

---

# Lixisenatida per al tractament de la diabetis *mellitus* tipus 2

**Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada**

**Programa d'harmonització farmacoterapèutica**

**Àrea del Medicament**

**Versió del 14 de març de 2019\***

**Substitueix la versió del 5 de gener de 2015**

\*Aquest document conté l'informe d'avaluació comparada amb el dictamen del Programa d'harmonització publicat al gener de 2015 i una esmena a aquest informe (lloc en la terapèutica i dictamen) realitzada durant el procediment de recategorització dels medicaments inclosos en la llista fixa del MATMA 2018 en el context de la publicació de les noves categories de l'avaluació dels medicaments amb recepta mèdica.

## Esmena a documents d'avaluació del Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF)

---

Medicament avaluat (principi actiu i nom comercial)

Lixisenatida (Lyxumia®)

Indicació avaluada

Tractament de la diabetis mellitus tipus 2 en adults per assolir el control glucèmic, en combinació amb medicaments hipoglucemiants i/o insulina basal quan aquests, juntament amb la dieta i l'exercici, no proporcionen un control glucèmic adequat.

Document que s'esmena

informe i dictamen

<http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/lixisenatida>

Motiu pel qual s'inicia l'esmena (*especifiqueu-lo*)

Recategorització dels medicaments inclosos en la llista fixa del MATMA 2018 en el context de la publicació de les noves categories de l'avaluació dels medicaments amb recepta mèdica.

Data de l'esmena

13 de desembre de 2018

---

### Esmena núm. 1

---

Text esmenat

Lloc en la terapèutica (pàgina 2) i Dictamen (pàgina 10):

D'acord amb les evidències disponibles, lixisenatida no suposa un avanç terapèutic respecte als antidiabètics considerats de primera elecció en el tractament de la diabetis mellitus tipus 2, ni tampoc enfront de la resta d'anàlegs del GLP-1, en termes d'eficàcia, seguretat, pauta o cost. Existeixen incerteses sobre la seva eficàcia sobre la morbimortalitat i sobre la seva seguretat a llarg termini

Dictamen (pàgina 10):

Qualificació C: Existeixen alternatives terapèutiques més adequades

---

Justificació dels canvis

Els agonistes del receptor del GLP-1 (ARGLP1) mimetitzen l'acció de les incretines. En general han mostrat reduccions de l'HbA1c de l'ordre de l'1-1,5%, poden produir un descens del pes corporal i tenen risc baix d'hipoglucèmies. El problema de seguretat més rellevant són les reaccions gastrointestinals, tot i que també presenten alguna incertesa de seguretat a llarg termini. S'administren per via subcutània i són el grup farmacològic d'hipoglucemiants amb el cost més alt.

Lixisenatida és un ARGLP1 d'administració diària, com la liraglutida i l'exenatida d'administració diària. Igual que la resta de fàrmacs del grup, és un medicament que requereix validació sanitària i està restringit per a pacients adults amb diabetis tipus 2 amb un índex de massa corporal (IMC) > 30 kg/m<sup>2</sup>, en combinació amb altres hipoglucemiants.

De l'avaluació prèvia destaca una única comparació directa respecte a un altre ARGLP1.<sup>[1]</sup> En aquest estudi es va aconseguir la no inferioritat en la variable de reducció de l'HbA1c respecte a exenatida diària, tot i que hi va haver diferències glucèmiques, clínicament no rellevants, a favor d'exenatida.

Com a nova evidència, s'ha trobat un assaig clínic<sup>[2]</sup> respecte a placebo en pacients > 70 anys en el que s'observa superioritat en el control glucèmic i un perfil de seguretat consistent amb el ja conegut prèviament. També es disposa d'un altre estudi amb disseny obert<sup>[3]</sup> on es compara lixisenatida amb la dosi

---

---

alta de liraglutida (1,8 mg/dia) i es demostra que aquesta disminueix més l'HbA1c que lixisenatida amb una magnitud de la diferència clínicament rellevant (0,62%). Així mateix, s'ha identificat una altra comparació<sup>[4]</sup> amb liraglutida en la qual la reducció de l'HbA1c és una variable secundària; després d'un període de 14 setmanes d'estabilització, només la dosi d'1,8 mg de liraglutida va mostrar diferències mínimes respecte a lixisenatida.

Finalment, igual que per a la resta d'hipoglucemiants, hi ha l'estudi de seguretat cardiovascular (CV)<sup>[5]</sup> que es va realitzar en 6.068 pacients amb antecedents de síndrome coronària aguda. Amb una mitjana de seguiment de 25 mesos, l'estudi va concloure seguretat CV respecte a placebo atès que es va assolir la no inferioritat en la variable d'esdeveniments CV majors (MACE-3). A diferència d'altres fàrmacs de la mateixa família, no va assolir la superioritat i no hi va haver diferències estadísticament significatives en l'anàlisi de cap dels monocomponents del MACE-3 per separat ni en la mortalitat total.

Els resultats de l'estudi en població d'edat avançada i del de seguretat CV van propiciar un canvi en la fitxa tècnica per indicar que el perfil de seguretat en pacients d'edat avançada (incloent  $\geq 75$  anys) o amb insuficiència renal moderada és similar al de la població general diabètica.

Com a conclusió, malgrat es considera que els diferents ARGLP1 presenten un perfil d'eficàcia i seguretat similar, existeixen lleugeres diferències a nivell d'eficàcia hipoglucemiant i d'incidència d'esdeveniments gastrointestinals. Degut al menor efecte en la reducció de l'HbA1c, a la seva administració diària i a l'absència de dades que suggereixin un possible benefici CV en comparació amb altres fàrmacs del seu mateix grup, es conclou que lixisenatida no ha demostrat aportar un valor terapèutic afegit.

---

Text nou

**Acord:**

El Programa d'harmonització farmacoterapèutica, en relació amb l'ús de lixisenatida per al tractament de la diabetis *mellitus* tipus 2 en l'àmbit del CatSalut, considera que **no es poden identificar situacions clíniques en les quals el seu ús sigui prioritari.**

Per tant, quan es requereixi la prescripció d'un ARGLP1, es recomana utilitzar altres fàrmacs d'aquesta família d'acord amb les recomanacions de les [Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis tipus 2.](#)

- **Categoria D: Medicaments sense valor terapèutic afegit**

## Referències bibliogràfiques

---

1. Rosenstock J, Raccach D, Korányi L, Maffei L, Boka G, Miossec P, 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;36(10):2945-51.
2. Meneilly GS, Roy-Duval C, Alawi H, Dailey G, Bellido D, Trescoli C et al. Lixisenatide Therapy in Older Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Their Current Antidiabetic Treatment: The GetGoal-O Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2017 Apr;40(4):485-493.
3. Nauck M, Rizzo M, Johnson A, Bosch-Traberg H, Madsen J, Cariou B. Once-Daily Liraglutide Versus Lixisenatide as Add-on to Metformin in Type 2 Diabetes: A 26-Week Randomized Controlled Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2016 Sep;39(9):1501-9.
4. Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Méry A, Roy-Duval C, Delfolie A, Coester HV et al. Contrasting Effects of Lixisenatide and Liraglutide on Postprandial Glycemic Control, Gastric Emptying, and Safety Parameters in Patients With Type 2 Diabetes on Optimized Insulin Glargine With or Without Metformin: A Randomized, Open-Label Trial. *Diabetes Care*. 2015 Jul;38(7):1263-73.
5. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Dec 3;373(23):2247-57.

