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DULAGLUTIDUM

INDICAȚIA: Dulaglutid este indicată la adulți cu diabet zaharat tip 2 pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în combinație cu alte medicamente hipoglicemiante, inclusiv insulină, când acestea, împreună cu dieta și exercițiile fizice nu asigură un control glicemic adecvat

Data depunerii dosarului

11.07.2019

Numărul dosarului

9271

Recomandare: Actualizarea protocolului de prescriere
Terapie combinată cu alte medicamente hipoglicemiante, inclusiv iSGLT2 când acestea,
împreună cu dieta și exercițiile fizice nu asigură un control glicemic adecvat



DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Dulaglutidum
1.2. DC: Trulicity pulbere pentru concentrate și soluție pentru soluție perfuzabilă 1,5 mg
1.3 Cod ATC: A10BX14
1.4 Data eliberării APP: 21.11.2014
1.5. Deținătorul de APP: Eli Lilly Nederland B.V, Olanda reprezentat prin Eli Lilly România S.R.L.
1.6. Tip DCI: DCI cunoscut
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	pulbere pentru concentrat și soluție pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	1,5 mg
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 12 penuri preumplute a câte 1,5mg/0,5ml dulaglutid

- 1.8 Preț actualizat conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468/2018 :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	1246.2 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	103.85 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului :

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Trulicity este indicat la adulți cu diabet zaharat tip 2 (DZ2) pentru îmbunătățirea controlului glicemic, sub formă de: Monoterapie Când numai dieta și exercițiile fizice nu asigură un control glicemic adecvat la pacienți	Doza recomandată este de 1,5 mg administrată o dată pe săptămână. În cazul în care sunt pacienți vulnerabili, cum sunt pacienți cu vârsta \geq 75 de ani, doza de 0,75 mg administrată o dată pe	Tratament cronic.



pentru care utilizarea tratamentului cu metformin este considerată inadecvată din cauza absenței tolerabilității sau a prezenței contraindicațiilor.

Terapie combinată În combinație cu alte medicamente hipoglicemiante, inclusiv insulină, când acestea, împreună cu dieta și exercițiile fizice nu asigură un control glicemic adecvat.

Când Trulicity este adăugat la terapia cu metformin și/sau pioglitazonă, poate fi continuată administrarea dozei utilizate de metformin și/sau pioglitazonă.

Când Trulicity este adăugat la terapia cu metformin și/sau inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i), poate fi continuată administrarea dozei utilizate de metformin și/sau SGLT2i. Când este adăugat la terapia cu o sulfoniluree sau insulină, poate fi avută în vedere 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.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Cu toate acestea, experiența terapeutică provenită de la pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani este foarte limitată, iar la aceștia doza de 0,75 mg administrată o dată pe săptămână poate fi avută în vedere ca doză inițială.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară estimată <90 și ≥ 15 ml/minut/1,73 m²).

Experiența terapeutică provenită de la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (< 15 ml/minut/1,73 m²) este extrem de limitată, prin urmare nu se recomandă utilizarea Trulicity la această categorie de pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți



Siguranța și eficacitatea dulaglutid la copii cu vârsta sub 18 de ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Prevederile Ordinului MS/CNAS NR. 1301/500/2008 actualizat, privind medicamentul Dulaglutidum sunt prezentate în cele ce urmează [2]:

I. Indicație:

Dulaglutid este indicată la adulți cu diabet zaharat tip 2 pentru îmbunătățirea controlului glicemic, sub formă de:

În combinație cu alte medicamente hipoglicemiante, inclusiv insulină, când acestea, împreună cu dieta și exercițiile fizice nu asigură un control glicemic adecvat

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. Dublă terapie:

a. Dulaglutid în asocieră cu metformin la pacienții necontrolați sub terapia anterioară (valoarea HbA1c > 7%)

2. Tripla terapie:

a. Dulaglutida în asocieră cu Metforminum și o sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară (valoarea HbA1c > 7%)

b. Dulaglutid în asocieră cu Metformin și Insulină la pacienții necontrolați sub terapia anterioară (valoarea HbA1c > 7%)

III. Doze și mod de administrare

Terapie combinată - Doza recomandată este de 1,5 mg administrată o dată pe săptămână.

În cazul în care sunt pacienți vulnerabili, cum sunt pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani, doza de 0,75 mg administrată o dată pe săptămână poate fi avută în vedere ca doză inițială.

Când dulaglutid este adăugat la terapia cu metformin, poate fi continuată administrarea dozei utilizate de metformin.

Când este adăugat la terapia cu o sulfoniluree sau insulină, poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau insulină în vederea reducerii riscului de hipoglicemie. Utilizarea dulaglutidei nu necesită auto-monitorizarea glicemiei. Auto-monitorizarea poate fi necesară pentru a permite ajustarea dozei de sulfoniluree sau de insulină.

Pacienți vârstnici



Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Cu toate acestea, experiența terapeutică provenită de la pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani este foarte limitată iar la aceștia doza de 0,75 mg administrată o dată pe săptămână poate fi avută în vedere ca doză inițială.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară estimată < 90 și ≥ 15 ml/minut/1,73 m²). Experiența terapeutică provenită de la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (< 15 ml/minut/1,73 m²) este extrem de limitată, prin urmare nu se recomandă utilizarea dulaglutidei la această categorie de pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

IV. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

V. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

VI. Atenționări și precauții speciale

Dulaglutid nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Utilizarea agoniștilor receptorilor pentru GLP-1 se poate asocia cu reacții adverse gastrointestinale. Acest aspect trebuie avut în vedere în tratamentul pacienților cu insuficiență renală deoarece aceste evenimente (greață, vărsături, și/sau diaree), pot provoca deshidratare, care ar putea duce la rândul său la deteriorarea funcției renale.

Nu a fost studiat tratamentul cu dulaglutid la pacienți cu afecțiuni gastrointestinale severe, inclusiv gastropareză severă, de aceea nu este recomandat la acești pacienți.



Pancreatită acută

Utilizarea agoniștilor receptorilor pentru GLP-1 s-a asociat cu riscul de apariție a pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați care sunt simptomele caracteristice ale pancreatitei acute. Dacă se suspectează prezența pancreatitei, se va întrerupe tratamentul cu dulaglutid. În cazul în care se confirmă pancreatita, nu se va relua administrarea dulaglutidei. În cazul în care alte semne și simptome sugestive pentru pancreatita acută lipsesc, numai depistarea valorilor mari ale enzimelor pancreatice nu este un factor predictiv pentru prezența acesteia.

Hipoglicemie

Este posibil ca pacienții tratați cu dulaglutid în combinație cu sulfoniluree sau insulină să aibă risc crescut de apariție a hipoglicemiei. Acest risc poate fi diminuat prin reducerea dozei de sulfoniluree sau de insulină.

VII. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

3. INFORMAȚII PRIVIND RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor menționate de solicitant, medicamentul cu DCI Dulaglutidum este rambursat în 24 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Croația, Cehia, Danemarca, Estonia, Franța, Finlanda, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Letonia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia, nivelul de rambursare în statele membre menționate fiind de 100% în majoritatea.

Nr. crt.	Țara:	Compensare (da/nu):	Nivel compensat:	Condiții de prescriere	Protocol de prescriere:
1	1. Austria	da	100%	SPC	-
2	2. Belgia	da	100%	SPC	-



3	3. Bulgaria	da	100%	100%	SPC	-
4	4. Cipru	da		100%	SPC	-
5	5. Croația	da		100%	SPC	-
6	6. Cehia	da		100%	SPC	-
7	7. Danemarca	da		100%	SPC	-
8	8. Estonia	da		100%	SPC	-
9	9. Finlanda	da		65%	SPC	-
10	10. Franța	da		65%	SPC	-
11	11. Germania	da		100%	SPC	-
12	12. Grecia	da		90%	SPC	-
13	13. Ungaria	da		70%	SPC	-
14	14. Irlanda	da		100%	SPC	-
15	15. Italia	da		100%	SPC	-
16	16. Letonia	da		100%	SPC	-
	17. Lituania					-
17	18. Luxemburg	da		100%	SPC	-
	19. Malta					-
18	20. Marea Britanie	da		100%	SPC	-
19	21. Olanda	da		100%	SPC	-
	22. Polonia					-
20	23. Portugalia	da		90%	SPC	-
21	24. Slovacia	da		100%	SPC	-
22	25. Slovenia	da		100%	SPC	-
23	26. Spania	da		90%	SPC	-
24	27. Suedia	da		100%	SPC	-

4. CRITERII PENTRU MUTAREA/ADAUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, adăugarea/mutarea unui DCI deja compensat într-o altă sublistă/secțiune decât cea în care se regăsea anterior (în cadrul listei cu DCI-uri ale medicamentelor de care beneficiază asigurații cu sau fără contribuție personală) se realizează prin întrunirea cumulativă a următoarelor trei criterii:

➤ Creare adresabilitate pacienți - Tratamentul diabetului zaharat tip 2 este extrem de complex, iar foarte puțini pacienți ating obiectivele terapeutice în monoterapie, de cele mai multe ori fiind necesară terapie antidiabetică combinată. În ultima perioadă, noile clase terapeutice, inhibitorii SGLT2 și agoniștii de receptor GLP-1, au dobândit extrem de mare importanță în tratamentul de rutină al pacienților cu DZ2, prin prisma beneficiului glicemic, al beneficiului ponderal și mai ales prin efectele de reducere a riscului cardiovascular la pacienții cu factori de risc cardiovascular sau boală cardiovasculară.

Inhibitorii SGLT2 și agoniștii de receptor GLP-1 reduc eficient, dar prin mecanisme diferite, fiind o asociere terapeutică sinergică. Recent, reprezentanți ai ambelor clase au demonstrat reducerea riscului cardiovascular, cel



mai probabil prin mecanisme diferite. Inhibitorii SGLT2 își exercită efectul cardioprotector efect hemodinamic, în timp ce AR GLP-1 au acțiune preponderent anti-aterogenică/anti-inflamatorie, astfel încât, prin asocierea lor, aceste două clase vor avea efecte cardiovasculare benefice suplimentare. Ambele clase au demonstrat că au potențial de reducere a macroalbuminuriei, reduc timpul de dublare a creatininei și încetinesc progresia către stadiul final al bolii cronice de rinichi. Astfel, putem concluziona că asocierea inhibitor SGLT-2 + Agonist de Receptor GLP-1 va aduce pacienților beneficiile însumate ale ambelor clase asupra diabetului zaharat și comorbidităților sale extrem de frecvente, boala cardiovasculară și boala cronică de rinichi.

Inhibitorii SGLT2 și agoniștii de receptor GLP-1 sunt clase terapeutice de antihyperglicemice care ocupa primele locuri în ultimele actualizări ale recomandărilor, ghidurilor terapeutice și consensului, iar în momentul în care terapia antidiabetică progresează, evoluția normală va fi către asocierea celor două clase în tripla terapie Metformin+inhibitorSGLT2+Agonist de Receptor GLP-1.

În studiul care a evaluat eficacitatea și siguranța utilizării agonistului de receptor GLP-1, dulaglutid 1,5mg o dată pe săptămână, în asociere cu inhibitori ai SGLT-2 cu sau fără metformin, s-a demonstrat o eficacitate semnificativă clinic și statistic în termeni de reducere a HbA1c și a greutateii corporale, cu risc minim de hipoglicemie. Efectul asocierii dulaglutid cu inhibitorii SGLT-2 s-a tradus și printr-o proporție semnificativ mai mare de pacienți care au atins obiectivul compozit de reducere a HbA1c sub 7% fără creștere în greutate și fără hipoglicemie simptomatică.

➤ Nivel de compensare similar – Medicamentul cu DCI Dulaglutidum este compensat în baza HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, fiind inclus în C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P5: Programul Național de diabet.

➤ Dovada compensării în țările UE – **24** state

În concordanță cu profilul farmacocinetic, dulaglutid are un profil farmacodinamic adecvat pentru administrarea o dată pe săptămână.

Dulaglutid 1.5 mg a demonstrat superioritate în ceea ce privește reducerea hemoglobinei glicate (HbA1c) față de comparatori în 8 din cel 10 studii clinice randomizate de fază III, AWARD 1-5, 8-10 (comparativ cu metformin, sitagliptin 100mg, exenatidă 10 µg de 2 ori pe zi, insulină glargin, placebo) și noninferioritate în 2 studii clinice randomizate AWARD: comparativ cu liraglutid 1,8mg/zi în AWARD-6 și respectiv comparativ cu insulina glargin la pacienții cu DZ2 și afectare renală moderată și severă în AWARD -7.

Un sumar al celor 10 studii de fază III ale Dulaglutid sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos:



	Studiu	Asociere cu	Nr pacienți	Durată obiectiv		Comparator
				Primar	Final	
Monoterapie	AWARD-3 ²	-	807	26	52	Metformin
Dublă terapie	AWARD-6 ³	Metformin	599	26	26	Liraglutid 1.8 mg
	AWARD-5 ⁴	Metformin	1098	52	104	Sitagliptin 100 mg Placebo
	AWARD-8 ⁵	Glimepirid	271	24	24	Placebo
Triplă terapie	AWARD-1 ⁶	Metformin + pioglitazonă	976	26	52	Exenatid 10 µg BID Placebo
	AWARD-2 ⁷	Metformin + glimepirid	807	52	78	Insulină glargin
	AWARD-10 ⁸	inhibitor SGLT2 ± metformin	424	24	24	Placebo
Asocieri cu insulina	AWARD-9 ⁹	Insulină glargin ± metformin	272	28	28	Placebo
	AWARD-4 ¹⁰	Insulină lispro ± metformin	884	26	52	Insulină glargin
	AWARD-7 ¹¹	Insulină lispro	577	26	52	Insulină glargin

Utilizarea Trulicity nu necesită auto-monitorizarea glicemiei.

Auto-monitorizarea poate fi necesară pentru a permite ajustarea dozei de sulfoniluree sau de insulină.

Controlul glicemic Siguranța și eficacitatea tratamentului cu dulaglutid au fost evaluate în opt studii de fază III randomizate, controlate care au înrolat 5770 pacienți cu diabet zaharat tip 2. Dintre aceștia, 1139 au avut vârsta ≥ 65 de ani, iar 115 dintre ei ≥ 75 de ani. Aceste studii au înrolat 3525 pacienți tratați cu dulaglutid, dintre care 2108 au utilizat Trulicity 1,5 mg o dată pe săptămână și 1417 au utilizat Trulicity 0,75 mg o dată pe săptămână. În toate studiile, dulaglutid a determinat îmbunătățirea semnificativă din punct de vedere clinic a controlului glicemic determinată prin intermediul hemoglobinei glicozilate A1c (HbA1c).

A. Monoterapie Dulaglutid a fost studiat într-un studiu cu durata de 52 de săptămâni cu control activ care a evaluat monoterapia comparativ cu metformin. Trulicity 1,5 mg și 0,75 mg au fost superioare față de metformin (1500-2000 mg/zi) în ceea ce privește reducerea HbA1c și o proporție semnificativ mai mare de pacienți au atins valoarea-țintă a HbA1c < 7,0% și ≤ 6,5% cu Trulicity 1,5 mg și Trulicity 0,75 mg comparativ cu metformin la 26 de săptămâni.

B. Terapie combinată cu metformin Siguranța și eficacitatea tratamentului cu dulaglutid au fost investigate într-un studiu efectuat cu placebo și cu control activ (sitagliptin 100 mg zilnic) și cu durata de 104 săptămâni, toate în combinație cu metformin. Tratamentul cu Trulicity 1,5 mg și 0,75 mg a dus la reducerea superioară a valorilor



HbA1c comparativ cu sitagliptin la 52 de săptămâni, existând totodată o proporție semnificativ mai mare pacienți care au obținut valorile-țintă ale HbA1c < 7,0% și ≤ 6,5%. Aceste efecte s-au menținut până la finalul studiului (104 săptămâni).

C. Terapie combinată cu metformin și sulfoniluree Într-un studiu cu control activ cu durata de 78 de săptămâni, dulaglutid a fost comparat cu insulina glargin, ambele administrate împreună cu terapie de fond cu metformin și o sulfoniluree. La 52 de săptămâni, Trulicity 1,5 mg a demonstrat scăderea superioară a nivelului HbA1c față de insulina glargin, care s-a menținut la 78 de săptămâni, iar scăderea HbA1c cu Trulicity 0,75 mg a fost noninferioară insulinei glargin. Sub tratament cu Trulicity 1,5 mg, o proporție semnificativ mai mare de pacienți au obținut valoarea-țintă a HbA1c < 7,0% sau ≤ 6,5% la 52 și 78 de săptămâni comparativ cu insulina glargin.

D. Terapie combinată cu sulfoniluree Siguranța și eficacitatea dulaglutidului în combinație cu sulfoniluree au fost evaluate într-un studiu placebo controlat pe o durată de 24 săptămâni. Tratamentul cu Trulicity 1,5mg în combinație cu glicemipirid a determinat o reducere semnificativă statistic a HbA1c în comparație cu placebo plus glicemipirid la 24 de săptămâni. După administrarea de Trulicity 1,5mg un procent semnificativ mai mare de pacienți au obținut valoarea țintă pentru HbA1c < 7.0 % și ≤ 6.5 % la 24 de săptămâni comparativ cu placebo.

E. Terapie combinată cu inhibitor SGLT2 împreună cu sau fără metformin Siguranța și eficacitatea dulaglutidului în combinație cu inhibitorul cotransportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i) (96% în asociere cu metformin și 4% fără metformin) au fost investigate în cadrul unui studiu controlat cu placebo, cu durata de 24 de săptămâni. Tratamentul cu Trulicity 0,75 mg sau cu Trulicity 1,5 mg în asociere cu terapia cu SGLT2i a determinat o reducere semnificativă statistic a HbA1c, comparativ cu placebo asociat la terapia cu SGLT2i, la 24 de săptămâni. După administrarea Trulicity, atât în doza de 0,75 mg, cât și în cea de 1,5 mg, un procent semnificativ mai mare de pacienți au obținut valoarea țintă pentru HbA1c < 7,0% și ≤ 6,5% la 24 de săptămâni, comparativ cu placebo (detalii în Tabelul 2).

Ratele hipoglicemiilor simptomatice documentate în grupul de tratament cu Trulicity 0,75 mg, grupul de tratament cu Trulicity 1,5 mg și în grupul cu administrare de placebo au fost de 0,15, 0,16 și, respectiv, 0,12 episoade/pacient/an. Hipoglicemia severă a fost raportată la un pacient din grupul tratat cu Trulicity 0,75 mg în asociere cu SGLT2i și la niciunul dintre pacienții din grupul tratat cu Trulicity 1,5 mg sau din grupul cu administrare de placebo.

Valoarea inițială a HbA1c	Modificarea medie a HbA1c	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificarea glicemiei à jeun (mmol/L)	Modificarea greutateii corporale (kg)	
		<7,0% (%)	≤6,5% (%)			
	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/L)	(kg)	
24 săptămâni						
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe	8,05	-1,19††	58,8††	38,9**	-1,44	-2,6

săptămână (n=141)						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=142)	8,04	-1,33††	67,4††	50,8**	-1,77	-3,1
Placebo (n=140)	8,05	-0,51	31,2	14,6	-0,29	-2,3

Tabel.2 Rezultatele Studiului AWARD10 cu durata de 24 de săptămâni privind terapia cu dulaglutid în combinație cu inhibitori ai SGLT2

†† p < 0,001 pentru demonstrarea superiorității dulaglutid comparativ cu placebo, controlând probabilitatea unei erori de tip I

** p < 0,001 pentru grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu placebo

F. Terapie combinată cu metformin și pioglitazonă Într-un studiu efectuat cu placebo și cu control activ (exenatid de două ori pe zi), ambele în combinație cu metformin și pioglitazonă, Trulicity 1,5 mg și 0,75 mg a demonstrat superioritate în ceea ce privește scăderea HbA1c comparativ cu placebo și exenatid, existând totodată o proporție semnificativ mai mare de pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c < 7,0% sau ≤ 6,5%.

G. Terapie combinată cu insulină bazală titrată, cu sau fără metformin Într-un studiu clinic controlat cu placebo, cu o durată de 28 de săptămâni, Trulicity 1,5mg a fost comparat cu placebo ca terapie adițională insulinei bazale titrate (88% cu și 12% fără metformin) pentru a evalua efectele asupra controlului glicemiei și a siguranței. Pentru a optimiza doza de insulină glargin, ambelor grupuri li s-a titrat tratamentul pentru o valoare țintă a glucozei serice à jeun < 7,0 % și ≤ 6.5 %.

