Originalas nebus siunčiamas

VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2019-09-12 Nr. 1.10 KR-4495
Nr. (1.2.10.3-25)10-4495
Į 2019 07 15

UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
jura.smilgaite@sanofi.com

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO INSULINO GLARGINO/LIKSIZENATIDO (SULIQUA) TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija

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

SULIQUA (insulinas glarginas/liksizenatidas) - injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje. Stiprumas 100 V/33 µg/ml; 100 V/50 µg/ml.

Dozavimas: Dozė turi būti parenkama individualiai, atsižvelgiant į klinikinį atsaką, ir laipsniškai keičiama pagal paciento insulino poreikį. Liksizenatido dozė yra didinama arba mažinama kartu su insulino glargino doze, be to, ji priklauso nuo naudojamo švirkštiklio. Pradinė dozė Prieš pradedant gydymą Suliqua, turi būti nutrauktas gydymas baziniu insulinu ir geriamaisiais gliukozės kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais, išskyrus metforminą. Pradinė Suliqua dozė turi būti paremta ankstesniu antidiabetinių vaistinių preparatų vartojimu, be to, negali būti viršyta rekomenduojama pradinė 10 µg liksizenatido dozė. Maksimali paros dozė yra 60 vienetų insulino glargino ir 20 µg liksizenatido (tai atitinka 60 dozės dalių). Jeigu vartojamas du kartus per parą leidžiamas bazinis insulinas arba insulinas glarginas (300 vienetų/ml), pradinė Suliqua dozė turi būti 20% mažesnė už bendrąją anksčiau vartotą paros dozę. Jeigu vartojamas bet koks kitas bazinis insulinas, reikia taikyti tą pačią taisyklę kaip ir vartojant insuliną glarginą (100 vienetų/ml).

Veikimo mechanizmas: Suliqua sudėtyje yra dviejų veikliųjų medžiagų, kurių veikimo mechanizmas papildo vienas kitą ir todėl pagerėja glikemijos kontrolė. Šios medžiagos yra insulinas glarginas, t. y. bazinio insulino analogas (daugiausia veikia gliukozės kiekį plazmoje nevalgius), ir liksizenatidas, t. y. GLP-1 receptorių agonistas (daugiausia veikia gliukozės kiekį po valgio). Insulinas glarginas Pagrindinis insulino, įskaitant insuliną glarginą, poveikis yra gliukozės metabolizmo reguliavimas. Insulinas ir jo analogai mažina gliukozės kiekį kraujyje, nes stimuliuoja periferinį gliukozės pasisavinimą, ypač skeleto raumenyse ir riebaluose, bei slopina gliukozės susidarymą kepenyse. Insulinas slopina lipolizę ir proteolizę bei skatina baltymų sintezę. Liksizenatidas yra į gliukagoną panašaus peptido (GLP-1) receptorių agonistas. GLP-1 receptorius yra fiziologinio GLP-1 taikinys, t. y. endogeninio inkretino hormono, kuris skatina nuo gliukozės priklausomą insulino sekreciją iš kasos beta ląstelių ir slopina gliukagono išsiskyrimą iš kasos alfa ląstelių. Liksizenatidas stimuliuoja insulino sekreciją tik tada, kai gliukozės kiekis kraujyje padidėja, bet ne kai jis yra normalus, todėl mažėja hipoglikemijos rizika. Be to, tuo pat metu slopinama gliukagono sekrecija. Jeigu pasireiškia hipoglikemija, gelbstintieji gliukagono sekrecijos mechanizmai išlieka. Po valgio vartojamas

liksizenatidas lėtina skrandžio išsituštinimą, todėl mažėja su valgiu susijęs gliukozės absorbcijos ir patekimo į kraujotaką greitis.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Suliqua 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

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

2 tipo cukrinis diabetas (E11). Šiuo metu Lietuvoje kompensuojami 2 tipo cukriniam diabetui gydyti preparatai pagal A ir C sąrašą: eksenatidas, pioglitazonas, pioglitazonas/metforminas, repaglinidas, sitagliptinas, saksagliptinas, linagliptinas, liksisenatidas, vildagliptinas, liraglutidas, empagliflozinas, dapagliflozinas, ertugliflozinas.

