

*Documento PTR n.227 relativo a:*

# **LIXISENATIDE**

*Luglio 2014*

## LIXISENATIDE

**Indicazioni registrate:** 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

**ATC** A10BX10

Regime di fornitura e condizioni e modalità di impiego: Ricetta Ripetibile Limitativa (RRL), PHT PT AIFA cartaceo nelle more di attivazione del PT web based

Classe di rimborsabilità: A

Procedura registrazione: Centralizzata EMA (febbraio 2013)

### Confezioni disponibili e Prezzo

1 penna da 10 mcg + 1 penna da 20 mcg 68€

2 penne da 10 mcg o 20 mcg 68€

(\*\*al pubblico al netto degli sconti -5%, -5% praticati a farmacie e grossisti)

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La terapia del DM2 prevede in primo luogo modifiche mirate dello stile di vita con l'obiettivo di ridurre il peso corporeo – e quindi la insulino-resistenza – con lo scopo sul lungo termine di ridurre il rischio di complicanze micro e macrovascolari.<sup>1</sup>

Quando la sola modifica dello stile di vita non è sufficiente a mantenere un adeguato controllo metabolico, il ricorso ai farmaci ha lo scopo sia di ridurre la resistenza insulinica (mediante l'impiego di farmaci insulinosensibilizzanti), sia di migliorare la risposta insulinica allo stimolo alimentare (mediante l'impiego di farmaci secretagoghi).

Secondo le più recenti linee guida [ADA 2014,<sup>2</sup> NICE 2009<sup>3</sup>] il farmaco di prima scelta nel trattamento del DM2 neodiagnosticato è la metformina.

Quando la monoterapia con metformina, in aggiunta a modifiche degli stili di vita, non consente di raggiungere o mantenere un adeguato target di HbA1c, tutte le LG sono concordi nel raccomandare l'aggiunta di un secondo farmaco; di un terzo se neanche la duplice terapia si dimostra efficace nel

raggiungere i target di HbA1c. Le opzioni terapeutiche disponibili sono rappresentate da: sulfaniluree, glitazoni, glinidi, acarbiosio, e dalle incretine (GLP-1 analoghi e DPP-4i) o insulina.

Tra questi sia insulina che GLP-1 analoghi devono essere somministrati per via sottocutanea.

### Meccanismo d'azione

Lixisenatide (LIXI) appartiene alla classe degli analoghi (o "mimetici") dell'ormone GLP-1 nativo, è un agonista selettivo del suo recettore e non è degradabile da parte delle dipeptidasi (DPP-4).<sup>4</sup> Come l'ormone incretinico endogeno lixisenatide svolge un'azione di controllo della glicemia aumentando il rilascio di insulina da parte delle beta cellule pancreatiche indotto dal pasto (azione "antiiperglicemizzante"); parallelamente inibisce la secrezione del glucagone post prandiale lixisenatide rallenta lo svuotamento gastrico, e quindi la velocità con la quale il glucosio compare in circolo. Appartengono alla stessa classe exenatide e liraglutide entrambe già presenti in PTR. Lixisenatide è formulata in soluzione iniettabile per infusione sottocutanea nell'addome, nella coscia o nel braccio. E' fornita in penne pre-riempite da 10 mcg (0,2 ml) e 20 mcg (0,2 ml) da 14 dosi ciascuna, di colore diverso.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

La posologia raccomandata è di una dose iniziale da 10 mcg una volta al giorno per 14 giorni e di una dose di mantenimento di 20 mcg una volta al giorno a partire dal 15° giorno di terapia.<sup>1</sup>



La velocità di assorbimento di lixisenatide è rapida e non è influenzata dalla dose somministrata; si lega alle proteine umane (55%) e ha un'emivita media di circa 3 ore. Viene eliminata dall'organismo attraverso il processo di filtrazione glomerulare, seguito da riassorbimento tubulare e successiva degradazione metabolica che produce peptidi più piccoli e amminoacidi.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Nel dossier registrativo europeo (EPAR)<sup>5</sup> vengono considerati 12 studi controllati di fase III (10 completati e 2 in corso) che hanno valutato efficacia e sicurezza di lixisenatide nella terapia del diabete di tipo 2.

### Di questi otto hanno valutato lixisenatide verso placebo:

- **tre RCT in add-on a metformina o sulfanilurea** di cui 2 in associazione con sola metformina (GET GOAL-M e F1)<sup>2,3</sup>, 1 con sulfanilurea ± metformina (GET GOAL-S)<sup>4</sup>;
- **tre RCT in duplice/triplice terapia con insulina** con o senza metformina o sulfanilurea (GET GOAL-L e L-Asia)<sup>5,6</sup>, **con insulina glargine** e metformina ± tiazolidinidione (GET GOAL-DUO)<sup>7</sup>;
- **un RCT in add-on a pioglitazone ± metformina** (GET-GOAL-P)<sup>8</sup>
- **un RCT in monoterapia** (GET GOAL Mono).<sup>9</sup>

Uno studio in aperto ha valutato lixisenatide verso exenatide in add-on a metformina (GET GOAL-X)<sup>10</sup>

Uno studio di supporto non ancora pubblicato, ha confrontato lixisenatide±metformina con sitagliptin in pazienti giovani (età < 50 aa) obesi non adeguatamente controllati (van Gaal 2012 Poster 103P).

**Dei due studi in corso si segnala un RCT in doppio cieco** multicentrico che confronta lixisenatide in add on allo "standard care" con placebo (pz=6.000) in pazienti con DM2 e recente SCA. L'obiettivo dello studio è valutare l'efficacia di lixisenatide nel ridurre la mortalità e morbilità cardiovascolare (CV) a 3,9 anni su esiti compositi clinicamente rilevanti (morte CV, IMA e ictus non fatali e ospedalizzazione per angina instabile). I risultati di questo trial sono attesi nel 2015.

