



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS



2018-06-01

Nr. (118) 2R-
1633

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

Į 2018-03-19

Nr.(10.3.2.1-25)
10-2227

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
LYXUMIA (LIKSIZENATIDAS) TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

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

LYXUMIA (liksizenatidas) 10 µg; 20 µg injekcinis tirpalas

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Lyxumia skirtas suaugusiesiems 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams gydyti, siekiant kontroliuoti gliukozės kiekį kraujyje, kartu su geriamaisiais gliukozės kiekį kraujyje mažinančiais vaistiniais preparatais ir (arba) baziniu insulinu, jei vartojant šių vaistinių preparatų ir, laikantis dietos bei fizinio krūvio reikalavimų, reikiamos gliukozės kiekio kraujyje kontrolės nepasiekama

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

2 tipo cukrinis diabetas (E11).

1.4. Siūlomi apribojimai

Kartu su geriamaisiais gliukozės kiekį kraujyje mažinančiais vaistiniais preparatais ir baziniu

Valstybės biudžetinė įstaiga, Žirmūnų g. 139A, LT-09120 Vilnius,
tel. (8 5) 263 9264, faks. (8 5) 263 9265, el. p. vvkt@vvkt.lt

Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 191351864

insulinu, jei vartojant šių vaistinių preparatų ir, laikantis dietos bei fizinio krūvio reikalavimų, reikiamos gliukozės kiekio kraujyje kontrolės nepasiekama.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai, vartojami cukriniam diabetui gydyti, į gliukagoną panašaus peptido-1 (GLP-1) analogai, ATC kodas – A10BJ03.

Veikimo mechanizmas:

Liksizenatidas yra selektyvaus poveikio GLP-1 receptorių agonistas. GLP-1 receptorių yrafiziologinio GLP-1, t. y. endogeninio inkretino hormono, kuris skatina nuo gliukozės priklausomą insulino sekreciją iš kasos beta ląstelių, taikinsys.

Dozavimas

Pradinė dozė: pirmąsias 14 dienų kartą per parą vartojama 10 mikrogramų liksizenatido dozė. Palaikomoji dozė: nuo 15 dienos kartą per parą vartojama fiksuota palaikomoji 20 mikrogramų liksizenatido dozė.

Jei metforminu gydomas pacientas pradeda vartoti Lyxumia, metformino vartojimą galima tęsti nekeičiant jo dozės.

Jei sulfonilkarbamidu ar baziniu insulinu gydomas pacientas pradeda vartoti Lyxumia, siekiant sumažinti hipoglikemijos riziką, galima apsvarstyti sulfonilkarbamido ar bazinio insulino dozės mažinimą. Lyxumia negalima vartoti kartu su baziniu insulinu ir sulfonilkarbamidu, kadangi didėja hipoglikemijos rizika.

2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

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

2.3. Liksizenatidas yra nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo). Šiuo metu yra kompensuojama kitų GLP-1 analogų liragliutido ir eksenatido.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- Rosenstock J, et al. Prandial Options to Advance Basal Insulin Glargine Therapy: Testing Lixisenatide Plus Basal Insulin Versus Insulin Glulisine Either as Basal-Plus or Basal-Bolus in Type 2 Diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. *Diabetes Care*. 2016 Aug;39(8):1318-28. doi: 10.2337/dc16-0014. Epub 2016 May 23. PubMed PMID: 27222510.

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
GetGoal Duo-2	1						1	2

* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

** Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

- GetGoal Duo-2**

Tai randomizuotas, atviras, aktyviai kontroliuojamas III fazės klinikinis tyrimas, kuriame buvo lyginamas liksizenatido ir insulino glulizino, vartojamo 1-ą ar 3 kartus per dieną, efektyvumas ir saugumas, skiriant juos 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems nutukusiems pacientams, kuriems nebuvo pasiekta optimali gliukozės koncentracija kraujyje gydant baziniu insulinu ir 1-3 geriamaisiais antidiabetiniais vaistais. Į tyrimą buvo įtraukti 2 tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai, kurie ≥ 6 mėn. vartojo bazinio insulino kartu su 1-3 geriamaisiais vaistiniais preparatais nuo cukrinio diabeto ir kuriems nebuvo pasiekta gliukozės kontrolė. 12 savaičių trukmės įžanginėje fazėje visiems tiriamiesiems buvo skirtas (ar tęstas) gydymas insulinu glarginu 1xd. Tiriamieji turėjo nutraukti gydymą geriamaisiais antidiabetiniais vaistais, išskyrus metforminą. Po to tiriamieji santykiu 1:1:1 randomizuoti į 3 grupes: liksizenatido (n=297; Lx) ir insulino glulizino 1xd. (n=298, G1) ir insulino glulizino 3xd (n=295, G3). taip tiriamieji buvo gydomi 26 savaites.

