

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI LIXISENATIDE A10BX10 (LIXUMIA®)

Presentata da Dr Francesco Mastinu Direttore U.O. Diabetologia ASL 5 Oristano

In data Gennaio 2014

Per le seguenti motivazioni: (sintesi)

“rappresenta un'interessante opzione terapeutica nel paziente con DMT2 non adeguatamente controllata con farmaci orali, rappresenta l'unico GLP-1 in monosomministrazione giornaliera con indicazione in associazione al trattamento con insulina”

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Il diabete mellito è una patologia cronica che richiede cure mediche continue e la corretta autogestione del paziente per evitare le complicanze, acute e a lungo termine, legate alla malattia. Il diabete mellito di tipo II (DMT2) è causato da un deficit parziale di secrezione insulinica, che in genere progredisce nel tempo, e spesso si affianca a insulino-resistenza.

Il DMT2 insorge prevalentemente in adulti di età > 30 anni e spesso non viene diagnosticato sino al momento della comparsa delle complicanze legate alla malattia.

Le complicanze più comuni sono la retinopatia diabetica, la nefropatia diabetica, complicanze cardiovascolari, la neuropatia diabetica, il piede diabetico.

La diagnosi di diabete viene effettuata secondo uno dei seguenti parametri: Test HbA_{1c} \geq 6,5% il test deve essere allineato con lo standard DCCT/UKPDS, oppure Glicemia a digiuno (dopo 8 ore dall'ingestione di cibo) \geq 120-125 mg/dl o ancora Glicemia \geq 200 mg/dl 2 ore dopo carico orale di glucosio eseguito con 75 g (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT)

Secondo un panel internazionale di esperti la metodica più affidabile per la diagnosi di diabete è l'esecuzione del test dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}), a patto che sia in linea con lo standard DCCT e che non siano presenti fattori che interferiscono con l'esecuzione del test.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

L'obiettivo della terapia è quello di raggiungere valori di HbA_{1c} \leq 7% (6,5% in pazienti con diagnosi recente di DMT2 e che non hanno complicanze cardiovascolari), glicemia a digiuno e pre-prandiale 70-130 mg/dl, glicemia post-prandiale < 180 mg/dl.

Il farmaco di scelta per il trattamento iniziale è la metformina, quando le modifiche dello stile di vita (alimentazione, attività fisica, riduzione del peso) non hanno ottenuto il risultato desiderato. Nel caso non si riesca ad ottenere il controllo glicemico valori di HbA_{1c} > 7%, è necessario aggiungere un altro farmaco quale l'insulina (in alcuni pazienti) o un agente orale o un agonista del recettore del GLP-1.

In Italia sono in commercio altri due agonisti del recettore-GLP -1: l'exenatide e la liraglutide.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Lyxumia è indicato per il trattamento di adulti con diabete mellito di tipo 2 per ottenere il controllo glicemico in associazione con antidiabetici orali e/o insulina basale quando questi, insieme con la dieta e l'esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Per la registrazione sono stati presentati 6 studi randomizzati, in doppio cieco di fase III vs placebo, e un RCT in aperto vs exenatide.

Gli studi vs placebo comprendono uno studio in monoterapia (EFC6018 della durata di 12 settimane) e 5 studi come terapia in associazione (EFC6014: + metformina; EFC6015: sulfanilurea \pm metformina; EFC6016: insulina \pm metformina; EFC10743: + metformina; EFC10887: insulina \pm sulfanilurea).

Lo studio vs exenatide (EFC6019) è stato condotto in aperto perché non era disponibile un placebo del comparator.

Gli studi prevedevano tutti un periodo di trattamento attivo pari a 24 settimane, tranne EFC6018; e per gli studi EFC6014, EFC6015, EFC6016, EFC6019, e EFC10743 era previsto un periodo di trattamento controllato a lungo termine sino alla 76 settimana.

L'obiettivo primario comune in tutti gli studi era valutare l'efficacia della lixisenatide nel ridurre il valore di HbA_{1c} al termine del periodo di trattamento; obiettivi secondari erano l'effetto sulla variazione del peso corporeo e sugli altri parametri glicemici.