Nel secondo studio in corso il confronto è sempre il placebo e lixisenatide è somministrata in aggiunta a metformina ± SU in una popolazione asiatica.

In considerazione del fatto che lixisenatide non è registrata per il trattamento del DM2 in monoterapia e che pur avendo ottenuto la registrazione come terapia in aggiunta a insulina, in tale associazione non è attualmente rimborsata dal SSN, verranno riassunti di seguito solo gli studi relativi al suo impiego in terapia di combinazione (duplice o triplice) con metformina (MET), sulfanilurea (SU) o pioglitazone (PIO).

Gli RCT, descritti con maggior dettaglio nelle tabelle delle evidenze (in Allegato), prevedevano una valutazione degli esiti primari e secondari (comuni a tutti gli studi) a 24 settimane oltre ad una fase di estensione controllata fino ad almeno 76 settimane.

### STUDI verso placebo

#### *In add-on a metformina dopo fallimento della sola metformina*

Si tratta di due RCT multicentrici (GET GOAL-M e GET GOAL F1), di disegno sovrapponibile, condotti in doppio cieco, a quattro gruppi paralleli, su un totale di 1.164 pazienti.

L'obiettivo degli studi era quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di lixisenatide in aggiunta a metformina in **pazienti con DM2 non adeguatamente controllati con la sola metformina**.

Per entrambi **l'esito primario**, valutato a 24 settimane su una popolazione MITT<sup>1</sup> era rappresentato dalla percentuale di riduzione di

<sup>1</sup> MITT= tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto una dose di farmaco attivo nella fase in cieco e con una valutazione al baseline e almeno una valutazione successiva per ogni esito di efficacia considerato (primario e secondari).

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

emoglobina glicata. Lo studio GET GOAL M e il GET GOAL F1 hanno inoltre valutato efficacia e sicurezza di lixisenatide in mono somministrazione serale (entro 1 ora prima della cena) il primo e il secondo rispetto al regime di titolazione (1 solo step: 10 mcg QD per 2 settimane poi mantenimento a 20 mcg QD; 2 step: 10 mcg QD per 1 sett. poi 15 mcg QD per 1 settimana poi mantenimento a 20 mcg QD).

I **principali esiti secondari** erano: variazioni dal baseline dei valori di glicemia a digiuno e del peso corporeo; % pz con Hb1c < 7% e < 6,5%; sicurezza e tollerabilità

### Risultati degli studi GET GOAL-M e GET GOAL F1

#### Esito primario

In entrambi gli studi lixisenatide in mono somministrazione giornaliera, alla 24° settimana si è dimostrata superiore al placebo nel ridurre i livelli di HbA1c rispetto al baseline. Non è stata osservata nessuna differenza fra la mono somministrazione alla sera o alla mattina (GET GOAL-M) e il regime di titolazione a 1 step vs 2 step (GET GOAL F1).

**Nel GET GOAL-M** la variazione % assoluta dal baseline è stata di -0,87 con LIXI alla mattina, di -0,75 con LIXI alla sera e di -0,38 con placebo; la differenza verso il controllo era di -0,48 [95% CI -0,66 a -0,31] e di -0,37 [95% CI -0,54 a -0,2] rispettivamente.

**In GET GOAL-F1** la variazione % assoluta dal baseline è stata di -0,92 con LIXI 1 step, di -0,83 con LIXI 2 step e di -0,42 con placebo; la differenza verso il controllo era di -0,49 [95% IC -0,67 a -0,32] e di -0,41 [95% IC -0,58 a -0,23] rispettivamente.

#### Esiti secondari.

**Nello studio GET GOAL-M** la variazione di glicemia a digiuno (mmoli/L) LIXI (alla mattina o alla sera) è risultata essere statisticamente significativa con una differenza assoluta vs placebo rispettivamente di -0,9 [95% IC -1,33 a -0,56] e di -0,56 [95% IC -0,94 a -0,17] per la somministrazione mattutina o serale. Nessuna variazione statisticamente significativa sul peso nei 4 gruppi.

**Nello studio GET GOAL-F1** lixisenatide ha raggiunto tutti gli esiti secondari in modo statisticamente significativo:

- **Δ assoluta della glicemia a digiuno (mmoli/L):**  
LIXI 1 step vs P: -0,65 [95% IC -1,02 a -0,28]  
LIXI 2 step vs P: -0,67 [95% IC -1,04 a -0,30]
- **Δ assoluta del peso corporeo (Kg):**  
LIXI 1 step vs P: -1,00 [95% IC -1,69 a -0,32]  
LIXI 2 step vs P: -1,05 [95% IC -1,73 a -0,37]

Percentuali significativamente maggiori di pazienti raggiungono una Hb1c < 7% e ≤ 6,5% con lixisenatide 1 step e 2 step vs placebo, rispettivamente il 42,1% vs il 20, 4% e il 47,4% vs il 25,6%.

### **Studio in add-on a SU dopo fallimento della sola sulfanilurea o della sua associazione a metformina (GET GOAL-S)**

GET GOAL- S (pz=859) è uno studio controllato in doppio cieco, multicentrico, non ancora pubblicato che ha valutato efficacia e sicurezza di lixisenatide in aggiunta a sulfanilurea da sola (duplice terapia) o associata a metformina (triplice terapia), in pazienti con DM2 non adeguatamente controllati con la sola SU (16% della popolazione) o dalla sua associazione con MET. A differenza degli altri studi dove la popolazione arruolata era prevalentemente caucasica, in questo RCT gli asiatici rappresentavano il 45% dei pazienti in studio.

