

# Fixná kombinácia bazálneho inzulínu glargín 100 U/ml s agonistom GLP1-receptorov lixisenatidom: klinické štúdie a ich implikácia do klinickej praxe

## Fixed-ratio combination of basal insulin glargine 100 U/ml with GLP1-receptor agonist lixisenatide: clinical trials and their implications in clinical practice

Zbynek Schroner  
SchronerMED s.r.o., Košice

### Súhrn

V júli 2019 prišla do klinickej praxe na Slovensku fixná kombinácia bazálneho inzulínu glargín 100 U/ml s agonistom GLP1-receptorov lixisenatidom (iGlarLixi). Klinické štúdie dokazujú účinnosť a bezpečnosť liečby týmto kombinovaným preparátom. Jednotlivé komponenty prispievajú k zlepšeniu glykemickej kompenzácie pri redukcii nežiaducich účinkov asociovaných s jednotlivými komponentami (hypoglykémia, gastrointestinálne nežiaduce účinky, prírastok na hmotnosti). Príchod kombinácie iGlarLixi významne rozšíril možnosti jednoduchšej intenzifikácie liečby ochorenia diabetes mellitus 2. typu u pacientov nedostatočne kompenzovaných bazálnym inzulínom s/bez PAD.

**Kľúčové slová:** bezpečnosť – fixná kombinácia – glargín 100 U/ml – lixisenatid – účinnosť

### Summary

In July 2019 came to clinical practice fixed – ratio combination of basal insulin glargine and GLP-1 receptor agonist lixisenatide (iGlarLixi). Clinical studies prove efficacy and safety of this fixed-ratio combination. Each component of the iGlarLixi contributes to improvement of glycaemic compensation, while reducing the side effects associated with the individual components (hypoglycaemia, gastrointestinal adverse effects, weight gain). Coming of combination iGlarLixi significantly increased possibilities of simple intensification of type 2 diabetes therapy in patients inadequately compensated on basal insulin with/without OAD.

**Key words :** efficacy – fixed-ratio combination – glargine 100 U/ml – lixisenatide – safety

✉ doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD. | zbynek.schroner@gmail.com

Doručené do redakcie | Received 23. 9. 2019

Prijaté po recenzii | Accepted 28. 10. 2019

### Úvod

Kombinácia GLP1-receptorových agonistov (GLP1 RA) s bazálnym inzulínom má aditívny účinok na zníženie glykemických parametrov (bazálny inzulín ovplyvňuje hlavne glykémie nalačno a GLP1 RA postprandiálne glykémie) pri nižšej dávke inzulínu bez zvýšeného rizika hypoglykémie. Minimalizovaný je tiež vzostup

hmotnosti pri tejto kombinácii. Táto kombinácia je odporúčaná aj v najnovšej konsenzuálnej správe EASD/ADA z roku 2018 [1,2]. Už niekoľko rokov môžeme používať na Slovensku fixnú kombináciu inzulínu degludek s liraglutidom a od júla 2019 aj fixnú kombináciu inzulínu glargín 100 U/ml s lixisenatidom (iGlarLixi).

## Klinické štúdie s fixnou kombináciou inzulínu glargín 100 U/ml s GLP1 RA lixisenatidom

Program klinických štúdií s fixnou kombináciou inzulínu glargín 100 U/ml s lixisenatidom (iGlarLixi) prebehol pod názvom Lixi-Lan. Tento program podrobne hodnotil účinnosť a bezpečnosť liečby pomocou tejto fixnej kombinácie u diabetikov 2. typu nedostatočne kompenzovaných perorálnymi antidiabetikami (PAD) a tiež inzulínom.

Dizajn štúdie štúdie Lixi Lan-L sa najviac približuje klinickej situácii použitia tejto fixnej kombinácie v bežnej praxi na Slovensku. Táto 30-týždňová štúdia porovnávala účinnosť a bezpečnosť iGlarLixi oproti samotnému glargínu 100 U/ml. Randomizovaných bolo 736 diabetikov 2. typu nedostatočne kompenzovaných bazálnym inzulínom  $\pm$  1–2 PAD. Priemerná východisková hodnota HbA<sub>1c</sub> bola 8,5 % DCCT, resp. trvanie diabetes mellitus 2. typu (DM2T) 12 rokov v oboch skupinách. V 30. týždni podávanie iGlarLixi viedlo k poklesu HbA<sub>1c</sub> o 1,1 %, DCCT, samotný glargín 100 U/ml o 0,6 % DCCT. V skupine s iGlarLixi 55 % pacientov dosiahlo HbA<sub>1c</sub> < 7 % DCCT vs 30 % v skupine s inzulínom glargín. Liečba iGlarLixi bola v tejto štúdii asociovaná s nižším výskytom gastrointestinálnych (GIT) vedľajších účinkov v porovnaní s liečbou samotným glargínom. Pri liečbe iGlarLixi došlo k miernemu poklesu telesnej hmotnosti, v glargínovej skupine k jej miernemu nárastu (-0,7 kg, resp. +0,7 kg). Incidencia dokumentovaných symptomatických hypoglykémii bola porovnateľná [3].

Subanalýza tejto štúdie zistila, že najväčší pokles HbA<sub>1c</sub> a telesnej hmotnosti bol u pacientov s najdlhším trvaním DM2T [4]. Do inej subanalýzy tejto štúdie boli zahrnutí pacienti s HbA<sub>1c</sub> > 7 % DCCT a glykémiou nalačno < 7,8 mmol/l. iGlarLixi štatisticky signifikantne znížil počet pacientov s reziduálnou hyperglykémiou vs liečba samotným glargínom 100 U/ml. Rozdiel bol pozorovaný už od 8. týždňa do konca sledovania. Priaznivý bol aj vplyv na zlepšenie postprandiálnej glykémie (PPG) a na telesnú hmotnosť v skupine s iGlarLixi [5].

Meier et al v analýze využívajúcej Propensity Score Matching porovnávali účinnosť a bezpečnosť liečby pomocou iGlarLixi s režimom bazal/bólus u pacientov nedostatočne kompenzovaných bazálnym inzulínom [6]. Liečba iGlarLixi viedla o 0,28 % väčšiemu poklesu HbA<sub>1c</sub> než režim bazal/bólus. Pri liečbe iGlarLixi došlo k zníženiu telesnej hmotnosti, v skupine s režimom bazal/bólus k jej zvýšeniu (rozdiel medzi skupinami bol 1,32 kg; 95% CI 0,72–1,91;  $p < 0,0001$ ). Výskyt hypoglykemických príhod bol významne nižší pri liečbe iGlarLixi vs režim bazal/bólus [6].

V sieťovej metaanalýze Sayre et al s využitím databáz bola porovnávaná intenzifikácia liečby pomocou iGlar-

Lixi vs režim bazal/bólus, resp. režim pomocou premixovaných inzulínov [7]. Porovnateľné bolo percento pacientov, ktorí dosiahli HbA<sub>1c</sub> < 7 % medzi všetkými tromi skupinami. Relatívny priemerný rozdiel v telesnej hmotnosti bol pre režim bazal/bólus 2,1 kg, pre režim premixovaných inzulínov 2,5 kg vs liečba s iGlarLixi [7].

## Implikácie štúdií pre klinickú prax

Podľa európskej liekovej agentúry (EMA) je **fixná kombinácia inzulínu glargín 100 U/ml s lixisenatidom** (iGlarLixi, Suliqua®) indikovaná v kombinácii s metformínom na liečbu dospelých pacientov s DM2T s cieľom zlepšiť glykemickú kontrolu, ak sa to nedosiahlo metformínom samotným, alebo metformínom v kombinácii s iným perorálne podávaným liekom na zníženie hladiny glukózy, alebo s bazálnym inzulínom.

Podľa v súčasnosti platných indikačných obmedzení v Slovenskej republike hradená liečba sa môže indikovať u pacientov s nedostatočne kompenzovaným DM2T (HbA<sub>1c</sub> > 7 % DCCT), ktorí sú liečení akoukoľvek kombinovanou liečbou obsahujúcou bazálny inzulín. Ak po 6 mesiacoch liečby nedôjde k poklesu HbA<sub>1c</sub> aspoň o 0,5 % oproti východiskovej hodnote, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou.

Absolútnou kontraindikáciou podávania iGlarLixi je precitlivosť na tento preparát alebo na niektorú z pomocných látok tohto prípravku. iGlarLixi, nie je vhodný na liečbu diabetickej ketoacidózy ani DM1T. Nemá sa podávať intravenózne alebo intramuskulárne. Doteraz neboli robené klinické štúdie s iGlarLixi podávaným počas tehotenstva a laktácie, preto by v tomto období nemal byť použitý.

Najčastejším nežiaducim účinkom vo všetkých klinických randomizovaných štúdiách boli hypoglykémia a gastrointestinálne nežiaduce účinky, avšak tieto nežiaduce účinky sa vyskytovali menej často ako pri liečbe jednotlivými komponentami tohto prípravku. iGlarLixi sa podáva subkutánne (do brucha, deltového svalu alebo do stehna) 1-krát denne v priebehu jednej hodiny pred akýmkoľvek jedlom. Uprednostňuje sa prandiálna injekcia každý deň pred tým istým jedlom a zvolí sa tak, aby to pacientovi najviac vyhovovalo.

iGlarLixi je k dispozícii v dvoch perách poskytujúcich odlišné možnosti dávkovania. Žlté naplnené pero (10–40) SoloStar poskytuje dávkovanie od 10 do 40 jednotiek inzulínu glargín v kombinácii s 5–20 µg lixisenatidu. Zelené naplnené pero (30–60) SoloStar poskytuje dávkovanie od 30 do 60 jednotiek inzulínu glargín v kombinácii s 10–20 µg lixisenatidu. Začiatková dávka iGlarLixi sa určí na základe predchádzajúcej antidiabetickej liečby a tak, aby sa neprekročila odporúčaná úvodná dávka lixisenatidu 10 µg. Maximálna denná dávka je

60 IU inzulínu glargín a 20 µg lixisenatidu, čo zodpovedá 60 dávkovacím jednotkám. Ak bol pacient bez predchádzajúcej liečby bazálnym inzulínom, je odporúčaná úvodná dávka 10 IU, ak užíval bazálny inzulín v dávke 20–29 jednotiek, je úvodná dávka 20 IU, resp. > 30 jednotiek, tak je táto začiatková dávka 30 IU.

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávkovania. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GF < 30 ml/min), aj u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek sa používanie iGlarLixi neodporúča. U starších pacientov (viac ako 65 rokov) sa tento liek môže používať. Terapeutické skúsenosti s použitím iGlarLixi u pacientov vo veku > 75 rokov sú obmedzené. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa úprava dávky nevyžaduje. Môže tu však byť potrebné častejšie monitorovanie glukózy a ev. úprava dávky [8].

Titrovateľná fixná kombinácia glargín 100 IU/ml/lixisenatid je nepochybne dobrou možnosťou, ako pacientovi s DM2T **nedostatočne kompenzovaného bazálnym inzulínom s/bez PAD** intenzifikovať liečbu bez toho, že by sa zvyšoval počet aplikovaných injekcií, alebo výraznejšie stúpalo riziko hypoglykémie. To môže mať pozitívny význam z hľadiska dlhodobej kompliance k liečbe. Ďalšou výhodou je aj to, že táto fixná kombinácia znižuje aj možné nežiaduce účinky, ktoré sa objavujú pri aplikácii samostatných jednotlivých zložiek. Vďaka pomalšej titracii klesá v porovnaní s podávaním samotného lixisenatidu výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov. Prítomnosť lixisenatidu potlačuje vzostup hmotnosti, ktorý sa môže pozorovať pri podaní samotného glargínu 100 U/ml. Výhodou fixnej kombinácie lixisenatid/glargín 100 IU/ml môže byť aj možnosť použitia dvoch rôznych pomerov glargínu a lixisenatidu podľa predtým aplikovanej dávky inzulínu a vyššia celková dávka inzulínu pri použití peria s pomerom 1 : 3. Táto liečba odďaľuje nutnosť „klasickej“

intenzifikácie inzulínovej terapie pomocou prídania prandiálnych inzulínových bolusov. Táto liečba (intenzifikovaný inzulínový režim) je vzhľadom k vyššiemu riziku nežiaducich účinkov, aj nutnosti častejšieho self-monitoringu pre mnoho pacientov veľmi obmedzujúca a zaťažujúca.

## Literatúra

1. Adamíková A. Suliqua a její použití v širokém spektru pacientů s diabetes mellitus 2. typu. *Acta Medicinæ* 2019; 8(3): 104–106.
2. Davies MJ, Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2018; 61(12): 2461–2498. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>>.
3. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 inadequately controlled on basal insulin and metformin. The LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care* 2016; 39(11): 1972–1980. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-1495>>. Erratum in *Erratum. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. Diabetes Care* 2016; 39: 1972–1980. [*Diabetes Care* 2017].
4. Blonde L, Barard L, Saremi A et al. Impact of type 2 diabetes duration on response to iGlarLixi: a subanalysis of LixiLan-L. *EASD* 2018; P 787. *Diabetes* 2018; 67(Supplement 1). Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db18-1094-P>>.
5. Giorgino F, Retnakaran R, Vidal J. iGlarLixi effectively reduces residual hyperglycemia in patients with type 2 diabetes on basal insulin: a post hoc analysis from the Lixi-Lan study. *ADA* 2018; P 1095. *Diabetes* 2018; 67(Supplement 1). Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db18-1095-P>>.
6. Meier J, Anderson J, Wysham C et al. Propensity score matched patient-level comparison of iGlarLixi and basal/bolus regimen in patients with type 2 diabetes. *EASD* 2018; P 786. *Diabetes* 2018; 67(Supplement 1). Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db18-1094-P>>.
7. Sayre T, Shan R, Thomas J et al. Network meta-analysis of iGlarLixi, a fixed-ratio combination of GLP-1 RA and basal insulin versus insulin premix. *IDF* 2017; P-0354. Dostupné z WWW: <<https://diabetesnetwork.com/network-meta-analysis-of-iglarlix-i-a-fixed-ratio-combination-glp-1-ra-and-basal-insulin-versus-insulin-premix/>>.
8. Súhrn charakteristických vlastností lieku iGlar/lix (Suliqua®). Dostupné z WWW: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/suliqua-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/suliqua-epar-product-information_sk.pdf)>.