Secondo quanto riportato nell'Assessment report dell'EMA, l'analisi dei dati aggregati degli studi mostra come la differenza nella riduzione dell'HbA_{1c} rispetto al placebo, sia stata di 0,66% a favore della lixisenatide quando usata in monoterapia; in aggiunta alla metformina la differenza rispetto al placebo è di circa 0,48-0,50%.

In aggiunta alla terapia con insulina è di 0,36%.

In aggiunta all'insulina con o senza metformina (EFC6016, circa 80% dei pazienti con metformina), la riduzione di HbA_{1c} corretta per il placebo è stata dello 0,36% (p=0,0002) vs 0,74% per la lixisenatide.

STUDIO	DISEGNO	PAZIENTI	ENDPOINT I°	ENDPOINTS II°	RISULTATI
EFC6018	Multicentrico, randomizzato in doppio cieco in monoterapia	361 totali randomizzati a ricevere: 10 µg per due settimane quindi 20 µg per 12 settimane (119); placebo con aumento dose in una fase (61); 10 µg per una settimana, 15 µg la settimana successiva	Variazioni alla 12° settimana di HbA _{1c} rispetto al basale	Variazioni alla 12° settimana rispetto al basale di: - Glicemia postprandiale - Glicemia a digiuno - Peso corporeo - pazienti che hanno usato	HbA _{1c} : variazione media (LS mean) è stata -0,54% braccio lixisenatide con aumento in 2-stadi e -0,66% braccio lixisenatide con aumento in 1 stado vs placebo. Vi è stata anche una riduzione della

Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna

Commissione PTR c/o Via Roma 223 09123 – Cagliari -

Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459

Email: san.segreteriaptr@regione.sardegna.it

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

		quindi 20 µg di mantenimento (120); placebo con aumento dose in due fasi (61)		farmaci aggiuntivi (rescue therapy)	glicemia postprandiale e a digiuno. Variazione di peso non è stata differente tra i 4 bracci
ECF6014	Multicentrico, randomizzato in doppio cieco in associazione con metformina per 24 settimane	680 pazienti randomizzati a ricevere: lixisenatide la mattina (255), lixisenatide la sera (255), placebo la mattina (85), placebo la sera (85). L'aumento della dose avveniva in due stadi	Variazioni alla 24° settimana di HbA _{1c} rispetto al basale	Variazioni alla 24° settimana rispetto al basale di: - Glicemia postprandiale - Glicemia a digiuno - Peso corporeo - pazienti che hanno usato farmaci aggiuntivi (rescue therapy)	HbA _{1c} : variazione media (LS mean) nel braccio a somministrazione mattutina -0,9% vs -0,4% placebo; nel braccio a somministrazione serale è stata di -0,8% vs -0,4% placebo. Vi è stata anche una riduzione della glicemia nei pazienti trattati con lixisenatide rispetto al placebo
ECF0616	Multicentrico randomizzato doppio cieco durata 24 settimane in pazienti in terapia con insulina	496 pazienti randomizzati a ricevere lixisenatide (329) con aumento della dose in 2 stadi o placebo (167)	Variazioni alla 24° settimana di HbA _{1c} rispetto al basale	Variazioni alla 24° settimana rispetto al basale di: - Glicemia postprandiale - Glicemia valutata con automisurazione - Glicemia a digiuno - Peso corporeo - pazienti che hanno usato farmaci aggiuntivi	HbA _{1c} : variazione media (LS mean) nel braccio di trattamento è stata di -0,4% a favore della lixisenatide. Non vi è stata differenza tra i due gruppi nella riduzione glicemia a digiuno e postprandiale. La riduzione della dose di insulina è stata maggiore nel braccio lixisenatide
EFC10743	Multicentrico, randomizzato in doppio cieco in associazione con metformina per 24 settimane	484 totali randomizzati a ricevere: 10 µg per due settimane quindi 20 µg per 22 settimane (161); placebo con aumento dose in una fase (82); 10 µg per una settimana, 15 µg la settimana successiva quindi 20 µg di mantenimento (161); placebo con aumento dose in due fasi (80)	Variazioni alla 24° settimana di HbA _{1c} rispetto al basale	Variazioni alla 24° settimana rispetto al basale di: - Glicemia a digiuno - Peso corporeo - pazienti che hanno usato farmaci aggiuntivi - % di pazienti che avevano raggiunto HbA _{1c} <7%	HbA _{1c} : variazione media (LS mean) è stata -0,83% braccio lixisenatide con aumento in 2-stadi e -0,92% braccio lixisenatide con aumento in 1 stadio vs -0,42% nei due bracci placebo. La % di pazienti che hanno raggiunto HbA _{1c} <7% è stata del 47,4% nel gruppo lixisenatide con aumento dose in 1 stadio, del 42% nel braccio con incremento dose in 2 stadi e del 24,1% nel gruppo placebo. La glicemia a digiuno