#### Risultati

##### Esito primario

Lixisenatide in mono somministrazione giornaliera (regime di titolazione 2 step), alla 24° settimana si è dimostrata superiore al placebo nel ridurre i livelli di HbA1c rispetto al baseline. L'84% dei pazienti che ha ottenuto tale risultato era in triplice terapia (lixisenatide+ sulfanilurea+ metformina)

La variazione % dal baseline è stata di -0,85 con LIXI e di -0,10 con placebo; la differenza verso il controllo era di -0,74 [95% IC -0,87 a -0,62]

##### Esiti secondari.

- **Δ assoluta della glicemia a digiuno (mmoli/L):**  
LIXI 2 step vs P: -0,63 [95% IC -0,919 a -0,346]
- **Δ assoluta del peso corporeo (Kg):**  
LIXI 2 step vs P: -0,84 [95% IC -1,25 a -0,421]

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### **Studio in add-on a pioglitazone dopo fallimento del solo pioglitazone o della sua associazione a metformina (GET GOAL- P)**

Lo studio GET-GOAL-P (pz=484) è uno studio controllato in doppio cieco, multicentrico che ha valutato efficacia e sicurezza di lixisenatide in aggiunta a pioglitazone da solo (duplice terapia) o associato a metformina (triplice terapia), in pazienti con DM2 non adeguatamente controllati con PIO da solo o associato a MET (81% della popolazione).

#### **Risultati**

##### **Esito primario**

Lixisenatide in mono somministrazione giornaliera (regime di titolazione 2 step), alla 24° settimana si è dimostrata superiore al placebo nel ridurre i livelli di HbA1c rispetto al baseline. L'81% dei pazienti che ha ottenuto tale risultato era in triplice terapia (lixisenatide+ pioglitazone+ metformina)

La variazione % dal baseline è stata di -1 con LIXI e di -0,5 con placebo; la differenza verso il controllo era di -0,56 [95% IC -0,73 a -0,39].

Tra gli **esiti secondari**, non si è osservata nessuna differenza rispetto alla variazione di peso corporeo mentre lixisenatide ha ridotto significativamente la glicemia a digiuno (mmoli/L) con una differenza assoluta vs placebo di -0,84 [95% IC-1,21 a -0,47]. Anche le percentuali di pazienti che raggiungono una Hb1c < 7% e < 6,5% sono significativamente maggiori con lixisenatide 2 step vs placebo, rispettivamente il 52% vs il 26,44% e il 28,9% vs 10,1%.

#### **STUDI di confronto**

### **Confronto diretto fra exenatide e lixisenatide in add-on con metformina dopo fallimento di metformina (GET GOAL-X).**

Lo studio GET GOAL-X (pz=639) è l'unico studio ad oggi pubblicato che ha confrontato lixisenatide con altro analogo GLP-1. Si tratta di un RCT in aperto, multicentrico, di non inferiorità [margine assoluto: 0,4% Hb1c (SD  $\pm$  1,3)] che ha valutato efficacia e sicurezza di lixisenatide vs exenatide in aggiunta a metformina, in pazienti con DM2 non adeguatamente controllati con sola metformina.

#### **Risultati**

#### **Esito primario**

Lixisenatide in mono somministrazione giornaliera (regime di titolazione 2 step), alla 24° settimana si è dimostrata non inferiore a exenatide (5mcg BID per 4 settimane poi mantenimento a 10 mcg BID) nel ridurre i livelli di HbA1c rispetto al baseline.

All'analisi mITT, la variazione % dal baseline è stata di -0,79 con LIXI QD e di -0,96 con exenatide BID; la differenza verso il controllo era di -0,17 [95% IC 0,033-0,297.] con il limite superiore dell'IC che rientrava nel margine prestabilito di non inferiorità.

Non è stata osservata nessuna differenza fra lixisenatide ed exenatide sugli esiti secondari (variazione di peso, glicemia a digiuno e % di pazienti che raggiungono una Hb1c < 7% e < 6,5%).

#### **Fase di estensione degli studi GET GOAL a 76 settimane.**

A 76 settimane le % di riduzione di Hb1c venivano mantenute ed erano comprese fra -0,70% (GET GOAL –M somministrazione serale) e 0,92% (GET GOAL F1 LIXI 2 step) con lixisenatide e fra -0,30% e -0,64% nel gruppo placebo. Nello studio di confronto diretto erano di -0,86% con lixisenatide e di -1,19% con exenatide.

#### **Sicurezza**

I dati di sicurezza derivano dagli studi clinici che hanno valutato lixisenatide su una popolazione con un'età mediana compresa fra 54 e 59 anni e si riferiscono ad un periodo limitato di tempo rispetto alla possibile durata dei trattamenti del DM2; è quindi prematuro trarre conclusioni definitive sulla sicurezza del farmaco nel trattamento cronico.

Negli studi verso placebo le reazioni avverse osservate più frequentemente ( $\geq$  5%) sono state nausea (26%), vomito (10,5%) e diarrea (8,3%). Questi EA sono stati descritti come prevalentemente lievi e transitori.

Inoltre si sono osservate reazioni allergiche nello 0,4% dei pazienti trattati con farmaco attivo e inferiori all'0,1% in quelli trattati con placebo.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tra gli eventi avversi più gravi osservati negli studi le ipoglicemie sintomatiche si sono presentate in particolare quando lixisenatide è stata usata in associazione con una sulfanilurea e un'insulina basale (47,2% vs 21,6% con placebo). Nello studio di confronto diretto con exenatide l'incidenza di ipoglicemia sintomatica è stata del 2,5% con lixisenatide e del 7,9% con exenatide. Non è stato osservato nessun evento ipoglicemico severo in entrambi i gruppi di trattamento.