# Lixisenatida <sup>Lyxumia®</sup>

**Indicació avaluada:** Tractament de la diabetis mellitus tipus 2 en adults per aconseguir el control glucèmic, en combinació amb medicaments hipoglucemiants i/o insulina basal quan aquests, juntament amb la dieta i l'exercici, no proporcionen un control glucèmic adequat.

**COMPARADORS:** Metformina + sulfonilurea +/- insulina basal; associacions de metformina o sulfonilurea amb pioglitazona, inhibidors de la DPP-4, anàlegs de GLP-1 i glinides

## Punts clau

- Lixisenatida és el tercer anàleg del GLP-1 –juntament amb exenatida i liraglutida- autoritzat per al tractament de la diabetis mellitus tipus 2 (DM2) en combinació amb altres hipoglucemiants i/o insulina quan aquests, juntament amb dieta i exercici, no aconsegueixen un control glucèmic adequat. Requereix validació sanitària, atès que el seu ús està limitat a pacients que presentin un índex de massa corporal (IMC) >30 kg/m<sup>2</sup>.
- No s'han realitzat estudis comparatius amb lixisenatida enfront del tractament d'elecció en pacients amb DM2 (metformina +/- sulfonilurees +/- insulina). Tots els estudis realitzats han valorat l'eficàcia de lixisenatida mitjançant la reducció de l'HbA1c -variable subrogada-, i no es disposa de dades d'eficàcia en termes de reducció de la morbiditat cardiovascular.
- A l'únic assaig enfront de comparador actiu, lixisenatida no va demostrar clarament la seva similitud amb exenatida en la reducció de l'HbA1c (d'acord amb els criteris actualment establerts per l'Agència Europea del Medicament [EMA]).
- El seu perfil de seguretat és similar al d'altres anàlegs del GLP-1. Lixisenatida s'associa a una menor incidència de nàusees i hipoglucèmia simptomàtica que exenatida, una freqüència de vòmits i diarrea similar, i una major aparició de reaccions en el punt d'injecció.
- Lixisenatida compta amb un pla de gestió de riscos en el qual s'està realitzant un seguiment, entre altres aspectes, dels esdeveniments cardiovasculars notificats als assajos clínics (ex: trastorns del ritme).

**Paraules clau:** anàlegs del GLP-1, diabetis mellitus, triple teràpia, doble teràpia.

## INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN PHF-APC\*

N.06/2014

### NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Lyxumia® 10 mcg solució injectable (14 dosis) i 20 mcg solució injectable (28 dosis); Sanofi-Aventis

### EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Metacresol

### CODI ATC

A10BX

### PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

### DATA D'AUTORITZACIÓ

Febrer 2013

### CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Recepta mèdica i validació sanitària

### DATA D'AVALUACIÓ

Maig 2014

\* Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut

## Lloc en la terapèutica

La diabetis mellitus (DM) tipus 2 és una malaltia crònica amb un gran impacte en la morbiditat i mortalitat i en el consum de recursos sanitaris. El seu maneig és complex i requereix un enfocament individualitzat, que inclou la promoció d'estils de vida saludables, educació sanitària, control de la hiperglucèmia i dels factors de risc cardiovascular. Un dels objectius principals és la prevenció de complicacions micro i macrovasculars, ja que la morbimortalitat de la diabetis està relacionada fonamentalment amb la malaltia cardiovascular.

En el control glucèmic de la DM tipus 2, les recomanacions de les guies de pràctica clínica<sup>1-4</sup> consideren metformina com a primera opció de tractament, quan les mesures no farmacològiques han resultat ineficaces per aconseguir un control glucèmic adequat.

En pacients amb intolerància o contraindicació a metformina, l'alternativa recomanada és una sulfonilurea.

Quan la monoteràpia resulti ineficaç, es recomana la doble teràpia amb l'associació de metformina més sulfonilurea, per la seva major experiència d'ús i la millor relació cost-efectivitat enfront d'altres associacions antidiabètiques dobles. En determinades circumstàncies i en funció de les característiques del pacient, les glitazonas (pioglitazona) o els inhibidors de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) es poden associar a metformina o sulfonilurea en teràpia doble, quan existeixi contraindicació o intolerància a qualsevol d'elles, o bé en pacients que presenten certs factors de risc (p. ex., risc d'hipoglucèmia i les seves conseqüències, sobrepès, etc.)<sup>1-4</sup>.

En cas d'ineficàcia de la teràpia doble, es recomana l'addició d'un altre agent antidiabètic, preferentment insulina<sup>1-4</sup>, tret que existeixin problemes per a la insulinització a causa de les característiques del pacient, i l'ús de la mateixa pugui resultar inadequat o inacceptable.

Tenint en compte la falta de dades d'eficàcia, en termes de morbimortalitat i de seguretat a llarg termini, els anàlegs del GLP-1 serien una opció en la triple teràpia en lloc d'insulina, en pacients obesos amb IMC  $\geq 30$ -35 kg/m<sup>2</sup> o amb problemes importants per a la insulinització, o en cas de manca d'eficàcia o intolerància amb altres tractaments previs<sup>4</sup>. Cal valorar el tractament al sis mesos i continuar-lo només si la reducció de l'HbA1c és almenys d'un 1,0% i la pèrdua de pes d'un 3% del pes inicial<sup>4</sup> com a mínim.

No s'ha estudiat lixisenatida en assajos directes enfront dels seus principals comparadors de referència (sulfonilurees). Quant a l'eficàcia comparada amb els altres anàlegs del GLP-1 (exenatida i liraglutida), lixisenatida només s'ha comparat enfront d'exenatida<sup>5</sup> com a teràpia d'addició a metformina, i no ha mostrat clarament la seva similitud amb exenatida en la reducció de l'HbA1c i del pes corporal<sup>6</sup>. Respecte al perfil de seguretat, sembla similar a la resta de GLP-1, encara que amb menor incidència de nàusees i hipoglucèmia que exenatida. La seva posologia, igual que liraglutida, és d'una administració al dia, mentre que exenatida es pot administrar dues vegades al dia o setmanalment. L'administració de liraglutida és independent dels àpats i la de lixisenatida no.

**D'acord amb les evidències disponibles, lixisenatida no suposa un avanç terapèutic respecte als antidiabètics considerats de primera elecció en el tractament de la diabetis mellitus tipus 2, ni tampoc enfront de la resta d'anàlegs del GLP-1, en termes d'eficàcia, seguretat, pauta o cost. Existeixen incerteses sobre la seva eficàcia sobre la morbimortalitat i sobre la seva seguretat a llarg termini.**

## Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

### Indicacions aprovades<sup>7</sup>

Tractament de la diabetis mellitus (DM) tipus 2 en adults per aconseguir el control glucèmic, en combinació amb medicaments hipoglucemiants i/o insulina basal quan aquests, juntament amb la dieta i l'exercici, no proporcionen un control glucèmic adequat.

**Medicament subjecte a condicions restringides de prescripció i que requereix validació sanitària prèvia:** ús restringit a pacients adults amb DM tipus 2, sobrepès i índex de massa corporal (IMC)  $>30$  kg/m<sup>2</sup> per aconseguir el control glucèmic, en combinació

amb medicaments hipoglucemians i/o insulina basal quan aquests, juntament amb la dieta i l'exercici, no proporcionen un control glucèmic adequat. La prescripció inicial la pot realitzar un especialista en endocrinologia o metge general.

### Mecanisme d'acció<sup>6,7</sup>

Lixisenatida és el tercer fàrmac del grup dels "incretin mimètics" comercialitzat a Espanya per al tractament de la DM tipus 2.