1.3. Siūlomi apribojimai

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.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- *Aroda, Vanita R., et al. "Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial." Diabetes care 39.11 (2016): 1972-1980.*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Jei aprašytas randomizacijos metodas, ar jis tinkamas?		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Jei aprašytas dvigubo aklumo metodas, ar jis tinkamas?		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
LixiLan-L	1	1					1	3

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

3.2 Vaistinio preparato efektyvumas

LixiLan-L – multicentrinis, atviras, randomizuotas 1:1, atviras, 2 gydymo grupių, paralelinių grupių 3 fazės klinikinis tyrimas. Šio tyrimo tikslas buvo palyginti antidiabetinių peraparatų - insulino glargino ir liksizenatido (iGlarLixi, n=367) derinio efektyvumą ir saugumą su insulinu glarginu (iGlar, n=369) pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu (CD). Tyrimo metu pacientai galėjo vartoti metforminą, jei jis buvo vartojamas prieš randomizaciją. iGlarLixi grupėje pacientai Suliqua leidosi kartą per parą vienos valandos laikotarpiu iki pusryčių. 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:5 µg iki 40V:20 µg). Švirkštiklyje B buvo iGlar/Lixi santykiu 3V:1µg; įvedamos dozės nuo 30 iki 60 vienetų (atitinka iGlar/Lixi nuo 30V:10 µg iki 60V:20 µg). Pradinė dozė nustatyta pagal paskutinę iGlar dozę prieš randomizaciją. Jei dozė <30V, pradedama nuo dozės 20V:10 µg (A); jei ≥30 V, pradedama 30V:10 µg (B). Pradinė dozė buvo stabili 2 sav., po to dozė buvo titruojama kartą per savaitę, kad pasiekti gliukozės kiekio plazmoje savikontrolės (angl. *self-monitored plasma glucose,* SMPG) rodmenį 80-100 mg/dl (4,4-5,6 mmol/l) ir išvengiant hipoglikemijos. Titravimas rėmėsi reikalinga iGlar doze pagal algoritmą: +2 V (jei FPG >100 ir ≤140 mg/dl (>5,6 ir ≤7,8 mmol/l) ar +4 V (jei FPG >140 mg/dl (>78 mmol/l). Jei nebuvo užtikrinama glikemijos kontrolė (FPG ar HbA1c peržengė nustatytas ribas), galėjo būti skiriama gelbstinti terapija insulinu glulizinu. iGlar kontrolinėje grupėje pacientai galėjo vartoti metforminą, jei jis buvo vartojamas prieš randomizaciją. tiriamieji leidosi iGlar, maksimali vienos dienos dozė buvo 60 V. Injekcijos laikas paliktas pacientų ir tyrėjų nuožiūrai, bet paprastai tuo pačiu laiku kiekvieną dieną viso gydymo metu. Pradinė dozė nustatyta pagal paskutinę iGlar dozę prieš randomizaciją. Titravimas atliekamas kaip ir iGlarLixi, neperžengiant 60V. Jei nebuvo užtikrinama glikemijos kontrolė (FPG ar HbA1c peržengė nustatytas ribas), galėjo būti skiriama gelbstinti terapija insulinu glulizinu.
Tyrimo pradžia 2014 m. sausio 27 d., tyrimo pabaiga 2015 m. liepos 9 d. Įtraukimo fazės trukmė 6 savaitės. Pagrindinės tyrimo fazės trukmė 30 savaičių.

Pacientų į tyrimą įtraukimo kriterijai:

- Suaugę pacientai su mažiausiai prieš metus iki atrankos diagnozuotu CD2.
- Pacientai gydyti baziniu insulinu bent 6 mėn. iki atrankos, stabili dozė per paskutinius 3 mėn.
- Bendra dienos insulino dozė buvo stabili (±20 %) tarp 15 ir 40 V per dieną paskutinius 2 mėn. iki atrankos.
- Geriamų gliukozę mažinančių vaistų dozės buvo stabilios per 3 mėn. iki atrankos.
- Atrankos metu galėjo būti vartojami geriamieji vaistai metforminas (≥1,500 mg/d. ar maksimali toleruojama dozė), SU, glinidas, SGLT-2, DPP-4).
- FPG buvo ≤180 mg/dl (≤10 mmol/l) gaunantiems bazinį insuliną su dviem geriamais antidiabetiniais vaistais ar vienu be metformino; ir ≤ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) pacientams su baziniu insulinu ir su ar be metformino.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

