



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2019-12-19 Nr. (1.18) 3R-
I 2019-11-08 Nr. 39 3229

Kopija:
UAB "SANOFI AVENTIS LIETUVA"

**DĖL GAUTO PAPILDOMO PAAIŠKINIMO VAISTINIO PREPARATO SULIQUA
(INSULINAS GLARGINAS/LIKSIZENATIDAS) TERAPINEI VERTEI NUSTATYTI**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo UAB "SANOFI AVENTIS LIETUVA" (toliau – Pareiškėjas) 2019-11-08 raštą Nr.39, kuriame Pareiškėjas nesutinka su Tarnybos 2019-09-12 d. nustatyta terapine verte bei pateikia argumentus. Pirminio vertinimo metu Suliqua terapinė vertė buvo įvertinta 8 balais: nustatyti kritiniai klinikinio tyrimo trūkumai, turintys įtakos rezultatų interpretacijai.

Tarnyba primena, kad preparatas Suliqua (ins. glarginas/liksizenatidas) derinyje su metforminu skirtas suaugusių pacientų 2 tipo cukrinio diabeto gydymui, siekiant pagerinti gliukozės kiekio kraujyje kontrolę, kai to padaryti nepavyksta vartojant vien metforminą arba jį derinyje su kitu geriamuoju gliukozės kiekį kraujyje mažinančiu vaistiniu preparatu, arba su baziniu insulinu. Taikant apribojimus „Suliqua derinyje su metforminu skirtas suaugusių nutukusių pacientų 2 tipo cukrinio diabeto gydymui, siekiant pagerinti gliukozės kiekio kraujyje kontrolę, kai to padaryti nepavyksta vartojant metforminą derinyje su baziniu insulinu“.

2019-11-08 d. Pareiškėjas nesutiko su pirminio vertinimo metu nustatyta terapine verte ir pateikė papildomą informaciją:

- Raštą Nr. 39, kuriuo Pareiškėjas pateikia argumentus, kodėl nesutinka su Tarnybos 2019-09-12 d. nustatyta terapine verte;
- Insulinas glarginas/liksizenatidas protokolo santrauką (*KONFIDENCIALU*);
- LixiLan-G klinikinis tyrimas: *Blonde L, Rosenstock J, Del Prato S, Henry R, Shehadeh N, Frias J, Niemoeller E, Souhami E, Ji C, Aroda VR. Switching to iGlarLixi Versus Continuing Daily or Weekly GLP-1RA in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by GLP-1 RA and Oral Antihyperglycemic Therapy: The LixiLan-G Randomized Clinical Trial. Diabetes Care Publish Ahead of Print, published online September 17, 2019. <https://doi.org/10.2337/dc19-1357> [18].*

Rašte (Nr. 39) Pareiškėjo nurodyti argumentai ar probleminės vietos:

1. Dėl LixiLan-L klinikiniame tyrime pacientų, vartojusių metforminą skaičiaus – Pareiškėjas teigia, jog tyrimo pradžioje apie 89-90% pacientų vartojo metforminą, kadangi metforminas pradžioje buvo skirtas derinyje su kitais antidiabetiniais vaistais. Tarnyba sutinka, kad pacientų, tyrimo pradžioje (angl. *at baseline*) vartojusių vien metforminą iGlarLixi grupėje buvo 46 %, iGlar grupėje 52 %. Taip pat metforminas buvo vartotas su kitais antidiabetiniais preparatais: iGlarLixi grupėje kartu su sulfanilšlapalo preparatais 37 %, kartu su DPP-4 inhibitoriais 5 % bei su glinidu dar 1 % pacientų. iGlar grupėje taip pat tyrimo pradžioje metforminas taip pat buvo kartu skirtas su kitais geriamaisiais antidiabetiniais vaistais: kartu su sulfanilšlapalo preparatais 32 % pacientų,

kartu su DPP-4 inhibitoriais 5 % bei su glinidu dar 1 % pacientų. Vėliau prasidėjus tyrimui, kiti antidiabetiniai vaistai buvo nutraukti ir toliau testas tik metformino skyrimas. Todėl klinikiniam tyrimo 89-90% pacientų vartojo metforminą.