Es tracta d'un anàleg del GLP-1 (pèptid similar al glucagó tipus 1), que igual que exenatida i liraglutida, s'uneix als receptors GLP-1 de les cèl·lules beta del pàncrees, estimulant la secreció d'insulina quan augmenta el nivell de glucosa en sang, però no en el cas de normoglicèmia, la qual cosa redueix el risc d'hipoglicèmia. A més, suprimeix la secreció de glucagó i alenteix el buidatge gàstric, reduint el ritme d'incorporació al sistema circulatori de la glucosa aportada pels aliments.

### Dades farmacocinètiques<sup>5</sup>

Després de l'administració subcutània de lixisenatida, el pic de concentració plasmàtica s'aconsegueix en 1 a 3,5h. No existeixen diferències clínicament rellevants en la taxa d'absorció quan s'administra a l'abdomen, la cuixa o el braç.

El nivell d'unió a proteïnes plasmàtiques és del 55%.

Lixisenatida s'elimina per filtració glomerular, seguit de reabsorció tubular i posterior degradació metabòlica, amb una semivida d'eliminació d'aproximadament 3h.

## Dades d'eficàcia

La recerca clínica sobre lixisenatida s'ha desenvolupat mitjançant el programa GetGoal<sup>6</sup>, que comprèn set assajos clínics principals, encara que només un d'ells va ser realitzat enfront de comparador actiu (GetGoal-Mono<sup>8</sup>, GetGoal-M<sup>9</sup>, GetGoal-F1<sup>6</sup>, GetGoal-S<sup>6</sup>, GetGoal-L<sup>10</sup>, GetGoal-L-Àsia<sup>11</sup>, GetGoal-X<sup>5</sup>). Aquests estudis van ser assajos fase III, aleatoritzats, amb disseny de grups paral·lels, sis d'ells doble cec controlats amb placebo i un de disseny obert comparatiu amb exenatida (GetGoal-X<sup>5</sup>). Atès que no tots aquests estudis s'han publicat, la informació referent als no

### Posologia i forma d'administració<sup>7</sup>

La dosi inicial és de 10 µg, una vegada al dia, durant 14 dies. A partir del dia 15, la pauta de manteniment és una dosi fixa de 20 µg, una vegada al dia.

Lixisenatida s'administra exclusivament per via subcutània, una vegada al dia, dins de l'hora anterior al primer àpat del dia o al sopar. En cas d'oblidar una dosi, s'haurà d'injectar dins de l'hora anterior al següent àpat.

S'ha d'injectar a la cuixa, l'abdomen o la part superior del braç.

No està autoritzat l'ús de lixisenatida en monoteràpia. Si s'afegeix a un tractament ja establert amb metformina, la dosi d'aquesta no s'ha de modificar. Si s'afegeix a un tractament amb sulfonilurea o amb insulina basal, es pot considerar disminuir la dosi d'aquestes, per reduir el risc d'hipoglicèmia. Lixisenatida no requereix un control específic de la glucosa en sang; malgrat això, quan s'administra en combinació amb una sulfonilurea o amb una insulina basal, sí pot ser necessari aquest monitoratge per ajustar les dosis de la sulfonilurea o de la insulina basal.

No s'ha d'administrar lixisenatida amb la combinació d'una insulina basal i una sulfonilurea, a causa de l'increment del risc d'hipoglicèmia.

Abans de la seva utilització, lixisenatida s'ha de conservar entre 2 i 8°C. Després del primer ús, es pot conservar per sota de 30°C, amb una validesa màxima de 14 dies.

publicats s'extreu de l'informe de l'EMA<sup>6</sup> (Taula 1).

S'han publicat altres dos estudis addicionals comparatius amb placebo com a teràpia d'addició en pacients inadequadament controlats amb pioglitazona +/- metformina (GetGoal-P<sup>12</sup>) o amb metformina (+/- glitazona) + insulina glargina (GetGoal-DUO1<sup>13</sup>). A l'informe de l'EMA també es recull un estudi addicional no publicat, comparatiu amb sitagliptina en pacients inadequadament controlats amb metformina<sup>6</sup> (Taula 1).

Taula 1. Característiques dels assajos clínics inclosos

Estudis	Disseny	Durada	Nombre de pacients aleatoritzats	Grup Intervenció	Grup Control
<b>Assajos principals (programa de desenvolupament clínic GetGoal)</b>					
<b>GetGoal-Mono</b>	ACA, fase III, grups paral·lels, doble cec	12 setmanes	361 pacients amb DM2 sense tractament previ	Lixisenatida en monoteràpia Dos grups de tractament: - Titulació en 2 passos* - Titulació en 1 pas†	Placebo Dos grups de tractament: - Titulació en 2 passos - Titulació en 1 pas
<b>GetGoal-M</b>	ACA, fase III, grups paral·lels, doble cec	24 setmanes	680 pacients amb DM2 no controlats amb MET	Lixisenatida + metformina Dos grups de tractament: - Administració matí - Administració nit	Placebo Dos grups de tractament: - Administració matí - Administració nit
<b>GetGoal-F1 (no publicat)</b>	ACA, fase III, grups paral·lels, doble cec	24 setmanes	484 pacients amb DM2 no controlats amb MET	Lixisenatida + metformina Dos grups de tractament: - Titulació en 2 passos* - Titulació en 1 pas†	Placebo - Titulació en 2 passos - Titulació en 1 pas
<b>GetGoal-S (no publicat)</b>	ACA, fase III, grups paral·lels, doble cec	24 setmanes	859 pacients amb DM2 no controlats amb SU	Lixisenatida* + sulfonilurea +/- metformina	Placebo
<b>GetGoal-L</b>	ACA, fase III, grups paral·lels, doble cec	24 setmanes	496 pacients amb DM2 no controlats amb INS basal	Lixisenatida* + insulina +/- metformina	Placebo
<b>GetGoal-L Àsia</b>	ACA, fase III, grups paral·lels, doble cec	24 setmanes	311 pacients asiàtics amb DM2 no controlats amb INS basal ± SU	Lixisenatida* + insulina +/- sulfonilurea	Placebo
<b>GetGoal-X</b>	ACA, fase III, grups paral·lels, obert, hipòtesi de no-inferioritat	24 setmanes	639 <sup>§</sup> pacients amb DM2 no controlats amb MET	Lixisenatida (dosi de manteniment 20 mcg/dia)* + metformina	Exenatida (dosi de manteniment 10 mcg dues vegades al dia) <sup>‡</sup> + metformina
<b>Assajos addicionals</b>					
<b>GetGoal-P</b>	ACA, fase III, grups paral·lels, doble cec	24 setmanes	Pacients amb DM2 no controlats amb PIO	Lixisenatida + pioglitazona +/- metformina	Placebo
<b>GetGoal-DUO</b>	ACA, fase III, grups paral·lels, doble cec	24 setmanes	446 pacients amb DM2	Lixisenatida + metformina (+/- glitazona) + insulina glargina	Placebo
<b>Estudi addicional EPAR</b>	ACA, fase III, grups paral·lels, doble cec, doble simulació	24 setmanes	319 pacients obesos amb DM2 <50 anys	Lixisenatida + metformina	Sitagliptina + metformina

**ACA:** assaig clínic aleatoritzat; **DM2:** diabetis mellitus tipus 2, **EPAR:** European Public Assessment Report; **INS:** insulina; **MET:** metformina; **PIO:** pioglitazona; **SU:** sulfonilurea.

\* Titulació en dos passos: Lixisenatida 10 mcg una vegada al dia durant una setmana, seguit de 15 mcg una vegada al dia la segona setmana i a continuació dosi de manteniment de 20 mcg una vegada al dia.