Il rischio di incorrere in una pancreatite acuta durante il trattamento con analoghi del GLP-1 è basso ma correlabile al meccanismo d'azione di questi farmaci. Anche per lixisenatide il CHMP ha reso obbligatoria tale avvertenza in scheda tecnica.

### **Considerazioni generali, limiti degli studi e loro trasferibilità**

#### **Caratteristiche della popolazione degli studi**

La popolazione arruolata negli studi sopra descritti era prevalentemente di origine caucasica (range da 83% a 90%) solo nello studio in add-on con SU<sub>±</sub> metformina il 45% era di origine asiatica.

L'età mediana dei pazienti era compresa fra 54 e 59 anni ma la maggioranza era fra i 50 e 65 aa; i pazienti di età compresa fra 65 e <75 anni erano rappresentati in un range da 8,1% a 25,5%; quelli di età  $\geq$  75 da 0% a 5,2% (studiati n=56pz).

### **RCT in add-on a METFORMINA vs placebo (GET GOAL-M e F1)**

La differenza assoluta di riduzione di Hb1c ottenuta con lixisenatide rispetto al placebo si attesta in un range fra 0,37% e 0,49%.

La rilevanza clinica di tale risultato seppur significativa è di difficile interpretazione a fronte di un effetto del solo placebo compreso fra lo 0,35% nello studio GET GOAL M e dello 0,4% nel GET GOAL F1.

Lixisenatide ha determinato variazioni di peso modeste di circa 1Kg, statisticamente significative solo in uno studio (GetGoal-F1).

### **RCT in add-on a METFORMINA vs exenatide (GET GOAL-X)**

Nello studio GET GOAL-X la non inferiorità di lixisenatide è stata valutata eseguendo un'analisi mITT e non per protocol; la differenza assoluta di riduzione di Hb1c ottenuta con lixisenatide rispetto a exenatide è stata descritta dal CHMP come al limite del margine di non inferiorità (0,297%) nell'analisi mITT e sopra tale margine nell'analisi per protocol (0,315%).

Sia EMA che FDA raccomandano che il margine di non inferiorità sia compreso fra 0,4 e 0,3%.

Le variazioni di peso più pronunciate si sono osservate con exenatide (-3,98Kg) che con lixisenatide (-2,96 Kg) ma di rilevanza clinica per entrambi i farmaci.

### **RCT in add-on a SU + metformina vs placebo (GET GOAL-S)**

Le variazioni di emoglobina glicata (-0,74%) e di peso (-1,76 kg) osservate con lixisenatide rispetto al placebo erano statisticamente significative e clinicamente rilevanti.

**Costo della terapia** (Calcolato sul prezzo ex factory IVA esclus, al netto degli sconti obbligatori alle strutture pubbliche -5%, -5%)

Il costo di 28 giorni di terapia equivalente ad una confezione da due penne da 10mcg o 20 mcg è di 68€.

### CONCLUSIONI

Lixisenatide è un GLP-1 analogo a breve emivita che prevede la monosomministrazione giornaliera, analogamente a liraglutide che però presenta una emivita plasmatica molto superiore.

L'efficacia di lixisenatide nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 in duplice o triplice terapia di associazione con ipoglicemizzanti orali è stata valutata nell'ambito di RCT in cui il farmaco è stato confrontato perlopiù con placebo, rispetto al quale è risultato più efficace nel ridurre i livelli di HbA1c rispetto al baseline (esito primario valutato). La differenza assoluta di riduzione di HbA1c ottenuta rispetto al placebo si attesta in un range fra 0,37% e 0,49%.

Solo uno studio ha confrontato il farmaco con un comparator attivo, exenatide a rilascio immediato (IR), un altro GLP-1 analogo che presenta una emivita paragonabile a lixisenatide ma richiede 2 somministrazioni/die. La differenza assoluta nella riduzione dei livelli di HbA1c (esito primario) ottenuta con lixisenatide rispetto a exenatide IR è stata valutata nel dossier registrativo EMA sia nella popolazione MITT (come definito nel protocollo dello studio) che nella popolazione per protocol (come raccomandano le linee guida EMA sulla conduzione degli studi di non inferiorità). Il risultato è stato al limite del margine di non inferiorità nell'analisi MITT e sopra tale margine nell'analisi per protocol, in cui di fatto la non inferiorità risulta non dimostrata. Nello stesso studio, la riduzione del peso (esito secondario clinicamente rilevante) è stata più pronunciata con exenatide (-3,98 Kg) che con lixisenatide (-2,96 Kg).

I principali eventi avversi segnalati negli studi clinici hanno riguardato il tratto gastroenterico (principalmente nausea, vomito e diarrea), analogamente agli altri GLP-1 analoghi ed hanno avuto carattere transitorio. Non sono emerse negli studi particolari criticità per quanto riguarda gli eventi avversi più preoccupanti associati all'uso di incretine, ovvero le pancreatiti e le neoplasie della tiroide; va, tuttavia, tenuto presente che gli studi hanno avuto una durata relativamente breve e che il farmaco è destinato ad essere utilizzato in una popolazione giovane di pazienti, pertanto in mancanza di informazioni a lungo termine sulla safety il profilo di rischio appare incerto.