- Kitų, nei leidžiama pagal įtraukimo kriterijus, geriamų ar injekcinių priešdiabetinių vaistų vartojimas.
- Buvusi hipoglikemija ar ketoninė acidozė, įskaitant diabetinę ketoninę acidozę per 1 metus iki atrankos.
- Nutraukę GLP-1 RA dėl saugumo, netoleravimo ar neefektyvumo.
- Naudotas kitas nei bazinis insulinas per metus iki atrankos, išskyrus per ≤ 10 d. dėl gretutinių ligų.
- Amilazės ir/ar lipazės lygis > 3 kartus virš normos, kalcitoninas ≥ 20 pg/ml

Pagrindinė vertinamoji baigtis - HbA1c pasikeitimas nuo pradinio lygio. Vertinant 30 tyrimo savaitę. Antrinės vertinamosios baigtys - pacientų dalis (%), kurie pasiekė HbA1c <7,0% ar ≤6,5% (<53 ar ≤48 mmol/mol). 2h-PPG (popietinės gliukozės, angl. postprandial glucose) po testinio valgio pasikeitimas nuo pradinės reikšmės. Kūno svorio pasikeitimas nuo pradinio. 7 punktų SMPG profilis. Pacientų dalis (%), kurie pasiekė HbA1c <7,0 % (<53 mmol/mol) be svorio padidėjimo 30 sav. Pacientų dalis (%), kurie pasiekė HbA1c <7,0 % (<53 mmol/mol), be svorio padidėjimo, be fiksuotos simptominės hipoglikemijos 30 sav. iGlar dienos dozė. FPG (gliukozės kiekis kraujo plazmoje nevalgius, angl. *fasting plasma glucose*). Pacientų dalis (%), kurie pasiekė HbA1c <7,0 % (<53 mmol/mol) po 30 sav. be fiksuotos simptominės hipoglikemijos (gliukozė ≤70 mg/dl (<3,9 mmol/l)) per 30 sav. randomizuoto gydymo laikotarpį. Pacientų dalis, kuriems reikėjo gelbstinčio gydymo per 30 sav. randomizuoto gydymo laikotarpį.

Pacientų charakteristikos prieš tyrimą buvo gana homogeniškos, tačiau iGlarLixi gr. pacientų, kurie vartojo metforminą buvo 46 %, iGlar grupėje buvo 52 %. Detalesni rezultatai pateikiama lentelėje apačioje:

	iGlarLixi (n=367)	**iGlar (n=369)**
Amžius, m.	59,6 ± 9,4	60,3 ± 8,7
Moterys, %	55,0	51,5
Rasė, %		
Baltaodžiai	92	92
Juodaodžiai	5	6
Kiti	3	2
Ispanakalbiai		
Taip	18	18
Ne	82	82
Kūno svoris pradžioje, kg	87,7 ± 14,5	87,1 ± 14,8
KMI pradžioje, kg/m2	31,3 ± 4,3	31,0 ± 4,2
Pacientai su KMI ≥30 kg/m2, %	57,5	57,2
Diabeto trukmė, m.	12,0 ± 6,6	12,1 ± 6,9
Gydymo baziniu insulinu trukmė, m.	3,1 ± 3,1	3,3 ± 3,1
Bazinio insulino tipas atrankos metu, %		
iGlar	64	65
Detemiras	13	15
NPH	23	20
Geriamų antidiabetinių vaistų vartojimas atrankoje, %		
Ne	5	5
Metforminas	46	52
Sulfonilurea	4	4
DPP-4 inhibitorius	1	1
Metforminas + SU	37	32
Metforminas + DPP-4 inhibitorius	5	5
Metforminas + glinidas	1	1
HbA1c,%		

	iGlarLixi (n=367)	iGlar (n=369)
Atrankoje *	8,5 ± 0,7	8,5 ± 0,7
Pradžioje †	8,1 ± 0,7	8,1 ± 0,7
FPG, mmol/l		
Atrankoje *	7,9 ± 1,8	8 ±1,8
Pradžioje †	7,3 ± 2,0	7,4 ±2,1

Atrankos reikšmės yra -6 ar * -8 savaitė. † pradinė reikšmė -1 sav.