Table 1—Demographics and baseline characteristics

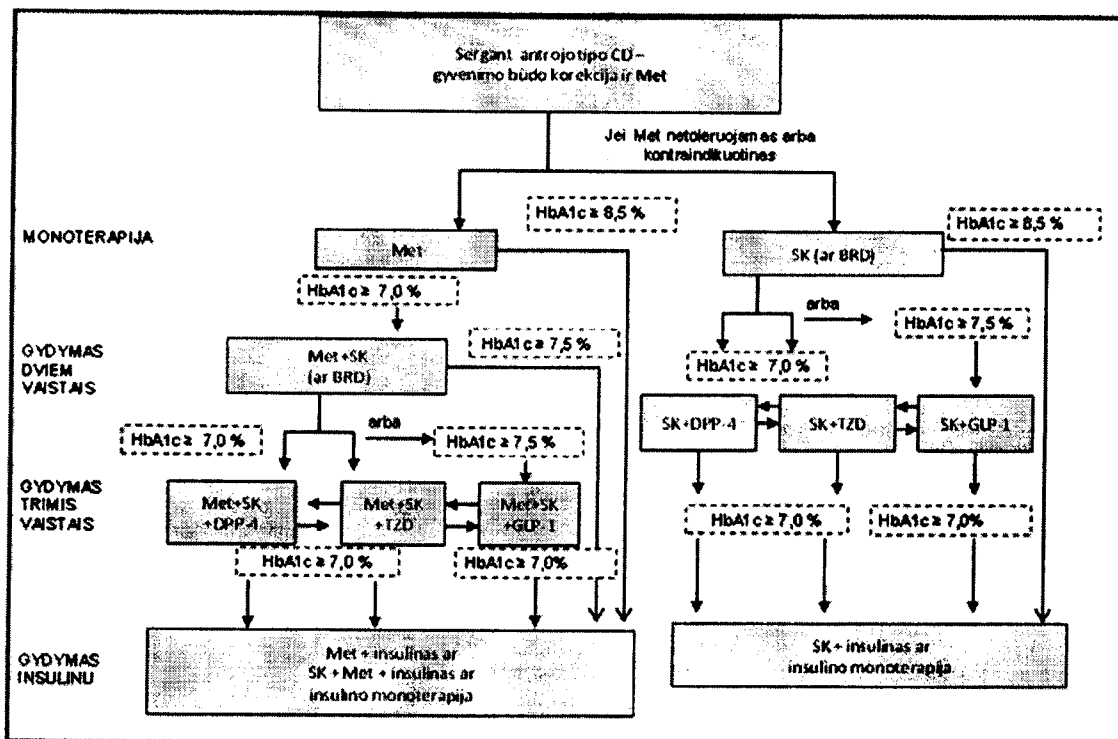
	IGlarLix (n = 367)	IGlar (n = 369)
Age, years	59.6 ± 9.4	60.3 ± 8.7
Female, %	55.0	51.5
Race, %		
White	92	92
Black	5	6
Other	3	2
Hispanic		
Yes	18	18
No	82	82
Body weight at baseline, kg	87.7 ± 14.5	87.1 ± 14.8
BMI at baseline, kg/m ²	31.3 ± 4.3	31.0 ± 4.2
Patients with BMI ≥ 30 kg/m ² , %	57.5	57.2
Duration of diabetes, years	12.0 ± 6.6	12.1 ± 6.9
Duration of basal insulin treatment, years	3.1 ± 3.1	3.3 ± 3.1
Basal insulin type at screening, %		
IGlar	64	65
Detemir	13	15
NPH	23	20
OAD use at screening, %		
None	5	5
Metformin	46	52
Sulfonylurea	4	4
DPP-4 inhibitor	1	1
Metformin + sulfonylurea	37	32
Metformin + DPP-4 inhibitor	5	5
Metformin + glinide	1	1
HbA _{1c} , %		
At screening*	8.5 ± 0.7	8.5 ± 0.7
At baseline†	8.1 ± 0.7	8.1 ± 0.7
FPG, mmol/L		
At screening*	7.9 ± 1.8	8 ± 1.8
At baseline†	7.3 ± 2.0	7.4 ± 2.1

Data are presented as the mean ± SD, or as indicated. DPP-4, dipeptidyl peptidase 4. Screening values are at week -6 or *week -8; †baseline values are at week -1.