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

					è aumentata leggermente nei paz con placebo (+ 0,11), mentre si è ridotta nei pazienti con lixisenatide (-0,56 braccio con aumento dose in 2 step e -0,53 nel braccio con aumento dose in 1 step)
--	--	--	--	--	---

Lo studio EFC6019 è stato condotto vs exenatide: 639 pazienti sono stati randomizzati in aperto a ricevere lixisenatide (318 pazienti) 20 µg QD, con aumento dose in due step, o exenatide (316 pazienti) 10 µg BID, con aumento dose in 1 step, per 24 settimane. Obiettivo primario era dimostrare la non inferiorità della lixisenatide nella variazione di HbA_{1c} rispetto al basale.

Obiettivi secondari la % di pazienti che ha raggiunto valori di HbA_{1c}<7%, le variazioni del peso corporeo, la variazione della glicemia a digiuno e la % di pazienti che hanno dovuto essere trattati con altri farmaci (rescue therapy).

La variazione media di HbA_{1c} alla 24° settimana rispetto al basale, è stata di -0,79% nel braccio lixisenatide vs -0,96% braccio exenatide, con una differenza del 0,17% (95% CI, 0,033-0,297): il margine di non inferiorità prestabilito era dello 0,4%.

La % di pazienti che ha raggiunto valori di HbA_{1c}<7% è stata simile tra i due gruppi: 48,5% e 49,8% nel gruppo lixisenatide ed exenatide, rispettivamente; la % di pazienti che ha raggiunto valori di HbA_{1c}<6,5% invece è stata del 28,5% gruppo lixisenatide e del 35,4% gruppo exenatide.

La variazione della glicemia a digiuno è stata simile tra i due gruppi: - 1,22 per lixisenatide e -1,45 per exenatide. La terapia di salvataggio è stata richiesta dal 2,2% dei paz nel braccio lixisenatide e dal 3,8% del braccio exenatide.

Le reazioni avverse sono state simili tra i due gruppi, anche se il gruppo exenatide ha avuto un numero maggiore di reazioni gastrointestinali (50,6% vs 43,1%) e di episodi di ipoglicemia (48 eventi vs 8 eventi).

Altri studi sono stati considerati di supporto dall'EMA: EFC10780, EFC1071 e EFC6017.

Lo studio EFC10780 confrontava lixisenatide vs sitagliptin in pazienti in trattamento con metformina (almeno 1500 mg/die al basale): endpoint primario composito costituito dalla percentuale di pazienti che ottenevano un valore di HbA_{1c}<7% e la riduzione del peso corporeo di almeno il 5% rispetto al basale alla settimana 24.

Sono stati trattati 158 pz con lixisenatide e 161 con sitagliptin: alla 24° settimana la % di pazienti che avevano raggiunto l'obiettivo primario era maggiore nel gruppo lixisenatide (12%) rispetto al braccio sitagliptin (7,5%) ma la differenza non era statisticamente significativa.

HbA_{1c}<7% è stato raggiunto nel 40,7% dei paz del gruppo lixisenatide vs 40% nel gruppo sitagliptin; il 9,5% dei paz in trattamento con lixisenatide ha avuto bisogno di terapia di salvataggio, vs il 6,8% del gruppo sitagliptin.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Lo studio EFC10781, i cui risultati sono stati presentati all'EMA durante la fase di valutazione, confrontava l'aggiunta di lixisenatide all'insulina glargine vs placebo. Alla 24° settimana di trattamento la percentuale di pazienti che avevano raggiunto un valore di $HbA_{1C} < 7\%$ era maggiore nel braccio di trattamento (56,3% vs 38,5%, $p = 0,0001$).