Rezultatai

Vertinant pirminę vertinamąją baigtį (HbA1c pasikeitimas % nuo pradinio lygio 30 sav.), nustatyta, jog statistiškai reikšmingai daugiau HbA1c sumažėjo iGlarLixi gr. lyginant su iGlar gr.: –1,1 % vs. 0,6 %, atitinkamai, ir pasiekė HbA1c lygį 6,9 % iGlarLixi gr. ir 7,5 % iGlar gr.

Vertinant antrines vertinamąsias baigtis nustatyta, jog didesnė dalis pacientų iGlarLixi gr. lyginant su iGlar gr. pasiekė HbA1c <7,0 % (55 % vs. 30 %) ir ≤6,5% (34 % vs. 14 %) per 30 sav. Taip pat buvo nustatytas 1,4 kg kūno svorio pasikeitimo skirtumas nuo pradinio per 30 sav., iGlarLixi gr. lyginant su iGlar gr.; p<0,0001. Ddesnė dalis pacientų iGlarLixi gr. lyginant su iGlar gr. pasiekė sudėtines baigtis HbA1c <7,0 % be svorio padidėjimo 30 sav.: 34,2 % vs. 13,4 %, p <0,0001 ir HbA1c <7,0 % be fiksuotos simptominės hipoglikemijos: 19,9 % vs. 9,0 % p <0,0001. Visų vertinamųjų baigčių rezultatai pateikiami lentelėje apačioje:

Table 2—Response to therapy

Efficacy end point	iGlarLixi (n = 366)	iGlar (n = 365)
HbA_{1c}, % (mmol/mol)		
Baseline	8.1 ± 0.7 (65)	8.1 ± 0.7 (65)
Week 30	6.9 ± 0.9 (52)	7.5 ± 0.9 (58)
LS mean ± SE change from baseline*	−1.1 ± 0.06	−0.6 ± 0.06
LS mean ± SE difference vs. iGlar*	−0.5 ± 0.06	–
95% CI	−0.6, −0.4	–
P value	<0.0001	–
HbA_{1c} <7.0% (53 mmol/mol) at week 30		
n (%)	201 (54.9)	108 (29.6)
Difference from iGlar†, %	25.5	–
95% CI	18.9, 32.1	–
P value	<0.0001	–
HbA_{1c} ≤6.5% (48 mmol/mol) at week 30		
n (%)	124 (33.9)	52 (14.2)
Difference from iGlar†, %	19.8	–
95% CI	13.9, 25.6	–
P value	<0.0001	–
2-h plasma glucose excursion, mmol/L		
Baseline	7.0 ± 3.5	7.1 ± 3.1
Week 30 (LOCF)	3.1 ± 3.6	6.7 ± 3.3
LS mean ± SE change from baseline‡	−3.9 ± 0.3	−0.5 ± 0.3
LS mean ± SE difference vs. iGlar‡	−3.4 ± 0.3	–
95% CI	−3.9, −2.9	–
P value	<0.0001	–
2-h PPG, mmol/L		
Baseline	14.9 ± 3.8	15.0 ± 3.7
Week 30 (LOCF)	9.9 ± 3.9	13.4 ± 3.8
LS mean ± SE change from baseline‡	−4.7 ± 0.3	−1.4 ± 0.3
LS mean ± SE difference vs. iGlar‡	−3.3 ± 0.3	–
95% CI	−3.9, −2.8	–
FPG, mmol/L		
Baseline	7.3 ± 1.9	7.3 ± 2.1
Week 30	6.8 ± 2.3	6.7 ± 2.1
LS mean ± SE change from baseline*	−0.4 ± 0.1	−0.5 ± 0.1
LS mean ± SE difference vs. iGlar*	0.1 ± 0.2	–
95% CI	−0.2, 0.4	–
P value	0.495	–

