

Szent János Kórház, II. Belgyógyászat-Diabetológia, Budapest,<sup>1</sup> Miskolci Egyetem Egészségügyi Kar, Elméleti Egészségtudományi Tanszék, Miskolc<sup>2</sup>

# IGlarLixi – bázisinzulin és GLP-1-receptoragonista új fix kombinációja

Winkler Gábor dr.<sup>(1,2)</sup>

## Összefoglalás

Bázisinzulin és glukagonszerű peptid (GLP)-1-receptor-agonista (RA) kombinációja hatásmechanizmusuk részben szinergista, részben komplementer természetéből adódóan hatékonyabban javítja az anyagcserét, fix összetételű változataik kényelmesebbé teszik alkalmazásukat és növelik a terápiás adherenciát. A glargin és a lixisenatid fix összetételű készítménye (IGlarLixi) prandialis természetű GLP-1-RA komponense révén a beadását követő postprandialis vércukorszint erőteljes csökkentése mellett hatékonyan mérsékli a napszakos vércukorértékeket. Két – 2:1 (100/50 jelű toll), illetve 3:1 (100/33 jelű toll) – keverékarányú kiszerezésével lehetőséget biztosít kisebb, illetve nagyobb bázisinzulindózis azonos GLP-1-RA-adag mellett történő bejuttatására, elősegítve ezzel az éhomi vagy a postprandialis vércukorszint erőteljesebb mérséklését, ahol az szükséges. A közlemény az IGLarLixi főbb jellemzőinek áttekintése mellett ismerteti a készítmény klinikai bevezetését megelőző III. fázisú vizsgálatokat (LixiLan-O és -L), valamint ezek eddig közlésre került post hoc analíziseit. A vizsgálatok és post hoc analízisek a glukózanyagcsere hatékony javítása mellett megerősítik a készítmény testsúlyra gyakorolt előnyös hatását, alacsony hypoglykaemia-kockázatát és biztonságosságát.

■ **Kulcsszavak:** IGLarLixi, LixiLan-O vizsgálat, LixiLan-L vizsgálat, post hoc analízisek

## IGlarLixi – new fix combination of a basal insulin and a GLP-1 receptor agonist

**Summary:** The combination of a basal insulin and a glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonist (RA), due to partly synergistic, partly complementary nature of their mechanism of action efficiently improves the glucose metabolism, their fixed formulations make a more convenient application possible and increase therapeutic adherence. The prandial nature of the GLP-1 RA component of the new glargine-lixisenatide fixed combination (IGlarLixi) results beside of improving the day-long glycaemia a powerful reduction of the postprandial blood glucose following its administration. Two mixtures – glargine:lixisenatide ratio 2:1 (100/50 pen) and 3:1 respectively (100/33 pen) – are used to provide a lower or greater basal insulin dose at the same dose of GLP-1 RA, to lower more forcefully the fasting blood glucose level, where necessary. The article overviews the most important clinical characteristics of the new combination and details results of the two phase III clinical studies, the LixiLan-O and -L, as well as their post hoc analyses reported till to the present. The results and analyses confirm pronounced improvement of the glycaemic control, as well as a beneficial effect on weight and low hypoglycaemia risk and general safety of the new combination.

■ **Keywords:** IGLarLixi, LixiLan-O study, LixiLan-L study, post hoc analyses

DIABETOLOGIA HUNGARICA 26 (Nº1) 25–31. 2018. március

DOI: 10.24121/dh.2018.2

## Rövidítések

**AE:** adagolási egység; **CI:** megbízhatósági tartomány (confidence interval); **E:** egység; **GetGoal:** Glycemic cOntrol and sAfety evaLUation; **IGlar:** glargin inzulin; **IGlarLixi:** glargin–lixisenatid kombináció; **Lixi:** lixisenatid; **MET:** metformin; **ns.:** nem szignifikáns; **OAD:** orális antidiabeticum; **RA:** receptoragonista; **RR:** relatív kockázat (relative risk); **SMPG:** vércukor-önellenőrzés (self-monitored plasma glucose)