† Titulació en un pas: Lixisenatida 10 mcg una vegada al dia durant dos setmanes i a continuació una dosi de manteniment de 20 mcg una vegada al dia.

§ Inclou 5 pacients que van ser exclosos de l'anàlisi final a causa d'un incompliment rellevant del protocol.

‡ Titulació d'exenatida: 5 mcg dues vegades al dia durant 4 setmanes i a continuació una dosi de manteniment de 10 mcg dues vegades al dia.



Els set estudis principals inclouen 3.825 pacients adults, amb diagnòstic de DM tipus 2 d'almenys 1 any d'evolució, i no controlada (HbA1c entre 7% i 10%), amb una mitjana d'edat entre 54 i 59 anys. La mitjana d'IMC dels pacients de tots els estudis, excloent GetGoal-L Àsia, estava entre 28,94 i 32,62 kg/m<sup>2</sup>.

En aquests estudis la variable principal és la reducció dels nivells plasmàtics d'HbA1c (variable subrogada) des de l'inici del tractament fins a la setmana 24 (setmana 12 a l'assaig de monoteràpia GetGoal-Mono<sup>8</sup>) en una anàlisi per ITTm (intenció de tractar modificada). En alguns assajos es va realitzar una extensió del seguiment fins a la setmana 76.

Com a variables secundàries d'eficàcia s'inclouen, entre altres, la variació en el pes corporal, el percentatge de pacients que aconsegueixen un HbA1c <7%, i diferents paràmetres de mesura de la glucosa plasmàtica (glucosa postprandial a les 2 hores, glucosa en dejú...).

Cap dels estudis realitzats inclou morbimortalitat com a variable de mesura de l'eficàcia. Actualment, està en marxa l'estudi ELIXA, per avaluar si lixisenatida disminueix la morbimortalitat cardiovascular respecte a placebo en pacients amb DM tipus 2 amb síndrome coronària aguda recent, que es preveu finalitzi al gener del 2015.

No hi ha estudis comparatius de lixisenatida enfront dels hipoglucemians d'elecció en pacients amb diabetis tipus 2 (metformina +/- sulfonilurea +/- insulina).

### **Lixisenatida en monoteràpia, enfront de placebo (indicació no autoritzada)**

A l'assaig GetGoal-Mono<sup>8</sup>, de 12 setmanes de durada, lixisenatida es va mostrar més eficaç que placebo (tots dos en monoteràpia) en la reducció dels nivells plasmàtics d'HbA1c ( $p < 0,0001$ ). Com a variables secundàries, es va observar un percentatge superior de pacients que van aconseguir nivells d'HbA1c <7% amb lixisenatida. Malgrat això, els resultats d'aquest estudi no són rellevants per establir el lloc en terapèutica de lixisenatida, al no estar autoritzat el seu ús en monoteràpia.

### **Lixisenatida com a teràpia d'addició a altres hipoglucemians (doble o triple teràpia) i enfront de placebo**

Lixisenatida es va mostrar més eficaç que placebo a tots els estudis en la variable principal de reducció dels nivells plasmàtics d'HbA1c, aconseguint reduccions ajustades per placebo entre -0,32% i -0,74% (Taula 2).

Quant a les variables secundàries, amb lixisenatida la mitjana de pes corporal des de l'inici a la setmana 24 es va reduir a tots els estudis excepte a GetGoal DUO-1<sup>13</sup>, en

el qual es va produir un lleuger increment. La diferència mitjana de pes a tots els estudis comparat amb placebo va ser d'aproximadament 1 kg<sup>6</sup>. Igualment, el percentatge de pacients que van aconseguir valors d'HbA1c <7% en la setmana 24 va ser significativament superior amb lixisenatida, amb valors en el rang de 28 - 56% enfront de 5,2 - 39% amb placebo<sup>11</sup>.

### **Lixisenatida com a teràpia d'addició a metformina i enfront d'exenatida**

Aquesta combinació es va estudiar al GetGoal-X<sup>5</sup>, assaig principal, obert, de no-inferioritat, amb un marge de no-inferioritat preespecificat de 0,4% (segons les recomanacions de l'EMA en el moment en el qual es va dissenyar l'estudi). Es van aleatoritzar 639 pacients inadequadament controlats amb metformina, a rebre tractament amb lixisenatida 20 µg una vegada al dia o amb exenatida 10 µg dues vegades al dia, durant 24 setmanes (Annex I).

La reducció mitjana de l'HbA1c en la setmana 24 (variable principal) va ser -0,79% per lixisenatida enfront de -0,96% per exenatida, sent la diferència entre els grups de 0,17% (IC 95%: 0,033 a 0,297), a l'anàlisi per ITTm (Taula 2).

Segons els autors, lixisenatida aconsegueix demostrar la no-inferioritat respecte a exenatida en termes de reducció d'HbA1c. Malgrat això, aplicant el límit de no-inferioritat de 0,3% actualment recomanat per l'EMA, l'efecte de lixisenatida podria ser inferior al d'exenatida, atès que el límit superior de l'IC 95% en la població que va completar l'estudi és 0,315%. Per això, l'EMA conclou que la no-inferioritat de lixisenatida respecte a exenatida no ha estat clarament demostrada, encara que afirma que la reducció de l'HbA1c obtinguda amb lixisenatida (-0,79%) té rellevància clínica<sup>6</sup>.

Cal destacar que aquest criteri contrasta amb el considerat per organismes com NICE, que estableix una reducció mínima d'un 1% en l'HbA1c als 6 mesos (a més d'una pèrdua de pes d'un 3%) com a criteri per aconsellar la continuació del tractament amb GLP-1 en teràpia doble o triple<sup>4,14</sup>. A més, no hem d'oblidar que es tracta d'un assaig obert, la qual cosa compromet la validesa interna del mateix.

La reducció mitjana de pes corporal des de l'inici del tractament fins a la setmana 24 va ser significativament menor amb lixisenatida que amb exenatida: -2,96 kg vs. -3,98 kg; diferència entre tractaments d'1,02 kg (IC 95%: 0,46 a 1,58), però de rellevància clínica a tots dos grups, segons l'EMA<sup>6</sup>. El percentatge de pacients que van aconseguir valors d'HbA1c <7% en la setmana 24 va ser similar en els grups de lixisenatida i exenatida (49% i 50%, respectivament).

Taula 2. Resultats d'eficàcia (reducció d'HbA1c) dels principals estudis clínics amb lixisenatida

Eficàcia de lixisenatida en doble o triple teràpia enfront de placebo						
Estudi	Tractament de base	LIXISENATIDA		PLACEBO		Diferència entre tractaments (%) (IC 95%)
		N	Reducció mitjana (%)	N	Reducció mitjana (%)	
GetGoal-M	Metformina	255 <sup>a</sup> 255 <sup>b</sup>	-0,87 <sup>a</sup> -0,75 <sup>b</sup>	170	-0,38	-0,48 (-0,66 a -0,31) -0,37 (-0,54 a -0,19)
GetGoal-F1	Metformina	160 <sup>c</sup> 160 <sup>d</sup>	-0,83 <sup>c</sup> -0,92 <sup>d</sup>	159	-0,42	-0,41 (-0,58 a -0,23) -0,49 (-0,67 a -0,32)
GetGoal-S (*)	Sulfonilurea +/- metformina	570	-0,85	286	-0,10	-0,74 (-0,87 a -0,62)
GetGoal-P	Pioglitazona +/- metformina	320	-0,90	159	-0,34	-0,56 (-0,73 a -0,39)
GetGoal-L (*)	Insulina +/- metformina	327	-0,74	166	-0,38	-0,36 (-0,55 a -0,17)
GetGoal-DUO1	Metformina +/- glitazona + insulina glargina	223	-0,71	223	-0,40	-0,32 (-0,46 a -0,17)
Eficàcia de lixisenatida en doble teràpia (juntament amb metformina) en front d'exenatida						
Estudi	Tractament de base	LIXISENATIDA		EXENATIDA		Diferència entre tractaments (%) (IC 95%)
		N	Reducció mitjana (%)	N	Reducció mitjana (%)	
GetGoal-X	Metformina	315	-0,79	315	-0,96	0,17 (0,033 a 0,297)

**N:** es considera la població d'anàlisi ITTmodificada; **a:** lixisenatida al matí; **b:** lixisenatida a la tarda; **c:** titulació en dos passos; **d:** titulació en un pas.