Weight, kg		
Baseline	87.8 ± 14.4	87.1 ± 14.8
Week 30	87.5 ± 14.4	88.0 ± 15.1
LS mean ± SE change from baseline*	−0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2
LS mean ± SE difference vs. iGlar*	−1.4 ± 0.2	–
95% CI	−1.8, −0.9	–
P value	<0.0001	–
7-point SMPG, mmol/L		
Baseline	9.2 ± 1.6	9.1 ± 1.6
Week 30	7.8 ± 1.7	8.6 ± 1.7
LS mean ± SE change from baseline*	−1.5 ± 0.1	−0.6 ± 0.1
LS mean ± SE difference vs. iGlar*	−0.9 ± 0.1	–
95% CI	−1.2, −0.6	–
P value	<0.0001	–
HbA_{1c} <7.0% (53 mmol/mol)		
Without weight gain at week 30		
n (%)	125 (34.2)	49 (13.4)
Proportion difference vs. iGlar†, %	20.8	–
95% CI	15.0, 26.7	–
P value	<0.0001	–
Without documented symptomatic hypoglycemia		
n (%)	116 (31.7)	68 (18.6)
Proportion difference vs. iGlar†, %	13.2	–
95% CI	7.1, 19.3	–

Table 2—Continued

Efficacy end point	iGlarLixi (*n* = 366)	iGlar (*n* = 365)
Without weight gain and documented symptomatic hypoglycemia		
n (%)	73 (19.9)	33 (9.0)
Proportion difference vs. iGlar†, %	10.9	–
95% CI	5.9, 16.0	–
P value	<0.0001	–
Daily iGlar dose, units		
Start of run-in (SD)	27.3 (8.1)	27.7 (8.0)
Baseline	35.0 ± 9.2	35.2 ± 8.6
Week 30	46.7 ± 12.6	46.7 ± 12.5
LS mean ± SE change from baseline*	10.6 ± 0.6	10.9 ± 0.6
LS mean ± SE difference vs. iGlar*	−0.3 (0.8)	–
95% CI	−1.8, 1.3	–
P value	0.736	–

Data are presented as the mean ± SD, or as indicated. Data are provided in mg/dL in Supplementary Table 1. LOCF, last observation carried forward; LS, least squares. *Mixed-effect model with repeated measures; †Cochran-Mantel-Haenszel method; ‡ANCOVA model. The 2-h PG excursion = 2-h PPG − PG 30 min before the meal and before investigational medicinal product injection (only at week 30).

3.3. Vaistinio preparato saugumas

LixiLan-L klinikiniame tyrime simptomines hipoglikemijas iGlarLixi grupėje patyrė 40,0 % pacientų, iGlar grupėje 42,5 % (≤70 mg/dl arba 3,9 mmol/L). Sunkios hipoglikemijos pasireiškė 4 pacientams iGlarLixi grupėje ir 1 pacientui iGlar grupėje. Bet kuri sunki nepageidaujama reakcija iGlarLixi grupėje pasireiškė 5,5 % ir iGlar grupėje 4,9 % pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo infekcijos: 26,8 % iGlarLixi grupėje ir 30,7 % iGlar grupėje. Ženkliai daugiau nepageidaujamų reakcijų, susijusių su nervų sistema ir virškinimo trakto sutrikimais buvo stebėta

iGlarLixi grupėje lyginant su iGlar grupe: 10,7 % vs. 5,2 % ir 17,0 % vs. 7,9 %, atitinkamai. Visos nepageidaujamos reakcijos pateikiama lentelėje apačioje:

Table 3—AEs and hypoglycemic events

Patients (*n* [%]) with	iGlarLixi (*n* = 365)	iGlar (*n* = 365)
At least one TEAE		
Any TEAE	195 (53.4)	191 (52.3)
Serious TEAE	20 (5.5)	18 (4.9)
TEAE leading to death	1 (0.3)	2 (0.5)
TEAE leading to discontinuation	10 (2.7)	3 (0.8)
AE by organ class in ≥5% of patients		
Infections and infestations	98 (26.8)	112 (30.7)
Nervous system disorders	39 (10.7)	19 (5.2)
Gastrointestinal disorders (overall)	62 (17.0)	29 (7.9)
Nausea	38 (10.4)	2 (0.5)
Discontinuation due to nausea	4 (1.1)	0
Vomiting	13 (3.6)	2 (0.5)
Discontinuation due to vomiting	0	0
Diarrhea	16 (4.4)	10 (2.7)
Discontinuation due to diarrhea	0	0
Documented hypoglycemia		
Symptomatic*		
Patients with events, *n* (%)	146 (40.0)	155 (42.5)
Events per patient-year†, *n*	3.03	4.22
Severe‡		
Patients with events, *n* (%)	4 (1.1)	1 (0.3)
Events per patient-year†, *n*	0.02	<0.01
Event rate ratio (95% CI) vs. iGlar	0.77 (0.55–1.07)	–

Patient-years of exposure were calculated as the time from the first to the last injection of the investigational drug plus 1 day. Symptomatic hypoglycemia defined as symptomatic hypoglycemia recorded on the dedicated electronic case report form and meeting the protocol definition for severe or documented hypoglycemia. On-treatment period is defined as the time from the first injection of investigational drug up to 1 day for symptomatic hypoglycemia after the last injection of investigational drug, regardless of the introduction of rescue therapy. TEAE, treatment-emergent AE. *Defined as plasma glucose ≤70 mg/dL [≤3.9 mmol/L]). †Calculated as number of events divided by total patient-years of exposure. ‡In these cases, most had confounding circumstances that likely contributed to the development of the event, such as excessive exercise and diminished oral intake before the events.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda, atitinkanti paraiškos duomenis, indikaciją ir skyrimo sąlygas	Balas
Vaistinio preparato terapinė nauda yra abejotina: klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) nėra įrodyta, kad vertinamasis vaistinis preparatas yra pranašesnis (angl. *superior*) už placebą, arba nėra įrodyta, kad jis neprastesnis (angl. *non-inferior*) negu kitas vaistinis preparatas, arba nustatyti kritiniai klinikinio (-ių) tyrimo (-ų) trūkumai, turintys įtakos rezultatų interpretacijai.	8 ■
Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: tik netiesioginiais palyginamaisiais tyrimais įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	9 □

Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: bent vienu tiesioginiu palyginamuoju klinikiniu tyrimu, kurio tikslas buvo įrodyti šį vaistinį preparatą esant neprastesnį (angl. *non-inferiority*), įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	10 □
Vaistinio preparato terapinė nauda yra pridėtinė: tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas (angl. *superiority*), vertinant pagal pagrindinę ir antrines tiesiogines ar pagrindinę ir antrines validuotas pakaitines vertinamąsias baigtis, prieš palyginamąjį gydymą arba tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas, vertinant pagal pagrindinę ar antrinę tiesioginę ar pagrindinę ar antrinę validuotą pakaitinę vertinamąją baigtį, prieš placebą arba geriausią palaikomąjį gydymą, nesant palyginamojo gydymo, arba yra įrodytas pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę (angl. *key secondary*) tiesioginę vertinamąją baigtį tik netiesioginiu palyginimu.	11 □
Vaistinio preparato terapinė nauda yra reikšminga pridėtinė: tiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaisto pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę tiesioginę vertinamąją baigtį prieš palyginamąjį gydymą. Reikšminga pridėtinė nauda gali būti nustatyta tik pagal tiesioginės (arba validuotos pakaitinės) pagrindinės ar antrinės esminės vertinamosios baigties rezultatus.	12 □

4. Išvada

SULIQUA (insulinas glarginas/liksizenatidas), vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra dviejų veikliųjų medžiagų. Insulinas glarginas, bazinio insulino analogas (daugiausia veikia gliukozės kiekį plazmoje nevalgius), ir liksizenatidas, t. y. GLP-1 receptorių agonistas (daugiausia veikia gliukozės kiekį po valgio). Suliqua 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.

Remiantis pateiktu LixiLan-L klinikiniu tyrimu, nustatoma, jog preparato terapinė nauda yra abejotina: nustatyti kritiniai klinikinio tyrimo trūkumai, turintys įtakos rezultatų interpretacijai (žr. pastaba Nr. 1). Nustatoma terapinė nauda 8 balai.