Remiantis klinikinio tyrimo protokolu, buvo numatyta, kad „jei pacientai vartoja metforminą, jis turėtų būti vartojamas stabilia ne mažiau kaip 1500 mg paros doze arba didžiausia toleruojama doze ne mažiau kaip 3 mėnesius iki atrankos. Toks vartojimas turėtų būti tęsiamas, o dozė turėtų išlikti stabili visu tyrimo laikotarpiu, nebent kiltų abejonių dėl metformino vartojimo saugumo“. Pateiktuose duomenyse prieš pradant klinikinį tyrimą metformino dozių vidurkis (± standartinis nuokrypis) tyrimo pradžioje (angl. at baseline) ins. glargino/liksizenatido grupėje buvo 2082,8 (±499,2), ins. glargino gr. 2042,0 (±478,1), tyrimo metu metformino dozės buvo nuo >1500 mg iki maksimalios toleruojamos. Tačiau, kokios metformino dozės išliko tyrimo pabaigoje, pateiktų duomenų nėra. Remiantis preparato charakteristikų santrauka (PCS), didžiausia rekomenduojama metformino hidrochlorido dozė yra 3 g per parą.

2. Dėl GLP-1 agonistų skyrimo eilės Lietuvoje – GLP-1 analogai skiriami remiantis vis dar galiojančiu (peržiūrėta 2019 12 09 d.) Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymu dėl cukrinio diabeto ambulatorinio gydymo kompensuojamaisiais vaistais patvirtinto tvarkos aprašo (2012 m. vasario 28 d. Nr. V-159), antro tipo cukrinio diabeto gydymas pradedamas geriamaisiais vaistais, mažinančiais gliukozės kiekį kraujyje, pirmenybė metforminui. Prieš keičiant metforminą

kitos grupės vaistu (sulfonilkarbamido dariniai arba benzoinės rūgšties derivatai) ar papildant gydymą antru vaistu (sulfonilkarbamido dariniai arba benzoinės rūgšties derivatai), tačiau būtina pasiekti **maksimaliai toleruojamą** metformino dozę. Taip pat remiantis įsakymu Nr. V-159 GLP-1 analogai skiriami tik tiems pacientams, kurių kūno masės indeksas (toliau – KMI) ≥ 32 kg/m² ir HbA1c yra 7,5 proc. arba daugiau, kaip trečias arba kaip antras vaistas CD gydyti, jei metforminas netoleruojamas ar yra jo vartojimo kontraindikacijų. Lentelėje apačioje pateikiama 2 tipo cukrinio diabeto gydymo schema.



et – metforminas, SK – sulfonilkarbamidai, TZD – tiazolidinedionas, BRD – benzoinės rūgšties darinys, DPP-4 dipeptidilpeptidazės inhibitorius, GLP-1 – gliukagoną panašaus peptido 1 (GLP-1) agonistai.

2 paveikslas. Antrojo tipo CD gydymo schema (SAM 2012 m. vasario 28 d. Nr. V-159) [1].

3. Dėl kūno masės indekso (KMI) kitimo LixiLan-L klinikiniame tyrime – nustatyta, jog statistiškai reikšmingai svoris sumažėjo iGlarLixi grupėje lyginant su iGlar grupe: stebėtas svorio pokytis po 30 mėn. nuo tyrimo pradžios buvo: - 0,7 kg iGlarLixi grupėje ir + 1,4 kg iGlar grupėje, $p < 0,0001$. Į tyrimą buvo įtraukta 57,5 % pacientų iGlarLixi grupėje, kurių KMI tyrimo pradžioje buvo > 30 kg/m², iGlar grupėje tokių pacientų buvo 57,2 % atitinkamai. Pareiškėjas taip pat teigia, jog yra duomenų apie pacientų pogrupius (≥ 30 kg/m² ir < 30 kg/m²), kuriuose lyginta cukrinio diabeto gydymo efektyvumas pagal HbA1c pokytį, tačiau pateiktos publikacijos nebuvo. Sulique skyrimo sąlygos yra 2 tipo cukrinio diabetu sergantiems nutukusiems pacientams. Taip pat remiantis įsakymu Nr. V-159 GLP-1 agonistai skiriami tik tiems pacientams, kurių kūno masės indeksas (toliau – KMI) ≥ 32 kg/m². Todėl atkreipiamas dėmesys, kad klinikinio tyrimo pacientai ne visai atitinka suformuluotas skyrimo sąlygas. Pagal KMI pirmo laipsnio nutukimas traktuojamas kai KMI yra 32 kg/m². Dėl LixiLan-L klinikinio tyrimo neatitikimo Lietuvos populiacijai: iGlarLixi tiriamųjų grupei vienu metu buvo skiriama bazinis insulinas glarginas, metforminas bei GLP-1 agonistas liksizenatidas, kontrolinė grupė iGlar gydymui gavo metforminą bei bazinį insuliną. Tačiau remiantis vis dar galiojančiu SAM 2012 m. vasario 28 d. Nr. V-159 įsakymu, metformino ir insulino derinys 2 tipo cukriniam diabetui gydyti skiriamas kaip ketvirtos eilės pasirinkimas, kuomet gydymas metformino, sulfonilkarbamido ir GLP-1 agonisto deriniu (trečia gydymo eilė) yra neefektyvus. Todėl šiuo atveju drinys metforminas + GLP-1+ bazinis insulinas yra netinkamas Lietuvos populiacijai.