Anche i risultati dello studio EFC6017 sono stati presentati durante la fase di valutazione EMA: lixisenatide era aggiunta al trattamento basale con pioglitazone (con o senza metformina). La differenza nel valore di HbA_{1C} rispetto al basale alla 24° settimana di trattamento era del -0,56% a favore della lixisenatide vs placebo ed era statisticamente significativa.

Uno studio di farmacodinamica multicentrico, in aperto, a due bracci, ha arruolato 148 pazienti che sono stati randomizzati a ricevere liraglutide ($n=71$) o lixisenatide ($n=77$) QD 30 minuti prima della colazione, per 4 settimane.

L'endpoint primario era la variazione della glicemia postprandiale (PPG) al 28° giorno rispetto al basale; la PPG veniva misurata come area sotto la curva della concentrazione plasmatica di glucosio nelle 4 ore successive alla somministrazione del pasto standard (standardized breakfast test meal) : ($AUC_{0:30-4:30h}$; 0:30 h=inizio del pasto)

La riduzione della PPG è stata maggiore con la lixisenatide rispetto alla liraglutide (variazione media di $AUC_{0:30-4:30h}$ è stata di -12,6 h·mmol/L vs -4,0 h·mmol/L).

È stata valutata anche la variazione nell'escursione massima del PPG che è stata favorevole alla lixisenatide (- 3,9 mmol/l) rispetto alla liraglutide (- 1,4 mmol/l; $p < 0,0001$). Una percentuale maggiore di pazienti nel gruppo lixisenatide ha raggiunto un valore di PPG a 2 ore dal pasto < 7,8 mmol/l (69% vs 29%). La variazione della glicemia a digiuno è stata maggiore con la liraglutide (-0.3 vs. -1.3 mmol/l, $p < 0.0001$). Il valore medio di HbA_{1C} è diminuito in entrambi i gruppi (da 7,2% a 6,9% con lixisenatide e da 7,4% a 6,9% con liraglutide), così come il peso corporeo (-1,6 kg vs -2,4 Kg, rispettivamente).

L'incidenza di eventi avversi è stata maggiore nel braccio liraglutide (65%) rispetto al braccio lixisenatide (55%).

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Lo studio effettuato vs l'exenatide (EFC6019), non dimostra chiaramente la non inferiorità della lixisenatide rispetto all'exenatide, anche se comunque la riduzione del valore di HbA_{1C} e del peso corporeo hanno rilevanza clinica. Il vantaggio rispetto all'exenatide è costituito dalla monosomministrazione giornaliera e dal minor numero di eventi di ipoglicemia. La lixisenatide determina una maggiore riduzione del glucagone postprandiale, dell'insulina e del C-peptide.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

La lixisenatide è un agonista del recettore per il peptide glucagone-simile 1 (GLP-1) a somministrazione monogiornaliera. Dopo somministrazione la concentrazione max viene raggiunta entro 1,5- 2,5 ore, mentre l'emivita media è di circa 2-4 ore ed è quindi considerato un agonista del recettore GLP-1 a breve durata d'azione. L'efficacia della monosomministrazione giornaliera è legata alla sua forte affinità per il recettore

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

GLP-1: concentrazione inibente media della lixisenatide è di 1,4 nM che è di quasi 4 volte superiore all'affinità del GLP-1.

Viene eliminata per via renale, e il suo uso non è indicato nei pazienti con insufficienza renale grave, mentre va usata con cautela in quelli con IR moderata.

Gli studi clinici effettuati mostrano una maggior efficacia rispetto al placebo, sono presenti solo due studi di confronto verso i farmaci della stessa classe: la non inferiorità rispetto all'exenatide è stata dimostrata in maniera significativa, anche se non in maniera particolarmente evidente, ma risulta essere meglio tollerata con una minor incidenza di episodi di ipoglicemia e ha il vantaggio della monosomministrazione giornaliera.