Per le considerazioni sopra riportate, la CRF nell'esprimere parere favorevole all'inserimento di lixisenatide in PTR, sottolinea che stante l'attuale carenza di evidenze sulla sicurezza nel lungo termine dei GLP-1 analoghi più in generale e delle formulazioni a più lunga persistenza in circolo in particolare, e le limitate conoscenze degli effetti extra-metabolici derivanti dal loro meccanismo d'azione, la scelta della molecola da utilizzare deve seguire il principio di cautela. Pertanto, i GLP-1 analoghi a più lunga persistenza in circolo dovrebbero essere considerati nei casi di intolleranza per comparsa di eventi avversi (in particolar modo gastroenterici) o in cui fattori non clinici rendano difficoltosa l'aderenza alla terapia (scarsa compliance del paziente a multiple somministrazioni sottocute, difficoltà a preparare il farmaco e a eseguirne correttamente la somministrazione, etc.).

### BIBLIOGRAFIA

1. Gruppo Multidisciplinare sui Farmaci per il Diabete Regione Emilia-Romagna. Nuovi Farmaci Incretino-mimetici per la cura del Diabete. Linee guida terapeutiche n. 5. Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, aprile 2013. Documento PTR n. 173  
[http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/173\\_lg\\_diabete\\_incretino\\_mimetici.pdf/view](http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/173_lg_diabete_incretino_mimetici.pdf/view)
2. Standards of Medical Care in Diabetes - 2014. American Diabetes Association. Diabetes Care 2014; 37 (Suppl 1): S14-S80.
3. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. NICE clinical guideline 87 (maggio 2009).  
<http://guidance.nice.org.uk/CG87/NICEGuidance/pdf/English>
4. Lyxumia®. Riassunto delle Caratteristiche del prodotto. Fonte: FarmaDati [accesso : luglio 2014]
5. Lixisenatide (Lyxumia®). Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/002445/0000. EMA/CHMP/703852/2012, 28 November 2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002445/WC500140449.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002445/WC500140449.pdf)
6. Ahrén B et al. Efficacy and Safety of Lixisenatide Once-Daily Morning or Evening Injections in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin (GetGoal-M). Diabetes Care 2013; 36:2543–50.
7. Bolli GB et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily vs. placebo in people with Type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin (GetGoal-F1). Diabet Med 2014; 31:176–84.
8. Rosenstock J et al. Beneficial effects of once-daily lixisenatide on overall and postprandial glycemic levels without significant excess of hypoglycemia in type 2 diabetes inadequately controlled on a sulfonylurea with or without metformin (GetGoal-S). J Diabetes Complications 2014;28:386-92.
9. 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-L). Diabetes Care 2013; 36:2489–96.
10. Seino Y et al. 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; 14:910-7.
11. Riddle MC 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-Duo 1). Diabetes Care 2013; 36:2497–503.
12. Pinget M et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P). Diabetes, Obesity and Metabolism 2013; 15:1000–7.
13. Fonseca VA et al. 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; 35:1225-31.
14. Rosenstock J et al. Efficacy and Safety of Lixisenatide Once Daily Versus Exenatide Twice Daily in Type2Diabetes Inadequately Controlled on Metformin. A 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). Diabetes Care 2013; 36:2945–51.



### Allegato 1. Evidenze disponibili

- **EPAR EMA** novembre 2012
- **Sviluppo clinico su 12 studi di fase III** (10 completati e 2 in corso), di cui RCT per il dossier registrativo :
  - **8 vs placebo:**
    - 4 in add-on con ipoglicemizzanti orali: 2 con MET da sola (Get Goal-M e F1), 1 SU  $\pm$  MET (Get Goal-S), 1 con PIO + MET (Get Goal-P),
    - 3 in duplice/triplice terap.con insulina: 1 insulina  $\pm$  MET (Get Goal-L), 1 insulina  $\pm$  SU ( Get Goal-L- Asia), 1 con insulina glargine e metformina + tiazolidinidione (GET GOAL-DUO);
    - 1 in monoterapia (Get-Goal- Mono)
  - **1 di confronto diretto** add on a MET **vs exenatide** (Get Goal-X)
  - **1 studio di supporto**: vs sitagliptin in add-on a MET (pz=319) obesi di età <50 aa (non pubblicato)

### Studi in corso (risultati attesi nel 2015)

- **vs placebo:**
  - RCT- ELIXA in add-on allo “*standard care*” in pazienti con DMT2 dopo una SCA (target=6000 pz; esiti forti: riduzione mortalità e morbilità CV); richiesto da FDA
  - in add-on a MET $\pm$  SU

## Studi registrativi

### Studi in add-on a METFORMINA (duplice terapia)

	Get Goal-M (N= 680 pz)	Get Goal-F1 (N= 484pz)
	<b>RCT doppio cieco, multicentrici a 4 bracci che hanno valutato efficacia e sicurezza di lixisenatide + metformina in pazienti con DM2 non adeguatamente controllati con sola metformina.</b>	
	<p><b>Criteri di inclusione (principali):</b> diagnosi di diabete da almeno 1 anno; non adeguatamente controllati da MET (1,5 g/die per almeno 3 mesi) ed Hb1c <math>\geq 7\%</math> e <math>\leq 10\%</math>; glicemia a digiuno <math>\leq 13,9</math> mm/L (250mg/dL).</p> <p><b>Criteri di esclusione:</b> valori di glicemia a digiuno <math>&gt; 13,9</math> mm/L; terapie ipoglicemiz. Orali o iniettabili diverse da metformina; <u>pregressa</u>: pancreatite di origine non conosciuta, pancreatite cronica, pancreasectomia, chirurgia dell'apparato GI, MICI; acidosi metab. inclusa chetoacidosi diabetica all'anamnesi.</p>	
<b>P</b>	<p><b>Età (media):</b> circa 56 aa; Caucasici: dal 89 al 90% ;</p> <p><b>Durata DM2:</b> 6 anni; <b>BMI medio:</b> da 32 a 33 Kg/m<sup>2</sup> ; <b>glicemia:</b> da 9,3 a 9,5 mmoli/L</p> <p><b>Hb1c:</b> 8%; <b>In terapia con MET:</b> da 3,3 a 3,7 anni</p>	
<b>I</b>	<b>Lixisenatide alla mattina</b> (pz=255): 10 mcg QD per 1 sett. poi 15 mcg QD per 1 sett. poi mantenimento a 20 mcg QD	<b>Lixisenatide</b> (pz=161): 10 mcg QD per 2 settimane poi mantenimento a 20 mcg QD (1 step)
	<b>Lixisenatide alla sera</b> (pz=255): : 10 mcg QD per 1 sett. poi 15 mcg QD per 1 sett. poi mantenimento a 20 mcg QD	<b>Lixisenatide</b> (pz=161): 10 mcg QD per 1 sett. poi 15 mcg QD per 1 settimane poi mantenimento a 20 mcg QD (2 step)
<b>C</b>	Placebo mattina o sera: (pz= 85;pz=85)	Placebo : (pz= 82;pz=80)
<b>O</b>	<p><b>1rio (mITT):</b> riduzione HbA1c (variazione assoluta in %)</p> <p><b>2rio (principali):</b> variazioni dal baseline dei valori di glicemia a digiuno e del peso corporeo;; % pz con Hb1c <math>&lt; 7\%</math> e <math>&lt; 6,5\%</math>;sicurezza e tollerabilità</p>	
<b>T</b>	Trattamento: 24 settimane + Follow Up: 52 settimane	

Gli studi erano in doppio cieco rispetto al trattamento (attivo o placebo) ma non rispetto agli step di titolazione e al volume di farmaco somministrato. Lo studio prevedeva run in in singolo cieco (1 sett) poi 2 settimane in cieco per la titolazione (1 step, 2 step).

**Esiti di efficacia – Risultati a 24 settimane**

Esito 1° (mITT*)	Get Goal-M (N= 680 pz)			Get Goal-F1 (N= 484pz)		
	Placebo (pz=170)	Lixi mattina (pz=255)	Lixi sera (pz=255)	Placebo (pz= 159)	Lixi 2 step (pz= 160)	Lixi 1 step (pz= 160)
<b>Riduzione HbA1c ( %)</b>	<b>-0,38</b>	<b>-0,87</b>	<b>-0,75</b>	<b>-0,42</b>	<b>-0,83</b>	<b>-0,92</b>
<b>Δ [95% CI]<sub>lixi mattina/2 step vs P</sub></b>	<b>-0,48 [-0,657 a -0,312]</b>			<b>-0,41 [-0,583 a -0,232]</b>		
<b>Δ [95% CI]<sub>lixi sera /1 step vs P</sub></b>	<b>-0,37 [-0,54 a -0,193]</b>			<b>-0,49 [-0,670 a -0,317]</b>		
<b>Esiti secondari (mITT*)</b>						
<b>Δ Glicemia a digiuno (mmoli/L)</b>	<b>-0,25</b>	<b>-1,19</b>	<b>-0,81</b>	<b>0,11</b>	<b>-0,56</b>	<b>-0,53</b>
<b>Δ [95% CI]<sub>lixi mattina /2 step vs P</sub></b>	<b>-0,94 [-1,329 a -0,559]</b>			<b>-0,67 [-1,035 a -0,301]</b>		
<b>Δ [95% CI]<sub>lixi sera/1 step vs P</sub></b>	<b>-0,56 [-0,944 a -0,173]</b>			<b>-0,65 [-1,019 a -0,275]</b>		
<b>Variazione peso corporeo</b>	<b>-1,64</b>	<b>-2,01</b>	<b>-2,02</b>	<b>-1,63</b>	<b>-2,68</b>	<b>-2,63</b>
<b>Δ [95% CI]<sub>lixi mattina/2 step vs P</sub></b>	<b>-0,38 [-0,995 a 0,239]</b>			<b>-1,05 [-1,727 a -0,371]</b>		
<b>Δ [95% CI]<sub>lixi sera/1 step vs P</sub></b>	<b>-0,39 [-1,006 a 0,230]</b>			<b>-1,00 [-1,687 a -0,317]</b>		
<b>% pz con Hb1c &lt; 7%</b>	<b>22</b>	<b>43</b>	<b>40,6</b>	<b>24,1</b>	<b>42,1</b>	<b>47,4</b>
<b>% pz con Hb1c ≤ 6,5%</b>	<b>10,4</b>	<b>23,8</b>	<b>19,2</b>	<b>7,6</b>	<b>20,4</b>	<b>25,6</b>

\*mITT (Modified intent-to-treat) = tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto una dose di farmaco attivo nella fase in cieco e con una valutazione al baseline e almeno una valutazione successiva per ogni esito di efficacia considerato (primario e secondari).

**Studio in add-on SU ± MET (dati da EPAR non ancora pubblicato)**

Get Goal-S (N= 859 pz)	
<b>RCT in doppio cieco, multicentrico, che valutato efficacia e sicurezza di lixisenatide add-on a SU, in pazienti con DM2 non adeguatamente controllati dalla sola SU o associata a MET</b>	
<p><b>Criteri di inclusione (principali):</b> diagnosi di diabete da almeno 1 anno; non adeguatamente controllati da SU con o senza MET (1,5 g/die per almeno 3 mesi) ed Hb1c <math>\geq</math> 7% e <math>\leq</math> 10%; glicemia a digiuno <math>\leq</math> 13,9 mm/L (250 mg/dL).</p> <p><b>Criteri di esclusione:</b> valori di glicemia a digiuno &gt; 13,9 mm/L; terapie ipoglicemizz. Orali o iniettabili diverse da SU e metformina; <u>pregressa:</u> pancreatite di origine non conosciuta, pancreatite cronica, pancreasectomia, chirurgia dell'apparato GI, MICI; acidosi metabolica inclusa chetoacidosi diabetica all'anamnesi.</p>	
<b>P</b>	<p><b>Età (media):</b> 57,2 aa; Caucasici: 52,2%; <b>Asiatici: 44,8%</b></p> <p><b>Durata DM2:</b> 9,4 anni; <b>BMI medio:</b> 30,2 Kg/m<sup>2</sup></p> <p><b>Hb1c:</b> 8,3%; <b>In monoterapia con SU solo il 16%, 84% in duplice SU+MET</b></p>
<b>I</b>	<b>Lixisenatide</b> (pz= 573): 10 mcg <b>QD</b> per 1 sett. poi 15 mcg QD per 1 sett. poi mantenimento a 20 mcg QD
<b>C</b>	<b>Placebo</b> (pz=286)
<b>O</b>	<p><b>1rio (mITT):</b> riduzione HbA1c (variazione assoluta in %)</p> <p><b>2rio (principali):</b> variazioni dal baseline dei valori di glicemia a digiuno e del peso corporeo;; % pz con Hb1c &lt; 7% e &lt; 6,5%;sicurezza e tollerabilità</p>
<b>T</b>	Trattamento: 24 settimane + Follow Up: 52 settimane

**Esiti di efficacia – Risultati a 24 settimane**

Esito 1° (mITT*)	Get Goal-S (N= 859 pz)	
	Placebo (pz=286)	Lixisenatide QD (pz=570)
<b>Riduzione HbA1c ( %)</b>	<b>-0,10</b>	<b>-0,85</b>
$\Delta$ [95% CI] <small>lixi 2 STEP vs P</small>	<b>-0,74 [-0,867 a -0,621]</b>	
<b>Esiti secondari (mITT*)</b>		
$\Delta$ <b>Glicemia a digiuno (mmoli/L)</b>	-0,36	-0,99
$\Delta$ [95% CI] <small>lixi 2 STEP vs P</small>	<b>-0,63 [-0,919 a -0,346]</b>	
<b>Variazione peso corporeo</b>	-0,93	-1,76
$\Delta$ [95% CI] <small>lixi 2 STEP vs P</small>	<b>-0,84 [-1,25 a -0,421]</b>	
% pz con Hb1c < 7%	13,5	36,4

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

% pz con Hb1c $\leq$ 6,5%	-	-
---------------------------	---	---

### Studi in add-on PIO $\pm$ MET

Get Goal-P (N= 484 pz)	
<b>RCT in doppio cieco, multicentrico, che ha valutato efficacia e sicurezza di lixisenatide add-on a PIO, in pazienti con DM2 non adeguatamente controllati con PIO da sola o associata a MET.</b>	
<p><b>Criteri di inclusione (principali):</b> diagnosi di diabete da almeno 1 anno; non adeguatamente controllati da PIO (alla dose <math>\geq</math> 30mg/die) con o senza MET (1,5 g/die per almeno 3 mesi) ed Hb1c <math>\geq</math> 7% e <math>\leq</math> 10%; glicemia a digiuno <math>\leq</math> 13,9 mm/L (250mg/dL).</p> <p><b>Criteri di esclusione:</b> valori di glicemia a digiuno <math>&gt;</math> 13,9 mm/L; terapie ipoglicemiz. Orali o iniettabili diverse da metformina e pioglitazone; <u>pregressa</u>: pancreatite di origine non conosciuta, pancreatite cronica, pancreasectomia, chirurgia dell'apparato GI, MICI; acidosi metabolica inclusa chetoacidosi diabetica all'anamnesi.</p>	
<b>P</b>	<p><b>Età (media):</b> 55,5 aa; Caucasici: 83,5%;</p> <p><b>Durata DM2:</b> 8,1 anni; <b>BMI <math>\geq</math> 30,2 Kg/m<sup>2</sup> :</b> 67,6% (circa 95 Kg); <b>Glicemia:</b> 9,1 mmoli/L</p> <p><b>Hb1c:</b> 8,1%; <b>In terapia con MET</b> (mediana 3,4aa): <b>81%</b>; in terapia con PIO da 1,7 aa (media)</p>
<b>I</b>	<b>Lixisenatide</b> (pz= 323): 10 mcg QD per 1 sett. poi 15 mcg QD per 1 sett. poi mantenimento a 20 mcg QD
<b>C</b>	<b>Placebo</b> (pz=161)
<b>O</b>	<p><b>1rio (mITT):</b> riduzione HbA1c (variazione assoluta in %)</p> <p><b>2rio (principali):</b> variazioni dal baseline dei valori di glicemia a digiuno e del peso corporeo;; % pz con Hb1c <math>&lt;</math> 7% e <math>&lt;</math> 6,5%;sicurezza e tollerabilità</p>
<b>T</b>	Trattamento: 24 settimane + Follow Up: 52 settimane

### Esiti di efficacia – Risultati a 24 settimane

Esito 1° (mITT*)	Get Goal-P (N= 484 pz)	
	Placebo (pz=161)	Lixisenatide QD (pz=323)
<b>Riduzione HbA1c ( %)</b>	<b>0,5</b>	<b>1.00</b>
$\Delta$ [95% CI] <small>lixi 2 STEP vs P</small>	<b>-0,56 [-0,731 a -0,386]</b>	
<b>Esiti secondari (mITT*)</b>		
<b><math>\Delta</math> Glicemia a digiuno (mmoli/L)</b>	0,3	1,1
$\Delta$ [95% CI] <small>lixi 2 STEP vs P</small>	<b>-0.84 [-1.21 a -0.47]</b>	
<b>Variazione peso corporeo</b>	+0,2	-0,2
$\Delta$ [95% CI] <small>lixi 2 STEP vs P</small>	<b>-0.41 [-1.03 a 0.20]</b>	

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

% pz con Hb1c < 7%	26,4	52,3
% pz con Hb1c ≤ 6,5%	10,1	28,9

### Studi di confronto diretto in add-on a MET

Get Goal-X (N= 639 pz)	
<b>RCT in aperto, multicentrico, di non inferiorità [margine: ≤ 0,4% Hb1c (SD ± 1,3)] che ha valutato efficacia e sicurezza di lixisenatide vs exenatide add-on a metformina, in pazienti con DM2 non adeguatamente controllati con sola metformina.</b>	
<p><b>Criteri di inclusione (principali):</b> diagnosi di diabete da almeno 1 anno; non adeguatamente controllati da MET (1,5 g/die per almeno 3 mesi) ed Hb1c ≥ 7% e ≤ 10%; glicemia a digiuno ≤ 13,9 mm/L (250mg/dL).</p> <p><b>Criteri di esclusione:</b> valori di glicemia a digiuno &gt; 13,9 mm/L; terapie ipoglicemizz. Orali o iniettabili diverse da metformina; <u>pregressa</u>: pancreatite di origine non conosciuta, pancreatite cronica, pancreasectomia, chirurgia dell'apparato GI, MICI; acidosi metabolica inclusa chetoacidosi diabetica all'anamnesi; <b>IMA, ictus, scompenso cardiaco nei 6 mesi precedenti.</b></p>	
<b>P</b>	<p><b>Età (media):</b> circa 57,4 aa; <b>Caucasici:</b> 92,7% ;</p> <p><b>Durata DM2:</b> 6,8 anni; <b>BMI medio:</b> 33,6 Kg/m<sup>2</sup></p> <p><b>Hb1c:</b> 8,02%; <b>Glicemia:</b> 9,7 mmoli/L; <b>in terapia con MET:</b> da 3,3 a 3,7 anni</p>
<b>I</b>	<b>Lixisenatide</b> (pz= 318): 10 mcg <b>QD</b> per 1 sett. poi 15 mcg QD per 1 sett. poi mantenimento a 20 mcg QD
<b>C</b>	<b>Exenatide</b> (pz=316): 5 mcg <b>BID</b> per 4 settimane, poi mantenimento a 10 mcg BID
<b>O</b>	<p><b>1rio (mITT):</b> riduzione HbA1c (variazione assoluta in %)</p> <p><b>2rio (principali):</b> variazioni dal baseline dei valori di glicemia a digiuno e del peso corporeo;; % pz con Hb1c &lt; 7% e &lt; 6,5%;sicurezza e tollerabilità</p>
<b>T</b>	Trattamento: 24 settimane + Follow Up: 52 settimane

### Esiti di efficacia – Risultati a 24 settimane

Esito 1° (mITT*)	Get Goal-X (N= 639 pz)	
	Lixisenatide QD (pz=315)	Exenatide BID (pz=315)
<b>Riduzione HbA1c ( %)</b>	<b>-0,79</b>	<b>-0,96</b>
<b>Δ [95% CI]</b>	<b>0,17 [0,033 - 0,297]</b>	
<b>Esiti secondari</b>		
<b>Δ Glicemia a digiuno (mmoli/L)</b>	-1,22	-1,45
<b>Δ [95% CI]</b>	0,23 [-0,052 a 0,522]	
<b>Variazione peso corporeo</b>	-2,96	-3,98

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Δ [95% CI]	1,02 [0,456-1,581]	
% pz con Hb1c < 7%	48,5	49,8
% pz con Hb1c ≤ 6,5%	28,5	35,4

### Effetti indesiderati

#### Ipoglicemia sintomatica

	Monoterapia	Add-on MET	Add-on SU	Add-on MET + SU	Add-on insulina ± MET	Add-on insulina + SU
Lixisenatide (%)	1,7	7,0	22,7	22	42,1	47,2
Placebo (%)	1,6	4,8	15,2	18,4	38,9	21,6

### Studio di confronto Get GOAL-X– Risultati: eventi avversi

Table 2—Safety profile during the 24-week, double-blind treatment period

AE	Lixisenatide 20 µg QD (n = 318)	Exenatide 10 µg BID (n = 316)
Any AE	221 (69.5)	228 (72.2)
Any serious AE	9 (2.8)	7 (2.2)
Death	1 (0.3)	1 (0.3)
AE leading to discontinuation	33 (10.4)	41 (13.0)
Gastrointestinal disorders (any)	137 (43.1)	160 (50.6)
Preferred AE term (≥10% in either group)		
Nausea	78 (24.5)	111 (35.1)
Vomiting	32 (10.1)	42 (13.3)
Diarrhea	33 (10.4)	42 (13.3)
Symptomatic hypoglycemia	8 (2.5), 8 events	25 (7.9), 48 events
Severe hypoglycemia	0	0

Data are n (%) unless otherwise indicated. BID, twice daily; QD, once daily.

#### Effetti sull' apparato GI:

Tutti gli AE sono stati numericamente meno frequenti nel gruppo trattato con lixisenatide. Solo per la nausea la differenza era significativamente inferiore nel gruppo trattato con lixisenatide.

#### Ipoglicemie sintomatiche:

Il gruppo in lixisenatide ha presentato un numero di eventi significativamente inferiore rispetto a exenatide ma **CHMP non esprime nessun commento in merito**