**NOTA:** s'han exclòs els assajos realitzats amb 100% de població asiàtica.

**(\*):** assaig GetGoal-S: 44,7% població asiàtica; assaig GetGoal-L: 16,8% població asiàtica.

### Lixisenatida com a teràpia d'addició a metformina i enfront de sitagliptina

En un estudi de suport no publicat<sup>6</sup>, doble cec, amb comparador actiu, es van aleatoritzar 319 pacients obesos de ≤50 anys, inadequadament controlats amb metformina, a rebre tractament amb lixisenatida o sitagliptina (a l'informe de l'EMA no s'especifica dosi) durant 24 setmanes. En aquest assaig la variable principal va ser una combinació del percentatge de pacients amb HbA1c <7% i amb una pèrdua de pes ≥5% respecte al valor basal en la setmana 24. No va haver-hi diferències estadísticament significatives entre tots dos tractaments.

### Limitacions dels assajos

Els estudis compresos al programa GetGoal inclouen un nombre molt limitat de pacients majors de 75 anys (n=56) i pacients amb insuficiència renal moderada (n=28). No hi ha experiència clínica amb pacients amb insuficiència renal greu<sup>6</sup>.

Alguns dels assajos del programa GetGoal s'han realitzat en població asiàtica i els seus resultats no són extrapolables a la població europea (caucàsica), atès que les teràpies basades en incretines són especialment eficaces en pacients asiàtics<sup>6,11,14</sup>.

L'assaig comparatiu enfront d'exenatida és obert, el resultat de no-inferioritat de lixisenatida observat a l'anàlisi ITTm no es confirma amb una anàlisi de població per protocol i, a més, la seva durada és curta per avaluar un tractament d'una malaltia crònica.

Tot l'anterior limita la validesa interna dels resultats, així com la seva extrapolació a la població de pacients amb DM tipus 2 del nostre entorn.

## Dades de seguretat

### Reaccions adverses<sup>7</sup>

Les reaccions adverses notificades amb més freqüència durant els estudis clínics van ser nàusees (26%), vòmits (10,5%) i diarrea (8,3%)<sup>2</sup>. La majoria d'aquestes reaccions van ser lleus i transitòries. També es va registrar hipoglucèmia (quan es va administrar combinada amb una sulfonilurea i/o una insulina basal) i cefalea. S'han notificat reaccions al·lèrgiques en el 0,4% dels pacients que van rebre lixisenatida<sup>7</sup>.

A l'assaig comparatiu amb exenatida, la incidència de reaccions adverses va ser similar en ambdós grups (69,5% vs. 72,2%, per lixisenatida i exenatida, respectivament) així com la de reaccions adverses greus (2,8% vs. 2,2%). En el grup de lixisenatida, va ser significativament inferior la incidència de nàusees (24,5% vs. 35,1%) i d'hipoglucèmia simptomàtica (2,5% vs. 7,9%) ( $p < 0,05$ ); no va haver-hi diferències en la incidència de vòmits (10,1% vs. 13,3%) i diarrea (10,4% vs. 13,3%); la incidència de reaccions adverses locals en el punt d'injecció va ser superior en el grup de lixisenatida (8,5% vs. 1,6%)<sup>1</sup>.

En el 70% dels pacients tractats amb lixisenatida s'han detectat anticossos antilixisenatida, la qual cosa s'ha relacionat directament amb una major incidència de reaccions en el punt d'injecció<sup>6</sup>. (Annex II).

S'ha identificat la pancreatitis aguda com un risc potencial per a tots els anàlegs del GLP-1. Es van recollir 3 casos de carcinoma pancreàtic amb lixisenatida ( $< 0,1\%$ ) i 1 amb els comparadors ( $< 0,1\%$ ). Malgrat això, l'avaluació d'aquest tipus d'efectes requereix estudis de major durada<sup>6</sup>.

El tractament amb lixisenatida es va associar amb una major incidència de palpitations enfront de placebo (1,5% vs. 0,6%), així com de taquicàrdia (0,7% vs.  $< 0,1\%$ ), arítmies supraventriculars (1,1% vs. 0,7%) i trastorns de la conducció cardíaca (0,6% vs. 0,1%)<sup>2</sup>.

Com passa amb altres agonistes del GLP-1, no s'hauria d'ignorar la rellevància clínica dels tumors de cèl·lules C tiroïdals als estudis preclínic<sup>6</sup>. Als assajos en fase II i III, es van recollir 13 neoplàsies tiroïdals (incloent neoplàsies benignes de la glàndula tiroïdal) en 13 pacients (0,4%) que van rebre lixisenatida i 4 (0,3%) en el grup placebo. No es va descriure cap cas de càncer de tiroide en els pacients tractats amb lixisenatida<sup>6</sup>. Malgrat això, els assajos clínics no tenen una durada suficient com per detectar reaccions adverses d'aquesta mena.

Tant l'aparició de pancreatitis aguda i/o càncer pancreàtic com el desenvolupament d'anticossos, els efectes cardiovasculars i el desenvolupament de carcinoma medul·lar tiroïdal estan inclosos al Pla de Riscos de l'EMA,

per al seu estudi en assajos postautorització<sup>6</sup>.

### Contraindicacions<sup>7</sup>

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.

### Precaucions<sup>7</sup>

- No hi ha experiència terapèutica amb lixisenatida en pacients amb DM tipus 1 i no s'ha d'utilitzar en aquests pacients. Lixisenatida no s'ha d'emprar per tractar la cetoacidosi diabètica.
- Pancreatitis aguda. A causa del risc de desenvolupar pancreatitis aguda, cal informar als pacients sobre els símptomes característics: dolor abdominal intens i persistent. En cas de sospita de pancreatitis, cal interrompre el tractament amb lixisenatida i, si es confirma, no tornar a instaurar-lo. Precaució en pacients amb antecedents de pancreatitis.
- Malaltia gastrointestinal greu. No s'ha estudiat lixisenatida en pacients amb malalties gastrointestinals greus, incloent la gastroparèsia greu i, per tant, no es recomana el seu ús en aquests pacients.
- Hipoglucèmia. Els pacients que reben lixisenatida amb una sulfonilurea, o amb una insulina basal, poden córrer un risc major d'hipoglucèmia. Per tal de disminuir-lo, s'ha de contemplar la reducció de la dosi de la sulfonilurea o la insulina basal. No s'ha d'administrar amb la combinació d'una insulina basal i una sulfonilurea.
- No s'ha estudiat la combinació de lixisenatida amb inhibidors de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4).
- L'experiència és limitada en pacients amb insuficiència cardíaca congestiva.
- Deshidratació. Respecte a les reaccions adverses gastrointestinals, s'ha d'advertir als pacients tractats amb lixisenatida del risc potencial de deshidratació, i prendre precaucions per evitar la depleció de líquids.
- Excipients. La marca comercial actualment disponible conté metacresol, el qual pot provocar reaccions al·lèrgiques.

### Interaccions amb aliments i medicaments<sup>7</sup>

- Lixisenatida no es metabolitza pel citocrom P450.
- El retard en el buidatge gàstric provocat per lixisenatida pot reduir la taxa d'absorció dels medicaments administrats per via oral, motiu pel qual s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients que rebin medicaments que requereixin una ràpida absorció gastrointestinal, amb un índex terapèutic estret o que requereixin un acurat monitoratge clínic, especialment en iniciar el tractament amb lixisenatida. Aquests medicaments s'han de prendre de forma estandarditzada en relació

amb lixisenatida. Si s'han d'administrar amb aliments, cal recomanar als pacients que els prenguin amb un àpat en el qual no s'administri lixisenatida.

- Els medicaments orals particularment dependents de les concentracions lliures per a la seva eficàcia, com els antibiòtics i les formulacions gastroresistents, s'han d'administrar 1 h abans o 4 h després de la injecció de lixisenatida.

### Utilització en grups especials<sup>6,7</sup>

**Pacients d'edat avançada:** segons la fitxa tècnica, no és necessari ajustar la dosi en funció de l'edat. Malgrat això, cal tenir en compte que l'experiència clínica en pacients d'edat  $\geq 75$  anys és molt limitada (n=56).

**Pacients pediàtrics:** no s'ha establert la seguretat i eficàcia de lixisenatida en nens i adolescents menors de 18 anys.

**Insuficiència renal:** no és necessari ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal lleu. L'experiència

terapèutica és limitada en pacients amb insuficiència renal moderada, per la qual cosa lixisenatida s'haurà d'utilitzar amb precaució en aquesta població. No hi ha experiència terapèutica en pacients amb insuficiència renal greu o malaltia renal en etapa terminal i, per tant, no es recomana el seu ús en aquesta població.

**Insuficiència hepàtica:** no és necessari ajustar la dosi.

**Embaràs:** no es disposa de dades suficients. Els estudis en animals han mostrat toxicitat per a la reproducció. No s'ha d'utilitzar lixisenatida durant l'embaràs i s'ha d'interrompre en pacients que es quedin o desitgin quedar-se embarassades. En el seu lloc, es recomana l'ús d'insulina.

**Lactància:** es desconeix si lixisenatida s'excreta en la llet materna. No s'ha d'administrar durant la lactància.

**Fertilitat:** no es recomana utilitzar lixisenatida en dones en edat fèrtil que no estiguin utilitzant mètodes anticonceptius.

## Costos

En la Taula 3 es presenten els costos del tractament amb lixisenatida respecte als comparadors de referència: sulfonilurees, pioglitazona, repaglinida, IDPP4 (sitagliptina), anàlegs del GLP-1 (exenatida).

**Taula 3. Comparativa de cost del tractament avaluat enfront d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2014.**

	Lixisenatida	Sulfonilurees	Pioglitazona	Repaglinida	Sitagliptina	Exenatida
Presentació	Lyxumia® 10 mcg Lyxumia® 20 mcg	Glibenclàmida, gliclazida, glimpirida, glipezida, gliquidona, glisentida**	Pioglitazona EFG 15 mg Pioglitazona EFG 30 mg	Repaglinida EFG 0,5 mg Repaglinida EFG 1 mg Repaglinida EFG 2 mg	Januvia® 25 mg Januvia® 50 mg Januvia® 100 mg	Byetta® 5 mcg Byetta® 10 mcg
Preu envàs (PVP) <sup>†</sup>	62,29 124,57	-	39,37 60,2	3,12 5,6 11,19	13,99 27,97 111,9	112,4 133,47
Preu unitari	4,45 4,45	0,02-0,39	0,70 1,08	0,03 0,06 0,12	0,50 1,00 1,99	1,87 2,22
Posologia	DI: 10 mcg/d (14 dies) DM: 20 mcg/d	-	15-30 mg/dia	0,5-16 mg/dia	25-100 mg/dia	DI: 5 mcg bid (1 mes) DM: 10 mcg
Cost/dia	DI: 4,45 DM: 4,45	0,02-0,39	0,70- 1,08	0,03-0,96	0,50- 1,99	DI: 3,75 DM: 4,45
Cost tractament anual	1.624,25	7,3-142,35	255,5-392,38	10,95-350,40	182,5-729,35	1602,82 <sup>§</sup>
Cost incremental anual enfront dels comparadors de referència; Mitjana (rang)			1.549,43 € (+1.481,90 € a +1.616,95 €) enfront de sulfonilurees. 1.300,31 € (+1.231,87 € a +1.368,75 €) enfront de glitazones. 1.443,58 € (+1.273,85 € a +1.613,30 €) enfront de repaglinida. 1.168,32 € (+894,90 € a +1.441,73 €) enfront de sitagliptina. +21,43 € enfront d'exenatida (el primer any); a partir del segon any (tractament de manteniment) ambdós tractaments tenen el mateix cost (1.624,25 €).			

DI: dosi inicial; DM: dosi de manteniment.

\* Byetta 5 i 10 mcg: 1 ploma precarregada 60 dosis; Januvia® 25 mg i 50 mg: 28 comprimits; Januvia® 100 mg: 56 comprimits; Lyxumia 20 mcg: 2 plomes precarregades 28 dosis; Lyxumia 10 mcg 1 ploma precarregada 14 dosis; Pioglitazona EFG 15 mg i 30 mg: 56 comprimits; Repaglinida EFG 0,5 i 1 mg: 90 comprimits

\*\* S'han considerat les diferents presentacions disponibles de totes les sulfonilurees comercialitzades, dosi d'inici i dosi màxima, i s'ha establert un rang de preus.

<sup>†</sup> PVP IVA, consultat en el Catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), 20 de Febrer 2014.

<sup>§</sup> Considerant el primer any de tractament.

## Recomanacions d'altres agències avaluadores

S'han identificat dos informes d'avaluació realitzats per altres agències avaluadores, un d'ells realitzat per l'Scottish Medicines Consortium (SMC) escocès i l'altre per l'All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG).

Després de la seva avaluació, l'SMC ha acceptat l'ús de lixisenatida restringit a aquells pacients que requereixen tractament amb un anàleg del GLP-1, com una alternativa més de tractament a les opcions ja existents (exenatida i liraglutida). Per tant, el seu ús només estaria indicat com a tercera línia de tractament abans de la insulinització en

pacients que no han aconseguit el control glucèmic amb altres antidiabètics orals.

L'AWMSG també recomana un ús restringit de lixisenatida en dues situacions: en combinació amb insulina basal – amb o sense antidiabètics orals- en pacients que no aconsegueixen el control adequat amb insulina basal, i en combinació amb altres antidiabètics orals en pacients no controlats malgrat la utilització de dos o més agents hipoglucemiant.

## Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa que condueix al dictamen final s'ha realitzat entre lixisenatida i els comparadors de referència. Els comparadors de primera elecció són metformina + sulfonilurea +/- insulina basal. Com a alternatives s'han considerat les associacions de metformina o sulfonilurea amb pioglitazona, inhibidors de DPP4, anàlegs de GLP-1 i glinides.

### 1. Eficàcia comparada

Es desconeix l'efecte de lixisenatida sobre la morbiditat associada a la DM tipus 2. La variable d'eficàcia utilitzada a tots els assajos és la variable subrogada HbA1c, la disminució de la qual no es correlaciona clarament amb la prevenció de complicacions cardiovasculars en pacients amb DM tipus 2<sup>12</sup>.

S'ha comparat lixisenatida enfront de placebo com a teràpia d'addició a diversos fàrmacs hipoglucemiant, mostrant-se més eficaç a tots els estudis, en la reducció dels nivells plasmàtics d'HbA1c (diferència enfront de placebo entre -0,32% i -0,74%). La reducció mitjana de pes a tots els estudis, comparada amb placebo, va ser d'aproximadament 1 kg.

En la comparació enfront d'exenatida, lixisenatida no va demostrar clarament la no-inferioritat en la reducció de l'HbA1c. Lixisenatida va aconseguir reduccions de pes inferiors a exenatida, amb una diferència entre tractaments d'aproximadament 1 kg.

**Conclusió:** no conclouent.

### 2. Seguretat comparada

El perfil d'efectes adversos sembla similar a la resta de fàrmacs GLP-1. Enfront d'exenatida, lixisenatida va presentar menor incidència de nàusees i d'hipoglucèmia simptomàtica i major incidència de reaccions locals en el punt d'injecció.

No es disposa d'informació sobre la seguretat de lixisenatida a llarg termini (efectes adversos tiroïdals, pancreatitis, immunogenicitat i efectes adversos cardiovasculars).

**Conclusió:** inferior.

### 3. Pauta comparada

Lixisenatida s'administra per via subcutània 1 vegada al dia, mentre que la via d'administració oral d'altres antidiabètics és d'elecció.

Els anàlegs del GLP-1 requereixen conservació entre 2 i 8°C abans del seu primer ús.

Respecte a la resta de GLP-1, la posologia de lixisenatida és similar a la de liraglutida, però liraglutida s'administra independentment dels àpats, i lixisenatida no. Exenatida és d'administració subcutània 2 vegades al dia, en funció dels àpats, o d'administració subcutània 1 vegada a la setmana.

**Conclusió:** inferior.

### 4. Cost comparat

Més car que els hipoglucemiant orals disponibles. Similar a la resta d'anàlegs de GLP-1.

**Conclusió:** cost superior.

## Dictamen

### QUALIFICACIÓ

A

El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.

B

El seu ús és adequat en situacions concretes.

C

Existeixen alternatives terapèutiques més adequades

D

Alternativa terapèutica amb informació comparativa no conclouent

D'acord amb les evidències disponibles, lixisenatida no suposa un avanç terapèutic respecte als antidiabètics considerats de primera elecció en el tractament de la diabetis mellitus tipus 2, ni tampoc enfront de la resta d'anàlegs del GLP-1, en termes d'eficàcia, seguretat, pauta o cost. Existeixen incerteses sobre la seva eficàcia sobre la morbimortalitat i sobre la seva seguretat a llarg termini.

# Annex I. Taules d'evidència

INFORME DE LIXISENATIDA: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris d'inclusió / exclusió)	Pauta de tractament	Variàbles de mesura (end-point)	Resultats (Mida de l'efecte / Intervals de confiança / valors p)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p><b>Rosenstock, et al.</b> Diabetes Care. 2013;36(10): 2945-51 <b>(GetGoal-X).</b></p> <p><b>Ref. 5</b></p> <p>Finançat per Sanofi.</p>	<p>AC fase III, de no- inferioritat, aleatoritzat, grups paral·lels, obert i multicèntric.</p> <p><b>Objectiu:</b> Comparar l'eficàcia i la seguretat de lixisenatida una vegada al dia, enfront d'exenatida dues vegades al dia, en pacients amb DM2 mal controlats amb metformina en monoteràpia.</p>	<p><b>N = 639 (pacients aleatoritzats)</b> <b>N = 634 (població de seguretat)</b> <b>N = 630 (població ITT modificada)</b></p> <p><b>Criteris d'inclusió:</b> Homes i dones de 21 a 84 anys amb DM2, en tractament amb <math>\geq 1,5</math> g/dia de metformina i amb HbA1c 7-10%. - HbA1cc mitjà basal = <math>8,0 \pm 0,8</math> - Pes mitjà basal = <math>95,0 \pm 21,1</math> - IMC mitjà basal = <math>33,6 \pm 6,4</math></p> <p><b>Criteris d'exclusió:</b> Ús d'hipoglucemiants orals o injectables diferents a metformina en els 3 mesos previs a l'assaig, glucosa en dejú <math>&gt;250</math> mg/dl, antecedents de pancreatitis no explicada, pancreatitides crònica, pancreatectomia, cirurgia gàstrica, malaltia inflamatòria intestinal, història d'acidosis metabòlica, incloent cetoadidosis diabètica 1 any abans de la selecció; infart de miocardi, accident cerebrovascular o fallada cardíaca amb hospitalització en els 6 mesos previs a l'inici de l'assaig; malaltia gastrointestinal, amb nàusees i vòmits perllongats durant els 6 mesos anteriors.</p>	<p><b>LIXI (n = 315):</b> 10 µg una vegada al dia durant 1 setmana, 15 µg una vegada al dia durant 1 setmana i 20 µg una vegada al dia (dosi de manteniment).</p> <p><b>EXE (n = 315):</b> 5 µg dues vegades al dia durant 4 setmanes i 10 µg dues vegades al dia (dosi de manteniment).</p> <p>LIXI es va administrar en l'hora prèvia al dinar i EXE abans del dinar i del sopar.</p> <p><b>Durada:</b> 24 setmanes. Fase d'extensió d'almenys 52 setmanes (resultats no inclosos en aquesta taula).</p>	<p><b>EFICÀCIA</b></p> <p><b>Variable principal:</b> Canvi absolut en HbA1c des de l'inici fins a la setmana 24.</p> <p><b>Variàbles secundàries d'interès:</b> Percentatge de pacients que aconsegueixen HbA1c <math>&lt;7,0\%</math> en la setmana 24.</p> <p>Canvis en el pes corporal des de l'inici fins a la setmana 24</p> <p><b>SEGURETAT</b> Incidència de reaccions adverses.</p> <p>Incidència de reaccions adverses greus.</p> <p>Reaccions adverses.</p>	<p>Resultats amb ITT modificat (preespecificat).</p> <p><b>Variable principal:</b> LIXI: <math>-0,79\%</math> (des de 7,97 fins a 7,17). EXE: <math>-0,96\%</math> (des de 7,96 fins a 7,01).</p> <p>Diferència entre grups: 0,17% (IC 95%: 0,033 a 0,297). Marge de no-inferioritat: 0,4%.</p> <p><b>% pacients HbA1c <math>&lt;7,0</math>:</b> LIXI: 48,5% EXE: 49,8%</p> <p><b>Canvis en el pes corporal:</b> LIXI: <math>-2,96</math> kg (des de 94,5 fins a 91,7). EXE: <math>-3,98</math> kg (des de 96,7 fins a 92,9).</p> <p>Diferència entre grups: 1,02 kg (IC 95%: 0,46 a 1,58).</p> <p><b>RA:</b> LIXI: 69,5%. EXE: 72,2%.</p> <p><b>RA greus:</b> LIXI: 2,8%. EXE: 2,2%.</p> <p><b>LIXI vs. EXE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vòmits: 10,1% vs. 13,3%.</li> <li>Diarrea: 10,4% vs. 13,3%.</li> <li>Nàusees: 24,5% vs. 35,1%, <math>p &lt; 0,05</math>.</li> <li>Hipoglucèmia simptomàtica: 2,5% vs. 7,9%, <math>p &lt; 0,05</math>.</li> <li>Reacció en el punt d'injecció: 8,5% vs. 1,6%.</li> </ul> <p><b>Abandonaments per reaccions adverses:</b> LIXI: 33 (10,4%). EXE: 41 (13,0%).</p>	<p><b>Comparador:</b> No es compara amb el tractament d'elecció: metformina <math>\pm</math> sulfonilurea <math>\pm</math> insulina.</p> <p><b>Variable primària:</b> La variable d'eficàcia és subrogada, orientada a la malaltia i no al pacient. Encara que és una variable d'eficàcia admesa per l'EMA, no es correlaciona clarament amb la prevenció de complicacions cardiovasculars en pacients amb DM2.</p> <p><b>Aplicabilitat a la pràctica clínica:</b> Limitada. La no-inferioritat de lixisenatida respecte a exenatida no ha estat demostrada de forma consistent en la població PP, la qual cosa qüestiona la seva validesa. Aplicant el límit de no-inferioritat de 0,3% actualment recomanat per l'EMA, l'efecte de lixisenatida podria ser inferior al d'exenatida, atès que el límit superior de l'IC 95% en la població completa és 0,315%<sup>2</sup>. La mitjana d'edat dels pacients inclosos va ser de 57,4 anys, la qual cosa limita l'extrapolació de les dades a la població d'ancians diabètics, majoritària en el nostre entorn. Sense resultats de morbimortalitat. Estudi de curta durada, tractant-se de medicació per a malaltia crònica. Absència de dades de seguretat a llarg termini.</p> <p><b>Altres biaixos o limitacions trobades:</b> L'assaig és obert.</p>	<p><b>Total : 3 punts</b></p> <p>Aleatorització: 1 Doble cec: 0 Pèrdues: 1 Aleatorització adequada: 1 Emmascarament adequat: 0</p>