Lo studio condotto verso la liraglutide è di piccole dimensioni e mostra un vantaggio a favore della lixisenatide per quanto riguarda la glicemia postprandiale e minori effetti collaterali a livello gastrointestinale.

È al momento l'unico dei farmaci di questa classe in monosomministrazione, a d essere autorizzato per l'uso nei pazienti in associazione al trattamento con insulina.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Principio Attivo	Specialità	Dose	Costo/cf	Costo/ die
Lixisenatide	Lyxumia 1 pen 3 ml 10 µg; Lyumia 2 pen 3 ml 20 µg	10 µg/die per 14 gg, quindi 20 µg dal giorno 15	€ 56,12 € 112,22	€ 4,01
Exenatide	Byetta sc 1 pen 1,2 ml 5 µg Byetta sc 1 pen 2,4 ml 10 µg	5 µg BID per almeno un mese; la dose può essere aumentata a 10 µg BID	€ 127,35 € 127,35	€ 4,25
Liraglutide	Victoza sc 2 pen 3 ml 6 mg/ml	0,6 mg/die per una settimana; dopo almeno una settimana la dose può essere aumentata a 1,2 mg/die; dopo una ulteriore settimana la dose può essere aumentata a 1,8 mg/die	€ 138,76	€ 2,31 (0,6 mcg/die) € 4,63 (1,2 mcg/die) € 6,94 (1,8 mcg/die)

* prezzi al pubblico da CFO marzo 2014
Farmaci in classe A-PHT

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
☐ proposta di inserimento **non accolta**
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

Lixenatide risulta essere ben tollerata, con una minor incidenza di episodi di ipoglicemia, ha il vantaggio della monosomministrazione giornaliera, inoltre, al momento, è l'unico dei farmaci di questa classe, in monosomministrazione, ad essere autorizzato in associazione al trattamento con insulina. Il costo è leggermente inferiore ai farmaci della stessa classe terapeutica

9. BIBLIOGRAFIA

1. AMD-SID- SIMMG "Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito tipo 2" 2011
2. Lyxumia EPAR
3. Lyxumia EMA Assessment report
4. NICE Evidence summary Lixisenatide September 2013
5. A. Fonseca et al - Efficacy and Safety of the Once-Daily GLP-1 Receptor Agonist Lixisenatide in Monotherapy Diabetes Care 35:1225–1231, 2012
6. Ahrén B, Dimas L, Miossec P, Saubado S, Aronson R. Efficacy and Safety of Lixisenatide Once-Daily Morning or Evening Injections in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin (GetGoal-M) Diabetes care 2013 Sep; 36 (9): 2543-50
7. Riddle MC et al - Adding Once-Daily Lixisenatide for Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Established Basal Insulin A 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-I) - Diabetes care 2013 Sep; 36 (9): 2489-96
8. G. B. Bolli, M. Munteanu, S. Dotsenko, E. Niemoeller, G. Boka, Y. Wu and M. Hanefeld - Efficacy and safety of lixisenatide once daily vs. placebo in people with Type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin (GetGoal-F1) - Diabet. Med. 00, 000–000 (2013)
9. Rosenstock J et al. - Efficacy and Safety of Lixisenatide Once Daily Versus Exenatide Twice Daily in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin A 24-Week, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study (GetGoal-X) – Diabetes care. 2013 Oct;36(10): 2945-51
10. C. Kapitza, T. Forst, H.-V. Coester, F. Poitiers, P. Ruus4 & A. Hincelin-Mery Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin Diabetes, Obesity and Metabolism 15: 642–649, 2013.
11. Raccach D. Efficacy and safety of lixisenatide in the treatment of type II diabetes mellitus: a review of Phase III clinical data – Expert rev. Endocrinology metabolism 8(2)2013
12. Michael Horowitz · Christopher K. Rayner · Karen L. Jones Mechanisms and Clinical Efficacy of Lixisenatide for the Management of Type 2 Diabetes Adv Ther (2013) DOI 10.1007/s12325-013-0009-4
13. Barnett A.H. Lixisenatide: evidence for its potential use in the treatment of type 2 diabetes Core Evidence 2011;6 67–79 <http://dx.doi.org/10.2147/CE.S15525>