Pareiškėjas taip pat pateikė LixiLan-G klinikinio tyrimo publikaciją (*Blonde et al. 2019 m.*). Tai randomizuotas, aktyviai kontroliuojamas, atviras, paralelinių grupių daugiacentris 3 fazės klinikinis tyrimas. Į tyrimą įtraukti pacientai randomizuoti 1:1. Tiriamojoje grupėje (n=257) pacientai Suliqua leidosi kartą per parą prieš pusryčius. Naudojo vieną iš dviejų švirkštiklių, priklausomai nuo reikalingos insulino dozės. Švirkštiklyje A buvo insulinas glarginas (iGlar) ir liksizenatidas (Lixi) santykiu 2V:1μg. Juo buvo įvedamos dozės nuo 10 iki 40 vienetų (atitinka iGlar/Lixi nuo 10V:5μg iki 40V:20μg). Švirkštiklyje B buvo iGlar/Lixi santykiu 3V:1μg; įvedamos dozės nuo 30 iki 60 vienetų (atitinka iGlar/Lixi nuo 30V:10μg iki 60V:20μg). Gydytas buvo pradamas nuo pradinės dozės 10 vienetų (iGlar/Lixi 10V:5μg) ir po to titruojamas, kad būtų pasiekta gliukozės kiekio plazmoje savikontrolės (angl. *self-monitored plasma glucose*, SMPG) rodmenį 80-100mg/dl, jeigu reikia pacientą pervedant į kitą 30-60 vienetų švirkštiklį. Per pirmas 8 savaites titravimas buvo vykdomas du kartus per savaitę ir įvertintas bent kartą po savaitės. Gelbstinti terapija galėjo būti skiriama tik tuo atveju, jeigu nebuvo užtikrinama gliukemijos kontrolė ir tolimesnis dozės titravimas negalimas. Gelbstinčiai terapijai buvo skiriamas greito veikimo insulinas vienkartinė dienos dozė. Kontrolinėje grupėje (n=257) buvo tęsiamas gydymas į gliukagoną panašaus peptido-1 analogais (GLP-1 analogai). Jei nebuvo užtikrinama gliukemijos kontrolė, galėjo būti skiriama gelbstinti terapija baziniu insulinu.

Įtraukimo kriterijai:

- Suaugę pacientai su mažiausiai prieš metus iki atrankos diagnozuotu 2 tipo CD.
- HbA_{1c} ≥7% ir ≤9% (53-75 mmol/mol).
- Pacientai gydyti GLP-1 analogais maksimaliai toleruojamomis dozėmis.
- Skirtingiems GLP-1 analogams buvo taikomi šie kriterijai: ≥3 mėn. iki atrankos gydymas stabilia doze liraglutidu vieną kartą per parą arba eksenatidu du kartus per parą;
- ar ≥6 mėn. iki atrankos gydymas stabilia doze eksenatidu prailginto veikimo vieną kartą per savaitę, albiglutidu kartą per savaitę ar dulaglutidu kartą per savaitę.
- Pacientai, kurie vartojo GLP-1 analogus kartu su metforminu kartu su pioglitazonu arba be jo, su SGLT-2 inhibitoriais arba be jų, turėjo vartoti stabilią dozę mažiausiai 3 mėnesius.

Neįtraukimo kriterijai:

- KMI ≤20 ar >40 kg/m².
- Nežinoma hipoglikemijos istorija.
- Ankstesnis gydymas insulinu vienu metų laikotarpyje iki atrankos, išskyrus trumpą gydymą (≤10 dienų) dėl gretutinės ligos.
- Gydymas kitais, negu nurodyta aukščiau, priešdiabetiniais vaistais 3 mėnesių laikotarpyje iki tyrimo, įskaitant ir sulfanilkarbamido darinius.
- Amilazės ir/ar lipazės lygis >3 kartus virš normos, kalcitoninas ≥20pg/ml.

Pagrindinė vertinamoji baigtis: HbA_{1c} pasikeitimas nuo pradinio 26 savaitę.