H. Terapie combinată cu insulină prandială cu sau fără metformin În acest studiu, pacienții tratați cu 1 sau 2 injecții cu insulină pe zi înainte de înrolarea în studiu au întrerupt insulinoterapia anterioară studiului și au fost randomizați pentru a primi dulaglutid o dată pe săptămână sau insulină glargin o dată pe zi, ambele în combinație cu insulină prandială lispro de trei ori pe zi, cu sau fără metformin. La 26 de săptămâni, ambele doze de Trulicity de 1,5 mg și 0,75 mg au fost superioare insulinei glargin în privința reducerii HbA1c și acest efect a fost susținut la 52 de săptămâni. O proporție mai mare de pacienți au obținut valori-țintă ale HbA1c < 7,0% sau ≤ 6,5% la 26 de săptămâni și < 7,0% la 52 de săptămâni comparativ cu insulina glargin.

Tratamentul cu dulaglutid a determinat reduceri semnificative față de inițial ale glicemiei în condiții de repaus alimentar. Cea mai mare parte a efectului asupra valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar a survenit înainte de 2 săptămâni. Scăderea glicemiei în condiții de repaus alimentar a fost menținută pe cea mai lungă perioadă de studiu, de 104 săptămâni. Tratamentul cu dulaglutid a determinat reduceri semnificative ale valorilor medii ale glicemiei postprandiale față de inițial (modificări la reperul temporal principal între -1,95 mmol/l și -4,23 mmol/l față de inițial). Tratamentul cu Trulicity 1,5 mg s-a asociat cu scăderea susținută în greutate pe durata studiilor (între -0,35 kg și -2,90 kg la reperul temporal final față de inițial). Modificarea greutății corporale cu Trulicity 0,75 mg a variat



între 0,86 kg și -2,63 kg. Scăderea în greutate a fost observată la pacienții tratați cu dulaglutid indiferent de prezența senzației de greață, însă reducerea a fost mai mare numeric în grupul care a prezentat greață. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în studiile clinice randomizate cu dulaglutid au fost gastrointestinale (GI), greață, vărsături și diaree. Reacțiile adverse gastrointestinale au fost în general ușoare sau moderate ca severitate și tranzitorii, greața fiind cea mai frecventă reacție adversă raportată.

5. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Dulaglutidum** întrunește criteriile de emiteră a deciziei pentru **mutare/adăugare** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*.

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere al **DCI Dulaglutidum** cu indicația: „*terapie combinată cu alte medicamente hipoglicemiante, inclusiv iSGLT2 când acestea, împreună cu dieta și exercițiile fizice nu asigură un control glicemic adecvat*”.

7. Referințe bibliografice

1. Trulicity, Rezumatul Caracteristicilor Produsului, Eli Lilly and Company; Iulie 2018.
2. Umpierrez G, Povedano ST, Manghi FP, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2168-2176.
3. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014;384(9951):1349-1357.
4. Nauck MA, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivaneck Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2149-2158.
5. Dungan KM, Weitgasser R, Perez Manghi F, et al. A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of once-weekly dulaglutide added on to glimepiride in type 2 diabetes (AWARD-8). *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(5):475-482.
6. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added on to pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2159-2167.
7. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, Zimmermann AG, Pechtner V. Efficacy and safety of once weekly dulaglutide versus insulin glargine in combination with metformin and glimepiride in type 2 diabetes patients (AWARD-2). *Diabetes Care*. 2015;38(12):2241-2249.
8. Ludvik B, Frías JP, Tinahones FJ, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):370-381.
9. Pozzilli P, Norwood P, Jodar E, et al. Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9). *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:1024-1031.



10. Blonde L, Jendle J, Gross J, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet*. 2015;385(9982):2057-2066.
11. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicenter, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(8):605-617
12. Matfin G, Zimmermann AG, Van Brunt K, Threlkeld R, Ignaut DA. Safe and effective use of the single-use pen for injection of once weekly dulaglutide in injection-naïve patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(5):1071-1079.
13. Zelniker TA et Al, *Circulation*. 2019;139:2022–2031
14. DeFronzo R, et al, *Diabetes Obes Metab*. 2017 Oct; 19(10): 1353–1362.

Raport finalizat in data de: 22.05.2020

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