Pastaba Nr. 1

Tarnyba atkreipia dėmesį, kad 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. Gydymas metforminu nesant kontraindikacijų turėtų būti tęsiamas ir pradėjus gydymą insulino preparatais. Pateiktame LixiLan-L klinikiniame tyrime tik 46 – 52 % tiriamųjų vartojo metforminą, kaip keitėsi metformino dozės tyrimo eigoje, nėra aišku. Taip pat remiantis įsakymu Nr. V-159 GLP-1 agonistai 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. Po 6 mėn. gydymas šiuo vaistu tęsiamas tiems pacientams, kurių HbA1c ir kūno masės rodikliai pagerėjo, t. y. HbA1c sumažėjo ≥ 1 proc., palyginti su buvusiu gydymo pradžioje rodikliu, arba tapo < 7,0 proc., ir kūno masė sumažėjo daugiau kaip 3 proc. Šiame klinikiniame tyrime tik 57,5 % pacientų KMI buvo ≥30 kg/m2. Taip pat tyrime nebuvo atliktas palyginimas su Lietuvoje skiriamais trečios ar antros eilės vaistiniais preparatais antro tipo cukriniam diabetui gydyti, dažnai skiriama poros geriamųjų tablečių kombinacija, tik vėliau svarstoma apie insulino skyrimą, tyrime buvo dalis pacientų (iGlar gr.), kurie gavo tik insuliną glarginą. Trūksta rezultatų palyginimo tarp pacientų grupių, kurie vartojo metforminą, nes tiriamųjų populiacija lyginta bendrai. Abejonių kelia ir tyrimo trukmė – 30 savaičių, kuri yra per trumpa nustatyti kliniškai reikšmingas tolimąsias išeitis tokias kaip kardiovaskuliniai įvykiai.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

CADTH (Kanada)	The committee noted that there were several limitations of the Lixilan-L trial, including the open-label design, outcomes of greatest interest such as two-hour post-prandial glucose, health-related quality of life (HRQoL), risk of hypoglycemic events, and the proportion of patients achieving a hemoglobin A1C < 7% or ≤ 6.5% were not adjusted for multiplicity. The duration of the trial (30 weeks) was thought to limit the ability to detect changes in clinically important outcomes, such as cardiovascular-related harms and mortality. A fixed-ratio combination of lixisenatide and insulin glargine may be convenient to patients on stable doses of lixisenatide and insulin glargine and might improve adherence to therapy. However, no evidence to support this possibility was provided by the manufacturer. Administering the drugs separately likely allows for better dose titration to meet therapeutic objectives. The committee noted that in a trial designed to demonstrate superiority of Insulin glargine and lixisenatide versus insulin glargine, the generalizability of the results was impacted by the capped insulin dose (60 units) and that no other drugs that might improve post-prandial hyperglycemia were used in the glargine only group. *https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0564%20Soliqua%20-%20CDEC%20Final%20%20Recommendation%20January%203%2C%202019%20for%20posting.pdf*
SMC (Škotija)	Vertinimo pateikta nėra *https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/insulin-glarginelixisenatide-suliqua-full-smc2235/*
HAS (Prancūzija)	SULIQUA is not used in the therapeutic strategy of type 2 diabetes. Insufficient Clinical Interest to Justify Reimbursement in Type 2 Diabetes *https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019 03/suliqua_sapub_ct16640.pdf*

NICE (Jungtinė Karalystė)	Vertinimo pateikta nėra *https://www.nice.org.uk/search?q=suliqua*
TLV (Švedija)	Taken together, TLV estimates that the uncertainty surrounding Suliqua's clinical efficacy is no greater than that it can be accepted as the cost of the drug is significantly lower than that of the Xultophy comparison option. *https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2017-10-27-suliqua-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html*
iQwig (Vokietija)	Vertinimo pateikta nėra *https://www.iqwig.de/de/suche.1029.html*

Viršininko pavaduotojas,
laikinai vykdantis viršininko funkcijas Žydrūnas Martinėnas