Pacientų charakteristikos pateikiamos lentelėje apačioje:

Table 1—Demographics and baseline and disease characteristics in the randomized population

	iGlarLixi (n = 257)	GLP-1 RA (n = 257)
Age (years)	59.2 ± 9.6	60.0 ± 10.3
Female	131 (51.0)	113 (44.0)
Race		
Asian	3 (1.2)	4 (1.6)
Black	12 (4.7)	7 (2.7)
White	241 (93.8)	244 (94.9)
Other*	1 (0.4)	2 (0.8)
Hispanic or Latino	27 (10.5)	26 (10.1)
HbA _{1c} at visit 1 (week -2) (%)	7.9 ± 0.6	7.9 ± 0.5
Randomization strata of HbA _{1c} at visit 1 (week -2) (%)		
<8 (<64 mmol/mol)	149 (58.0)	147 (57.2)
≥8 (≥64 mmol/mol)	108 (42.0)	110 (42.8)
Baseline BMI (kg/m ²)	32.8 ± 4.4	33.0 ± 4.4
Duration of diabetes (years)	11.2 ± 7.4	11.0 ± 6.1
Duration of GLP-1 RA treatment (years)	1.9 ± 1.8	1.9 ± 1.9
GLP-1 RA use by type at screening		
Once-daily/twice-daily formulation	153 (59.5)	154 (59.9)
Once-weekly formulation	104 (40.5)	103 (40.1)
Liraglutide at baseline	135 (52.5)	145 (56.4)
Exenatide at baseline	18 (7.0)	9 (3.5)
Dulaglutide at baseline	54 (21.0)	51 (19.8)
Exenatide extended release at baseline	45 (17.5)	48 (18.7)
Albiglutide at baseline	5 (1.9)	4 (1.6)
Pioglitazone use at screening	12 (4.7)	22 (8.6)
SGLT2 inhibitor use at screening	26 (10.1)	26 (10.1)
Duration of metformin treatment (years)	7.2 ± 5.3	8.1 ± 5.2
Daily dose of metformin at baseline (mg)	1,966.9 ± 434.6	2,030.7 ± 497.2

Data are mean ± SD or n (%). *Includes multiracial patients, and race unknown or not reported. Also includes one patient in the iGlarLixi group identified as Native Hawaiian or other Pacific Islander.

Rezultatai:

Statistiškai didesnis iGlarLixi efektyvumas lyginant su GLP-1 analogais įrodytas pagal HbA_{1c} pasikeitimą nuo pradinio iki 26 sav. (mažiausių kvadratų vidurkių skirtumas vs GLP-1 analogai – 0,6%; 95% PI [-0,8, -0,5]; P <0,0001). Didesnė dalis pacientų iGlarLixi grupėje lyginant su GLP-1 grupės analogais pasiekė HbA_{1c} <7,0% (62% vs 26%) ir ≤6,5% (40,5% vs 10%) per 26 sav., abiem atvejais p<0,0001.

Saugumas:

Vertinant preparato saugumą, daugiau nepageidaujamų reakcijų buvo stebėta iGlarLixi grupėje lyginant su GLP-1 agonistų grupe: 63,9 % pacientų iGlarLixi grupėje patyrė bet kurį nepageidaujamą įvykį, o GLP-1 agonistų grupėje bet kokį nepageidaujamą įvykį patyrė 47,3 % pacientų. Dokumentuotų simptominių hipoglikemijų taip pat buvo gerokai daugiau iGlarLixi grupėje : 27,8 % vs. 2,3 %. Visi nepageidaujami įvykiai pateikiami lentelėje apačioje:

Table 3—AEs* and hypoglycemic events in the safety population

	iGlarLixi (n = 255)	GLP-1 RA (n = 256)
Patients with any AE	163 (63.9)	121 (47.3)
Patients with any serious AE	10 (3.9)	9 (3.5)
Patients with any AE leading to death	0	0
Patients with any AE leading to permanent treatment discontinuation	9 (3.5)	0
AE by organ class (≥3% in any treatment group)		
Infections and infestations	78 (30.6)	68 (26.6)
Influenza	11 (4.3)	6 (2.3)
Nasopharyngitis	25 (9.8)	23 (9.0)
Upper respiratory tract infection	9 (3.5)	12 (4.7)
Nervous system disorders	30 (11.8)	13 (5.1)
Headache	10 (3.9)	6 (2.3)
Gastrointestinal disorders	55 (21.6)	26 (10.2)
Diarrhea	14 (5.5)	8 (2.3)
Nausea	22 (8.6)	6 (2.3)
Vomiting	8 (3.1)	2 (0.8)
Documented (≤70 mg/dL [≤3.9 mmol/L]) symptomatic hypoglycemia	71 (27.8)	6 (2.3)
Documented (≤70 mg/dL [≤3.9 mmol/L]) symptomatic hypoglycemia (events/patient-year)	1.54	0.08
Documented (<54 mg/dL [<3.0 mmol/L]) symptomatic hypoglycemia	24 (9.4)	1 (0.4)
Documented (<54 mg/dL [<3.0 mmol/L]) symptomatic hypoglycemia (events/patient-year)	0.25	<0.01