DM2: diabetis mellitus tipus 2; AC: assaig clínic; EMA: European Medicines Agency; EXE: exenatida; IMC: índex de massa corporal; ITT: població per intenció de tractar; LIXI: lixisenatida; PP: població per protocol.

(\*) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació  $<3$ .

## Annex II. Taula de seguretat

INFORME DE LIXISENATIDA: VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		LIXISENATIDA	EXENATIDA
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	EA	69,5%	72,2%
	EA greus	2,8%	2,2%
TAXA D'ABANDONAMENTS	Abandonaments per EA	10,4%	13,0%
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens (Sí/No)	No	No
	Ancians (Sí/No)	Sí Experiència clínica en >75 anys molt limitada.	Sí Utilitzar amb precaució en pacients >70 anys. Experiència clínica en >75 anys molt limitada.
	Embaràs (Sí/No) Lactància (Sí/No)	No	No
	Comorbiditat: · Insuficiència hepàtica (IH) · Insuficiència renal (IR) · Altres	IH: no és necessari ajustar la dosi IR moderada: experiència limitada. IR greu: no es recomana el seu ús.	IH: no és necessari ajustar la dosi. IR moderada: procedir acuradament en l'escalat de la dosi. IR greu: no es recomana el seu ús.
INTERACCIONS	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lixisenatida no es metabolitza pel citocrom P450.</li> <li>Similar respecte a l'alentiment del buidatge gàstric.</li> <li>No es requereixen ajustos de la dosi de warfarina quan s'administra conjuntament amb lixisenatida; malgrat això, durant l'inici o el final del tractament amb lixisenatida, es recomana un monitoratge freqüent de l'INR, en pacients tractats amb warfarina i/o derivats de la cumarina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exenatida produeix un alentiment del buidatge gàstric.</li> <li>Des de la seva introducció al mercat, s'ha comunicat un augment de l'INR amb l'ús concomitant de warfarina i exenatida. S'ha de monitorar freqüentment l'INR a l'inici i durant l'increment de la dosi d'exenatida, en pacients en tractament amb warfarina i/o derivats de la cumarina.</li> </ul>
EFECTE DE CLASSE	Nàusees	24,5% (p<0,05)	35,1%
	Vòmits	10,1%	13,3%
	Diarrea	10,4%	13,3%
	Hipoglucèmia simptomàtica	2,5% (p<0,05)	7,9%
	Pancreatitis	Sí	Sí
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ		No s'ha d'administrar per via intravenosa o intramuscular.	No s'ha d'administrar per via intravenosa o intramuscular.
PLA DE RISC		Sí	Sí

EA: esdeveniment advers; IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal; RAM: reacció adversa a medicaments





## BIBLIOGRAFIA

1. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal use recommendations for second and third-line therapy for patients with type 2 diabetes. Ottawa: The Agency;2013.(CADTH optimal use report;vol.3,no1d). Disponible a: <http://goo.gl/2aYDjQ>
2. Guia de pràctica clínica per a l'abordatge de la diabetis mellitus tipus 2 elaborada per l'Institut Català de la Salut (ICS), 2010. Disponible a: <http://goo.gl/JucvO4>
3. Pautes per al tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013. (Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut; 1/2013). Disponible a: <http://goo.gl/KYWt5I>
4. National Institute of Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. May 2009. Disponible a: <http://guidance.nice.org.uk/CG87/Guidance/pdf/English>.
5. Rosenstock J, Raccach D, Korányi L, Maffei L, Boka G, Miossec P, 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;36(10):2945-51. Disponible a: <http://goo.gl/pt14tU>
6. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Lyxumia® (Lixisenatida). 28 Noviembre 2012; EMA/CHMP/703852/2012. Disponible a: <http://goo.gl/xjXCzT>
7. Fitxa tècnica Lyxumia®. Sanofi-Aventis. Disponible a: <http://goo.gl/BMV0e7>
8. Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccach D, Boka G, Miossec P, Gerich JE; EFC6018 GetGoal-Mono Study Investigators. Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono). Diabetes Care. 2012;35(6):1225-31. Disponible a: <http://goo.gl/sptpsg>
9. Ahrén B, Leguizamo Dimas A, Miossec P, Saubadu 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;36(9):2543-50. Disponible a: <http://goo.gl/YgdrH5>
10. Riddle MC, Aronson R, Home P, Marre M, Niemoeller E, Miossec P, et al. Adding Once-Daily Lixisenatide for Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Established Basal Insulin: A 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). Diabetes Care. 2013;36(9):2489-96. Disponible a <http://goo.gl/Hjtky0>
11. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, Takami A; EFC10887 GETGOAL-L Asia Study Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). Diabetes Obes Metab. 2012 Oct;14(10):910-7. Disponible a: <http://goo.gl/5t2cjW>
12. Pinget M, Goldenberg R, Niemoeller E, Muehlen-Bartmer I, Guo H, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P). Diabetes Obes Metab. 2013 Nov;15(11):1000-7.
13. Riddle MC, Forst T, Aronson R, Sauque-Reyna L, Souhami E, Silvestre L, et al. Adding Once-Daily Lixisenatide for Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Newly Initiated and Continuously Titrated Basal Insulin Glargine: A 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo1). Diabetes Care. 2013;36(9):2497-503.
14. NICE: Evidence summary: new medicine. ESNM26: Type 2 diabetes: lixisenatide. Published: 24 September 2013. Disponible a: <http://goo.gl/0ExudH>

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

### Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: **Lixisenatida. Tractament de la diabetis mellitus tipus 2 en adults per aconseguir el control glucèmic, en combinació amb medicaments hipoglucèmians i/o insulina basal** quan aquests, juntament amb la dieta i l'exercici, no proporcionen un control glucèmic adequat. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014.

© 2014, Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, Maig 2014. Barcelona

Dipòsit Legal: B. 16173-2014