Visose tiriamųjų grupėse pacientų charakteristikos buvo panašios, vidutinė diabeto trukmė buvo 12,2 metų, vidutinė bazinio insulino vartojimo trukmė buvo 3,2 metai, vidutinis KMI 32,2. Lx, G1 ir G3 grupėse atitinkamai metformino vartojo 87,9 %, 87,2 % ir 86,9 %, sulfonilkarbamidų vartojo 47,3 %, 43,3 % ir 47,7 %, DPP-4 inhibitorių vartojo 12,4 %, 9,7 % ir 14,1 % pacientų.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinė, vertinama po 26 sav.: 1) ne blogesnis liksizenatido efektyvumas (angl. *noninferiority*) mažinant HbA_{1c} koncentraciją palyginus su insulinu glulizinu, skiriamu 1k./d. ir 2) ne blogesnis liksizenatido efektyvumas mažinant HbA_{1c} koncentraciją palyginus su insulinu glulizinu, skiriamu 3k./d. arba 3) didesnis liksizenatido efektyvumas mažinant kūno svorį palyginus su insulinu glulizinu, skiriamu 3k./d. Antrinės vertinamosios baigtys buvo gliukozės koncentracijos kraujo plazmoje nevalgius (angl. *fasting plasma glucose*- FPG) pasikeitimas nuo pradinio iki 26 savaičių., gliukozės koncentracijos kraujo plazmoje po testinio pasikeitimas valgio (angl. *postprandial glucose* - PPG).

Vertinant rezultatus po 26 savaičių, vidutinė HbA_{1c} koncentracija Lx grupėje sumažėjo nuo pradinės 7,8±0,6 % iki 7,2±0,8 %. G1 ir G3 grupėse HbA_{1c} koncentracija sumažėjo atitinkamai nuo 7,7±0,6 % iki 7,2±0,8 % ir nuo 7,8±0,6 % iki 7±0,7 %. Lyginant procentinį HbA_{1c} koncentracijos pokytį Lx ir

G1 grupėse, bei Lx ir G3 grupėse, pokytis atitinkamai buvo $-0,1\%$ (95 % PI nuo $-0,17$ iki $0,06$), $0,2\%$ (95 % PI nuo $0,1$ iki $0,33$), tai atitiko iš anksto numatytus ne mažesnio efektyvumo kriterijus.

Po 26 sav. kūno svorio pokytis Lx, G1 ir G3 grupėse atitinkamai buvo $-0,6 \pm 0,3$ kg, $+1,0 \pm 0,3$ kg ir $+1,4 \pm 0,3$ kg. Liksizenatidas statistiškai patikimai labiau sumažino kūno svorį lyginant su insulinu glulizinu 3k./d. ($p < 0,0001$).

Liksizenatido grupėse buvo stebimi didesnis gliukozės koncentracijos kraujo plazmoje po valgio pokyčiai (buvo matuojama praėjus 2h po standartizuotų pusryčių), Lx, G1 ir G3 grupėse atitinkamai buvo $-3,6 \pm 0,6$, $-1,6 \pm 0,6$ ir $-1,4 \pm 0,6$.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

• *GetGoal Duo-2*

Su gydymų susijusių nepageidaujamų reakcijų dažnis Lx, G1 ir G3 grupėse atitinkamai buvo 74,2 %, 73,8 % ir 80,3 %. Simptominės hipoglikemijos dažnis liksizenatido grupėje buvo statistiškai patikimai mažesnis palyginus su insulino glulizino 1k./d. ir 3k./d. grupe, atitinkamai 35,9 %, 46,5 % ir 52,4 %. Lyginant Lx grupę su G1 ir G3 grupėmis skirtumas buvo statistiškai patikimas, atitinkamai $p=0,01$ ir $p=0,0001$.

Sunkių nepageidaujamų reakcijų dažnis Lx, G1 ir G3 grupėse buvo panašus, atitinkamai 3,7 %, 3,7 % ir 4,8 %. Liksizenatido grupėje dažniau pasireiškė su virškinimo sistema susijusios nepageidaujamos reakcijos, Lx, G1 ir G3 atitinkamai 35,2 %, 8,6 % ir 7,5 %. Lx, G1 ir G3 grupėse atitinkamai pasireiškė pykinimas (25,2 %, 1,7 % ir 1 %), vėmimas (8,7 %, 1,7 % ir 2 %) ir viduriavimas (6,7 %, 3,3 % ir 1,4 %).

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 □
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 ■
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 □

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

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

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

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

<p>CADTH (Kanada)</p>	<p>The CDR systematic review included four double-blind, phase III, placebo-controlled RCTs and one open-label, active-controlled RCT designed to assess the benefits of lixisenatide as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adult patients with type 2 diabetes mellitus in combination with a basal insulin (alone or with metformin).</p> <p>Statistically significant differences in favour of lixisenatide compared with placebo were reported for the primary outcome (absolute change from baseline in A1C at week 24) in all placebo-controlled trials (GETGOAL – L [N = 495], GETGOAL – L Asia [N = 31a1], GETGOAL – DUO 1 [N = 446], and GETGOAL – L – C [N = 447]). Lixisenatide was also associated with benefits in some but not all secondary outcomes, including change in two- hour PPG and change in body weight. Key limitations of the placebo-controlled trials include randomization potentially being compromised due to study withdrawals; concerns with the statistical testing across secondary end points; concerns with the imputation model and the definitions of ITT analysis and hypoglycemia; lack of control for multiple statistical testing across subgroups of interest and sensitivity analyses; large placebo response; and the differences in patient and practice characteristics between the study centres included in the placebo-controlled trials and what would be seen in a Canadian setting (e.g., A1C and FPG near target, the mean age of patients, racial group, and the use of optimal standard antidiabetic practices). More patients in the lixisenatide group experienced AEs compared with the placebo group in all trials.</p> <p>The clinical expert consulted for this CDR review noted that lixisenatide could be particularly useful in patients with lower health literacy who may struggle with complex insulin regimens, as well as elderly patients and patients who are frail in whom hypoglycemia is avoided.</p> <p>[...] Overall, it is important to note that lixisenatide was found to be noninferior to placebo in terms of cardiovascular outcome in the ELIXA trial.</p> <p>https://cadth.ca/lixisenatide</p>
<p>SMC (Škotija)</p>	<p>SMC restriction: to use in patients for whom a glucagon-like protein-1 (GLP-1) agonist is appropriate, as an alternative to existing GLP-1 agonists.</p> <p>Lixisenatide reduced HbA1c and body weight compared to placebo when used in combination with various OADs and in combination with basal insulin. The magnitude of the treatment effect was considered to be clinically relevant by the EMA, although some additional analyses were conducted to support this conclusion. For add-on to metformin, post-hoc analyses of patients recruited in Europe indicated a mean placebo-corrected reduction in HbA1c of approximately 0.5%. For add-on to insulin, subgroup analyses of patients expected to adhere to background therapy indicated that a reduction in HbA1c of 0.5 to 0.6% compared to placebo was plausible. There was a similar magnitude of effect, 0.56%, in GetGoal-P, where lixisenatide was added-on to pioglitazone ± metformin. In GetGoal-S, where lixisenatide was added-on to sulphonylurea ± metformin, a larger effect of 0.74% was observed.</p> <p>In all placebo-controlled studies the proportion of patients achieving HbA1c ≤7% at week 24 was significantly greater with lixisenatide, with values ranging from 28% to</p>

	<p>56% compared to 5.2% to 39% with placebo. In GetGoal-X the proportions were similar in the lixisenatide and exenatide groups: 48% and 50%, respectively. Lixisenatide could be used as second- or third-line treatment of type 2 diabetes and possible comparators would be all anti-diabetic medicines.¹</p> <p>In March 2010 the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) published Management of Diabetes: a national clinical guideline. These were revised in May 2011. They recommend GLP-1 agonists (exenatide or liraglutide) may be used to improve glycaemic control in obese adults (BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$) with type 2 diabetes who are already prescribed metformin and/or sulphonylureas. A GLP-1 agonist will usually be added as a third line agent in those who do not reach target glycaemia on dual therapy with metformin and sulphonylurea (as an alternative to adding insulin therapy). Liraglutide may be used as a third line agent to further improve glycaemic control in obese adults (BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$) with type 2 diabetes who are already prescribed metformin and a thiazolidinedione and who do not reach target glycaemia. Pažymėtina, kad GetGoal Duo-2 tyrimo rezultatų nėra Škotijos vertinime.</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lixisenatide-lyxumia-fullsubmission-90313/</p>
<p>HAS (Prancūzija)</p>	<p>The size effect of LYXUMIA in terms of glycaemic control is modest. Other GLP-1 analogues have established efficacy in terms of glycaemic control. LYXUMIA is not superior to placebo in terms of reducing cardiovascular events. □</p> <p>In the absence of relevant clinical data in triple therapy in combination with a basal insulin and metformin while there are therapeutic situations where GLP-1 analogues have a role in the therapeutic strategy, LYXUMIA cannot be recommended in managing adult patients with type 2 diabetes.</p> <p>The actual clinical benefit of LYXUMIA is insufficient to justify reimbursement by National Health Insurance. □</p> <p>Does not recommend inclusion on the list of reimbursable products for supply by pharmacists and for hospital use.</p> <p>https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2656385/en/lyxumia-lixisenatide-antidiabetic</p>
<p>NICE (Jungtinė Karalystė)</p>	<p>The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) mimetic lixisenatide is more effective than placebo in reducing glycated haemoglobin (HbA_{1c}) in people with type 2 diabetes who are receiving oral antidiabetic drugs or basal insulin. Non-inferiority to exenatide has not been shown robustly for this outcome. There are no published data relating to patient-oriented outcomes or long-term safety.</p> <p>As with the other GLP-1 mimetics, there are no data from RCTs relating to patient-oriented outcomes, such as rates of macrovascular or microvascular events, or long-term safety data. The evidence of efficacy relates solely to surrogate end points, chiefly reductions in HbA_{1c}.</p> <p>NICE guidance does not currently include the use of any GLP-1 mimetic in combination with insulin. The results of GetGoal-L and GetGoal-Duo1 needs to be considered in that context and also in terms of the likely clinical significance of the</p>

	observed difference in HbA _{1c} from baseline and in comparison with placebo. Pažymėtina, kad GetGoal Duo-2 tyrimo rezultatų nėra NICE vertinime. https://www.nice.org.uk/advice/esnm26		
IQWIG (Vokietija)	Research question	Subindication	ACT specified by the G-BA
	1	Lixisenatide plus metformin	Sulfonylurea (glibenclamide or glimepiride) plus metformin
	2	Lixisenatide plus sulfonylurea • Subpopulation 2a ^a • Subpopulation 2b ^b	Metformin plus sulfonylurea (glibenclamide or glimepiride) (Note: In this case, metformin is the preferred option over human insulin if it is suitable according to the SPC) Human insulin, if applicable plus sulfonylurea (glibenclamide or glimepiride)
	3	Lixisenatide plus metformin plus sulfonylurea	Human insulin plus metformin
	4	Lixisenatide plus basal insulin, if applicable plus metformin	Human insulin, if applicable in combination with metformin (Note: applicable if metformin is suitable according to the SPC)
<p>a: Patients for whom metformin is suitable as component of the ACT b: Patients for whom metformin is unsuitable as component of the ACT due to a contraindication or an intolerance ACT: appropriate comparator therapy; G-BA: Federal Joint Committee; SPC: Summary of Product Characteristics</p>			

4. Išvada

Terapinė vertė: 9 balai

Liksizenatidas yra GLP-1 receptorių agonistas, skirtas suaugusiesiems 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams gydyti, siekiant kontroliuoti gliukozės kiekį kraujyje, kartu su geriamaisiais gliukozės kiekį kraujyje mažinančiais vaistiniais preparatais ir (arba) baziniu insulinu, jei vartojant šių vaistinių preparatų ir, laikantis dietos bei fizinio krūvio reikalavimų, reikiamos gliukozės kiekio kraujyje kontrolės nepasiekama. Pareiškėjas siūlo kompensuoti liksizenatido kartu su geriamaisiais gliukozės kiekį kraujyje mažinančiais vaistiniais preparatais ir baziniu insulinu, jei vartojant šių vaistinių preparatų ir, laikantis dietos bei fizinio krūvio reikalavimų, reikiamos gliukozės kiekio kraujyje kontrolės nepasiekama.

Remiantis vertinimui pateikto klinikinio tyrimo duomenimis liksizenatidas yra ne mažiau efektyvus nei insulinas glulizinas, skiriant 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems nutukusiems pacientams, kuriems nebuvo pasiektas optimalus gliukozės koncentracijos kraujyje lygis vartojant bazinio insulino ir 1-3 geriamuosius antidiabetinius vaistus. Šio tyrimo metu buvo nutrauktas visų geriamų antidiabetinių vaistų, išskyrus metforminą, vartojimas.

Lyxumia negalima vartoti kartu su baziniu insulinu ir sulfonilkarbamidų, kadangi didėja hipoglikemijos rizika.

Liksizenatidas priklauso jau įrašyti vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas ir suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda

Viršininkas



Gintautas Barcys