Data are n (%) unless otherwise indicated. *AEs listed are treatment-emergent AEs.

Pastaba: nustatyti preparato terapinės vertės remiantis šiuo klinikiniu tyrimu Tarnyba negali, kadangi – neatspindi Lietuvos pacientų populiacijos.

4. Dėl studijos trukmės. Pareiškėjas nesutinka, jog 30 savaičių klinikinio tyrimo trukmė yra nepakankama bei teigia, jog tai visiškai pakanka įvertinti pagrindinę vertinamąją baigtį (HbA1c pokytį per 30 sav.). Tarnyba sutinka, jog HbA1c pokyčiui įvertinti gydymo eigoje užtenka 30 savaičių. Tačiau remiantis 2018 m. ADA/EASD hiperglikemijos valdymo, sergant antro tipo CD, rekomendacijose nurodoma, jog pagrindiniai gydymo tikslai yra apsaugoti ar atidėti tolimųjų komplikacijų progresavimą bei palaikyti gyvenimo kokybę. Taip pat remiantis Europos vaistų agentūros (EVA) rekomendacijomis 2 tipo cukrinio diabeto klinikiniams tyrimams (CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1) – pageidautina, jog naujieji cukraus kiekį mažinantys preparatai turėtų pademonstruoti efektyvumą, susijusį su kardiovaskulinės rizikos mažinimu arba išlaikyti šios rizikos nedidininą.

Pareiškėjas savo rašte taip pat mini du klinikinius tyrimus ORIGIN ir ELIXA, kuriuose, teigia, jog patvirtintas insulino glargino ir liksizenatido kardiovaskulinis saugumas. Tačiau ORIGIN klinikiniame tyrime taikytas gydymas tik insuliniu glarginu, liksizenatidas skirtas nebuvo. Taip pat į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems net nebuvo nustatyta 2 tipo cukrinis diabetas: nustatyta sutrikusi glikemija nevalgius (IFG) ar sutrikęs gliukozės toleravimas (12 % tiriamųjų) arba 2 tipo cukrinis diabetas, gydomas ≤ 1 geriamuoju vaistu nuo diabeto (88 % tiriamųjų). ELIXA klinikiniame tyrime pacientams buvo skirtas tik liksizenatidas, insulinas glarginas skirtas nebuvo.

Papildomos pastabos:

Taip pat kyla abejonių dėl pasirinktos palyginamosios grupės (metforminas + insulinas glarginas) LixiLan-L tyrime, kuomet ins. glarginas šioje grupėje buvo skiriamas suboptimaliomis dozėmis (po 30 mėn. insulino vidutinė ins. glargino dozių vidurkis buvo 46,7 VV/parai). Žinant, jog tiek ins. glargino+liksizenatido+metformino grupėje, tiek ins. Glargino+metformino grupėje leidžiama maksimali insulino glargino paros dozė negali viršyti 60 veikimo vnt. Jei gliukozės kiekiui plazmoje nevalgius (GPN)/HbA1c išlaikyti žemiau iš anksto nustatytų ribinių reikšmių reikės > 60 vnt. insulino

glargino dozės, turėtų būti palaikoma 60 vnt. dozė ir skiriama rezervinė terapija. Rezervinė terapija nurodoma kaip trumpo veikimo insulinas, Koks tikslus rezervinio gydymo dažnis buvo taikytas grupėse bei kiek vienetų greitai veikiančio insulino buvo skirta tiek vienoje, tiek kitoje grupėje nenurodyta.

Išvada

Tarnyba, įvertinusi papildomai pateiktą medžiagą, nustato, jog preparato terapinė vertė išlieka nepakitusi: nustatyti kritiniai klinikinio tyrimo trūkumai, turintys įtakos rezultatų interpretacijai. Nustatoma terapinė nauda 8 balai.

Viršininko pavaduotojas,
laikintai vykdamasis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas