RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO

DCI – Lixisenatido

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5551502	**Lyxumia**	Caneta pré-cheia - 1 unidade(s) - 3 ml; solução injetável 10 µg/0,2 ml;	Sanofi-Aventis Groupe, S.A.
5551528		Caneta pré-cheia - 2 unidade(s) - 3 ml; solução injetável, 20 µg/0,2 ml	

Data de Indeferimento: 19/02/2018

Estatuto quanto à dispensa: Medicamento sujeito a receita médica

Medicamento Genérico: Sim ☐ Não ☒

Indicações Terapêuticas à data da avaliação: Tratamento de adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 para alcançar o controlo glicémico em associação com medicamentos orais redutores dos níveis de glucose e/ou insulina basal quando estes, juntamente com dieta e exercício, não consigam um controlo glicémico adequado.

Classificação Farmacoterapêutica: 8.4.2 Outros antidiabéticos

Código ATC: A10BJ03 lixisenatide; A10BX Other blood glucose lowering drugs, excl. insulins

Nota: Os preços aprovados no âmbito da comparticipação e outras informações podem ser revistos periodicamente. Para informação atualizada, consultar o Infomed.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento Lyxumia apresentou inferioridade terapêutica face ao liraglutido e não foi possível compará-lo com o exenatido. O processo não prosseguiu para avaliação económica.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	O lixisenatido é um agonista seletivo do recetor do GLP-1. O recetor do GLP-1 é o alvo do GLP-1 natural, uma hormona incretina endógena que potencia a secreção de insulina de forma dependente da glucose a partir das células beta pancreáticas. A ação do lixisenatido é mediada por uma interação específica com os recetores do GLP-1, originando um aumento do monofosfato de adenosina cíclico intracelular (AMPc). O lixisenatido estimula a secreção de insulina quando a glicemia se encontra aumentada, mas não em caso de normoglicemia, o que limita o risco de hipoglicemia. Ao mesmo tempo, a secreção de glucagon é suprimida. Em caso de hipoglicemia, o mecanismo de recuperação da secreção de glucagon é preservado. O lixisenatido atrasa o esvaziamento gástrico, reduzindo desta forma a velocidade com que a glucose proveniente dos alimentos chega à circulação.

	Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Comparador selecionado	Exenatido,2 mg/0,65ml, pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada; Liraglutido, 6mg/ml, solução injetável em caneta pré-cheia.
Valor terapêutico acrescentado	Foi avaliado o lixisenatido na indicação "tratamento de adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 para alcançar o controlo glicémico em associação com medicamentos orais redutores dos níveis de glucose e/ou insulina basal quando estes, juntamente com dieta e exercício, não consigam um controlo glicémico adequado". Tabela 1: subpopulações para avaliação:

População	Intervenção	Comparador
1. Doentes com diabetes mellitus de tipo 2, em que a metformina (juntamente com dieta e exercício físico) não fornecem um controlo glicémico adequado	▪ Lixisenatido mais metformina	▪ Exenatido mais metformina ▪ Liraglutido mais metformina
2. Doentes com diabetes mellitus de tipo 2, em que outro andiabético oral que não a metformina (tiazolidinediona ou sulfonilureia) não fornecem um controlo glicémico adequado, e em que a metformina é inadequada devido a contra-indicação ou intolerância	▪ Lixisenatido mais outro antidiabético oral que não a metformina (tiazolidinediona ou sulfonilureia)	▪ Exenatido mais outro antidiabético oral que não a metformina (tiazolidinediona ou sulfonilureia) ▪ Liraglutido mais outro antidiabético oral que não a metformina (tiazolidinediona ou sulfonilureia)
3. Doentes com diabetes mellitus de tipo 2, em que outro antidiabético oral que não a metformina (tiazolidinediona ou sulfonilureia) mais metformina não fornecem um controlo glicémico adequado	▪ Lixisenatido mais outro antidiabético oral que não a metformina (tiazolidinediona ou sulfonilureia) mais metformina	▪ Exenatido mais outro antidiabético oral que não a metformina (tiazolidinediona ou sulfonilureia) mais metformina ▪ Liraglutido mais outro antidiabético oral que não a metformina (tiazolidinediona ou sulfonilureia) mais metformina
4. Doentes com diabetes mellitus de tipo 2, em que a insulina, e, se aplicável, mais metformina, não fornecem um controlo glicémico adequado	▪ Lixisenatido mais insulina basal, e, se aplicável, mais metformina	▪ Exenatido mais insulina, e, se aplicável, mais metformina ▪ Liraglutido mais insulina, e, se aplicável, mais metformina

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS NP EN ISO 9001:2008 SGS

Desta avaliação, concluiu-se que existe indicação de inferioridade do lixisenatido em comparação com o liraglutido, não tendo sido possível comparar o lixisenatido com o exenatido na indicação submetida em avaliação.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- ✓ Um estudo randomizado, aberto, que incluiu 404 doentes com diabetes *mellitus* de tipo 2 não controlada (HbA1c 7,5%-10,5%) com terapêutica com metformina, e que comparou a adição de liraglutido 1,8 mg uma vez por dia com a de lixisenatido 20 µg uma vez por dia, mostrou inferioridade do lixisenatido em comparação com o liraglutido, em relação ao *outcome* variação da hemoglobina A1C;
- ✓ Não foi submetida evidência apropriada que permitisse a comparação do lixisenatido com o exenatido.

Lixisenatido em comparação com Liraglutido:

Estudo NCT01973231

Foi considerada a evidência que incluiu este estudo de 26 semanas, multicêntrico, de fase 3, randomizado, aberto, incluindo 404 doentes com diabetes *mellitus* de tipo 2 não controlada (HbA1c 7,5%-10,5%) com terapêutica com metformina que iniciaram um período de tratamento, com liraglutido 1,8 mg uma vez por dia e lixisenatido 20 ug uma vez por dia. Os doentes foram randomizados (1:1) por um sistema de resposta interativa de voz/web para receber liraglutido 1,8 mg ou lixisenatido 20 ug. Os níveis de HbA1c eram de 8,4 % no início do estudo (Tabela 2).

Tabela 2. As características basais dos doentes randomizados.

	Liraglutide	Lixisenatide	Total
Patients randomized (*N*)	202	202	404
Female; male (%)	35; 65	45; 55	40; 60
Age (years)			
Mean (SD)	56.3 (10.6)	56.1 (10.0)	56.2 (10.3)
Median (range)	57.5 (24.0; 85.0)	57.5 (23.0; 80.0)	57.5 (23.0; 85.0)
Duration of diabetes (years)			
Mean (SD)	6.5 (5.3)	6.3 (5.0)	6.4 (5.1)
Median (range)	5.4 (0.3; 33.4)	5.4 (0.3; 28.5)	5.4 (0.3; 33.4)
HbA_{1c} (%)			
Mean (SD)	8.4 (0.7)	8.4 (0.8)	8.4 (0.8)
Median (range)	8.3 (7.0; 10.6)	8.3 (7.0; 10.5)	8.3 (7.0; 10.6)
HbA_{1c} (mmol/mol)			
Mean (SD)	68.3 (7.9)	68.6 (8.6)	68.5 (8.2)
Median (range)	67.2 (53; 92)	67.2 (53; 91)	67.2 (53; 92)
FPG (mg/dL)			
Mean (SD)	188.7 (42.7)	184.7 (40.6)	186.7 (41.7)
Median (range)	179.3 (100.9; 367.6)	179.3 (81.1; 293.7)	179.3 (81.1; 367.6)
FPG (mmol/L)			
Mean (SD)	10.5 (2.4)	10.3 (2.3)	10.4 (2.3)
Median (range)	10.0 (5.6; 20.4)	10.0 (4.5; 16.3)	10.0 (4.5; 20.4)
Weight (kg)			
Mean (SD)	101.9 (23.3)	100.6 (19.9)	101.2 (21.7)
Median (range)	99.0 (54.6; 189.0)	98.1 (66.0; 165.7)	98.6 (54.6; 189.0)
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	34.5 (6.8)	34.9 (6.6)	34.7 (6.7)
Median (range)	33.7 (22.5; 58.6)	33.8 (23.8; 63.9)	33.7 (22.5; 63.9)

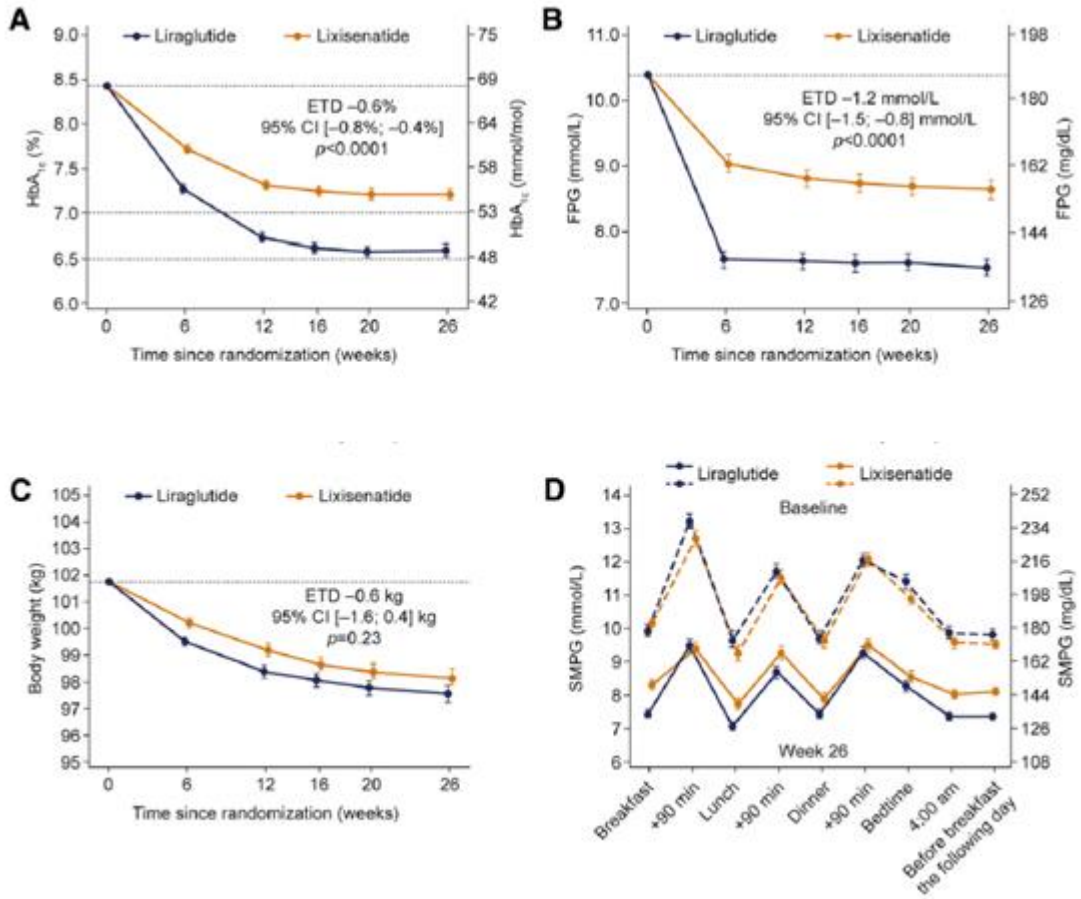
A variável primária definida foi a alteração dos valores de HbA1C na semana 26. As variáveis secundárias definidas foram a percentagem de doentes com HbA1c <7,0%, alteração média no valor da glicemia em jejum, peso corporal, função pancreática endócrina, perfil lipídico, pressão arterial e frequência cardíaca e os eventos adversos. O cálculo da amostra foi determinado para demonstrar a não inferioridade do liraglutido em comparação com o lixisenatido considerando a alteração da HbA1C na semana 26 em comparação com o valor basal. O cálculo baseou-se numa assunção de uma diferença de -0,1% entre os 2 grupos, com um DP de 1,1% e uma margem de não inferioridade de 0,3%, sendo a amostra necessária para se obter um poder de 90% de 160 doentes em cada braço. Assumindo que 20% dos doentes poderiam abandonar seria necessário randomizar 200 doentes. A superioridade do liraglutido seria considerada se o IC a 95% excluísse o 0%. A qualidade da evidência foi classificada como moderada para o *outcome*

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS NP EN ISO 9001:2008 SGS

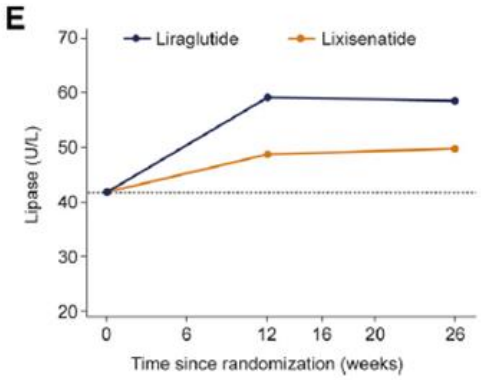
HbA1c às 26 semanas dado tratar-se de um estudo aberto. No que respeita a taxa de abandonos, 178/202 [88.1%] dos doentes do grupo do liraglutido e 162/202 [80.2%] dos doentes do grupo do lixisenatido completaram o estudo.

Na variável primária as diferenças médias ajustada nos valores de HbA1c *versus* os valores basais foram -1,8% no braço do liraglutido e -1,2% no braço do lixisenatido. A diferença entre os 2 grupos foi de -0,6% (-0,8% a -0,4%; p<0,0001) a favor do grupo do liraglutido. A CATS, de acordo com o referido, atribui superioridade ao liraglutido no *endpoint* primário do estudo. A percentagem de doentes com HbA1c <7,0% a 26 semanas foi maior no grupo do liraglutido (74,2%) que no grupo do lixisenatido (45,5%), sendo o OR de 4,2 (IC 95% 2,6 a 6,7). Não existem diferenças significativas entre o lixisenatido e o liraglitudo relativamente ao peso corporal. Não existem dados disponíveis relativamente às restantes medidas de eficácia, nomeadamente mortalidade, morbilidade da DM e qualidade de vida.

Figura 1. Valores das variáveis primária e secundárias *versus* os valores basais.



CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS NP EN ISO 9001:2008 SGS



Relativamente às medidas de segurança o liraglutido apresentou uma taxa de 71,8% de eventos adversos e o lixisenatido 63,9%. A taxa de eventos adversos graves foi de 5,9% no grupo do liraglutido e 3,5% no grupo do lixisenatido. A percentagem de doentes que abandonou o estudo por eventos adversos foi de 6,4% no grupo do liraglutido e 7,4% no grupo do lixisenatido. A taxa de hipoglicémia foi de 1,5% no grupo do liraglutido e 2,5% no grupo do lixisenatido, p=0,50. A CATS considera que neste estudo o lixisenatido demonstrou inferioridade em comparação com o liraglutido.

Conclusão da comparação do Lixisenatido com o Liraglutido: Na subpopulação 1 (Tabela 1) existe evidência indicativa de inferioridade do lixisenatido em comparação com o liraglutido. Não existe evidência que suporte o lixisenatido nas sub-populações 2, 3 e 4.

Lixisenatido em comparação com exenatido.

Exenatido para administração da dose de 2mg uma vez por semana.

Estudo NCT00308139

A CATS salienta que a dosagem referida é baseada na evidência obtida num estudo de 30 semanas, multicêntrico, randomizado, aberto, incluindo 295 doentes com diabetes *mellitus* de tipo 2 não controlada (HbA1c 7,1%-11,0%) com terapêutica com metformina, sulfonilureia ou uma tiazolidinediona. Os doentes foram divididos num grupo com exenatido 2 mg uma vez por semana e outro grupo com exenatido 10 ug duas vezes por dia. Os doentes foram randomizados (1:1) por um sistema de resposta interativa de voz/web. Os níveis de HbA1c eram de 8,3 % no início do estudo. A qualidade da evidência foi classificada como moderada dado tratar-se de um estudo aberto.

Tabela 2: Características basais dos doentes randomizados:

	2·0 mg exenatide once a week	10 µg exenatide twice a day
Sex (%)		
Men	82 (55%)	75 (51%)
Women	66 (45%)	72 (49%)
Race (%)		
White	123 (83%)	107 (73%)
Black	9 (6%)	19 (13%)
Hispanic	16 (11%)	20 (14%)
Asian	0 (0%)	1 (1%)
Age, years	55 (10)	55 (10)
Weight, kg	102 (19)	102 (21)
Body-mass index (kg/m²)	35 (5)	35 (5)
HbA_{1c} (%)	8·3 (1·0)	8·3 (1·0)
Fasting plasma glucose (mmol/L)	9·6 (2·4)	9·2 (2·3)
Duration of diabetes, years	7 (6)	6 (5)
Diabetes management at screening		
Diet/exercise	21 (14%)	23 (16%)
Metformin only	56 (38%)	50 (34%)
Sulphonylurea only	6 (4%)	10 (7%)
Thiazolidinedione only	2 (1%)	7 (5%)
Metformin+sulphonylurea	43 (29%)	39 (27%)
Metformin+thiazolidinedione	14 (10%)	13 (9%)
All* metformin	114 (77%)	102 (69%)
All* sulphonylurea	55 (37%)	54 (37%)
All* thiazolidinedione	22 (15%)	25 (17%)

Data are n (%) or mean (SD). *Includes specified agent alone or in combination.

A redução da HbA1c foi superior às 30 semanas no grupo do exenatido 2 mg uma vez por semana que no grupo do exenatido 10 ug duas vezes por dia, -0,33% (IC 95% -0,54 a -012%, p=0,0023. A proporção de doentes que atingiu uma HbA1C <7% foi de 77% com exenatido 2 mg uma vez por semana e de 61% com exenatido10 ug duas vezes por dia, p=0,0039. Não existe diferença significativa quanto à segurança nos 2 grupos do estudo. A CATS considera assim que existe indicação de superioridade da administração de exenatido 2 mg uma vez por semana em comparação com exenatido 10 µg duas vezes por dia. O comparador adequado na avaliação do valor farmacoterapêutico do lixisenatido em comparação com o exenatido é a dosagem de 2 mg administrado uma vez por

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS NP EN ISO 9001:2008 SGS

semana.

Estudo GetGoal-X

Estudo de 24 semanas multicêntrico de fase 3, randomizado, aberto, incluindo 316 doentes com diabetes *mellitus* de tipo 2 não controlada (HbA1c 7,0%-10,0%) com terapêutica com metformina iniciaram um período de tratamento, com lixisenatido 20 µg uma vez por dia e exenatido 10 µg duas vezes por dia. Os doentes foram randomizados (1:1) por um sistema de resposta interativa de voz. Os níveis de HbA1c eram de 8,0 % no início do estudo.

Tabela 3. Características basais dos doentes randomizados.

Demographic variable	Lixisenatide 20 µg QD (n = 318)	Exenatide 10 µg BID (n = 316)	All (n = 634)
Male/female, %	47.5/52.5	59.2/40.8	53.3/46.7
Caucasian/black/Asian/other race, %	93.1/2.5/0.9/3.5	92.4/3.2/1.3/3.2	92.7/2.8/1.1/3.3
Age (years), mean ± SD	57.3 ± 9.2	57.6 ± 10.7	57.4 ± 9.9
Duration of diabetes (years), mean ± SD	6.8 ± 5.5	6.8 ± 4.9	6.8 ± 5.2
Weight (kg), mean ± SD	94.0 ± 19.6	96.1 ± 22.5	95.0 ± 21.13
BMI (kg/m^2), mean ± SD	33.7 ± 6.3	33.5 ± 6.5	33.6 ± 6.4
HbA_{1c} (%), mean ± SD	8.03 ± 0.8	8.02 ± 0.8	8.02 ± 0.8
FPG (mmol/L [mg/dL]), mean ± SD	9.7 ± 2.0 (174.6 ± 36.0)	9.7 ± 2.3 (174.6 ± 41.4)	9.7 ± 2.1 (174.6 ± 37.8)
PAGI-QOL total score	0.59 ± 0.7	0.56 ± 0.7	0.58 ± 0.7
Daily metformin dose (mg), mean ± SD	2,020 ± 459	2,058 ± 453	2,039 ± 456

BID, twice daily; PAGI-QOL, Patient Assessment of Upper Gastrointestinal Disorders–Quality of Life questionnaire; QD, once daily.

A variável primária definida foi a alteração dos valores de HbA1C e as variáveis secundárias definidas foram a alteração no valor da glicemia em jejum, peso corporal, e as medidas de segurança. O cálculo da amostra foi determinado para demonstrar a não inferioridade do lixisenatido em comparação com o exenatido considerando a alteração da HbA1C na semana 24 em comparação com o valor basal. O cálculo baseou-se numa assunção de uma margem de não inferioridade de 0,4%, com um desvio padrão de 1,3%, sendo a amostra necessária para se obter um poder de 96% de 300 doentes em cada braço. A qualidade da evidência foi classificada como moderada dado tratar-se de um estudo aberto. Na variável primária, os doentes tratados com lixisenatido mostraram uma redução da HbA1c do baseline para a semana 24 de -0,79%, enquanto o exenatido apresentou uma redução de -0,96% (diferença entre grupos de 0,17 (IC 95% 0,033 a 0,297). O que está dentro da margem de não inferioridade definida (0,4%) e também dentro da margem aceite na atualidade de 0,3%. Quanto ao peso corporal o lixisenatido mostrou uma redução de -2,96 Kg e o exenatido de – 3,98 Kg. A diferença entre os grupos é de 1,02 Kg (IC 95% de 0,46 a 1,58) a favor do exenatido.

No que respeita à segurança salienta-se que o lixisenatido apresentou um número inferior

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS NP EN ISO 9001:2008 SGS

de hipoglicémias (2,5 vs 7,9%) e de perturbações gastrointestinais (43,1 vs 50,6%), apresentando, contudo, um maior número de reações no local da injeção sub-cutânea (8,5 vs 1,6%). As restantes taxas de eventos adversos são semelhantes entre os grupos. A CATS salienta que apesar do lixisenatido ter obtido resultados dentro da margem definida para não inferioridade em comparação com o exenatido neste estudo, a dose de exenatido utilizada não é a dose aprovada, pelo que o estudo GetGoal-X não é relevante para a presente avaliação.

Conclusão da comparação do Lixisenatido com o Exenatido

A evidência submetida não foi apropriada para responder ao problema de decisão, pelo que não foi possível avaliar como é que o lixisenatido se compara com o exenatido na indicação de interesse (doentes com diabetes mellitus de tipo 2, em que a metformina [juntamente com dieta e exercício físico] não fornecem um controlo glicémico adequado). Não foi submetida qualquer evidência que suportasse o benefício adicional do lixisenatido em relação ao exenatido nas subpopulações 2, 3 e 4 (Tabela 1).

Não existe demonstração de não inferioridade do lixisenatido em comparação com o exenatido 2 mg por semana.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Não aplicável.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Lyxumia – Lixisenatido). INFARMED IP. Junho de 2015;
2. Nauck M, et al. Once-Daily Liraglutide Versus Lixisenatide as Add-on to Metformin in Type 2 Diabetes: A 26-Week Randomized Controlled Clinical Trial. Diabetes Care. 2016 Published online;
3. Meier JJ et al. Contrasting Effects of Lixisenatide and Liraglutide on Postprandial Glycemic Control, Gastric Empting, and Safety Parameters inPatients With Type 2 Diabetes an Optimized Insulin Glargine With ou Without Metformin: A Randomized, Open-Label Trial. Diabetes Care. 2015 38: 1263-1273;
4. Kapitza C et al. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatido once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2013 15: 642-649;
5. Drucker DJ et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomized, open-label, non-inferiority study. The Lancet DOI:10.1016/S0140-6736(08)61206-4;
6. Rosenstock J et al. Efficacy and Safety of Lixisenatide Once Daily Versus Exenatide Twice Daily in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin. Diabetes Care. 2013 36: 2945-2951;

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS NP EN ISO 9001:2008 SGS

7. RCM, EPAR, Documento sobre Valor Terapêutico Acrescentado do lixisenatido;
8. RCM´s do Victoza® e do Bydureon®.

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS
NP EN ISO 9001:2008
SGS