**A** bázisinzulinanalóg és GLP-1-RA kombináció terápiába állítása jelentős mértékben bővítette a T2DM vércukorcsökkentő kezelésének eszköztárát,<sup>1,2</sup> fix összetételű változataik megjelenése további variációs lehetőségeket is felvetett. Mára kikristályosodott, hogy e készítmények legelfogadottabb helye GLP-1-et is tartalmazó antidiabeticum-kombinációk felváltása – ha bázisinzulin bevezetése szükséges –, illetve a BOT „intenzifikálása” GLP-1-RA hozzáadásával. (Az IGLarLixi esetében az elsőként említett lehetőség még nem törzskönyvi indikáció, ez irányú vizsgálat folyamatban van.) A már forgalomban lévő készítmény (IDegLira) után törzskönyvezésre került egy újabb, bázisinzulinként glargint, GLP-1-RA komponensként lixisenatidot tartalmazó változat is (IGlarLixi), amely az európai forgalmazásban a Suliqua® nevet kapta. Munkánk az e készítménnyel jelenleg rendelkezésre álló tapasztalatokat tekinti át.

### A bázisinzulin–GLP-1-RA kombináció elméleti háttere

A két komponens egyidejű adása részben szinergista, részben komplementer módon erősíti egymás hatását, ami erőteljesebb anyagcsere-javulást – a HbA<sub>1c</sub>-szint csökkenését – eredményez, mint az összetevők külön-külön alkalmazása (1. táblázat).

Egy 26 randomizált-kontrollált, összesen 11 425 személy adatait tartalmazó, egyenként 12–52 hetes tanulmányt elemző metaanalízis azt találta, hogy e kombináció a bázis-bolus kezeléssel azonos glykaemiás kontrollt biztosít, a vércukoresések

előfordulása ugyanakkor lényegesen ritkább (RR: 1,14, 95%-os CI: 0,46–0,93).<sup>3</sup>

A jobb glykaemiás kontroll kisebb napi inzulin dózis mellett érhető el. Kedvezőbben alakul a testsúly is.<sup>4</sup> Ez utóbbiban szerepet játszhat az a kísérletes megfigyelés, miszerint a GLP-1 – így receptoragonistái – és az inzulin szinergista módon aktiválják az afferens vagus neuronokat, ami hozzájárul az étvágy és a táplálékfelvétel korai csökkenéséhez.<sup>5</sup>

Feltételezések szerint a centrális GLP-1-receptorok tartós aktiválása s ennek eredményeként az étvágy és a testsúly hosszabb tartamú csökkenése a vér-agy gáton átjutó GLP-1 hatásának következménye, a biokémiai reakcióutak kapcsolata azonban még nem minden tekintetben tisztázott.<sup>5</sup>

Egy vizsgálatban – VARIATION study – elemezték négy parenterális vércukorcsökkentő kezelés (BOT, bázisinzulin–GLP-1-RA kombináció, premix inzulin adása, bázis-bolus rendszer) glykaemiás variabilitásra gyakorolt hatását és az alkalmazásukat kísérő hypoglykaemia gyakoriságát.

A vizsgálatba három endokrinológiai központ legalább 3 hónapja rendezett anyagcsere-állapotú (HbA<sub>1c</sub> ≤7,5%), 18–80 éves, ≤45 kg/m<sup>2</sup> testtömegindexű T2DM-es beteget vontak be, akik az adott kezelést legalább 6 hónapja folytatták, bázisinzulin-szükségletük ≥10 E volt, s inzulinadagjuk ezen idő alatt legfeljebb ±10%-ban változott. Megengedett volt az adott kezelés mellett legfeljebb egy orális vércukorcsökkentő – metformin, sulfanylurea-típusú szer a glibenclamid kivételével, meglitinidszármazék, acarbose, dipeptidilpeptidáz-4-gátló – kiegészítő adása is. A négy csoportba egyenként 40, összesen 160 személyt vontak be, akiknél hatnapos CGMS-sel

**1. táblázat.** A bázisinzulin, a GLP-1-RA és kombinációjuk anyagcserét érintő főbb hatásai (Vedtofte után, módosítva)<sup>2</sup>

Hatás	Bázisinzulin	GLP-1-RA	Bázisinzulin–GLP-1-RA kombináció
β-sejt	Glukotoxicitás ↓	Inzulinválasztás ↑	Inzulinválasztás ↑
α-sejt	–	Glukagon release ↓	Pp. inzulinhatás ↑
Glykaemiára	Éhomi vércukor ↓	Éhomi vércukor ↓, pp. vércukor ↓	Éhomi vércukor ↓↓, pp. vércukor ↓
Gyomorürülésre	–	↓ / nem változik*	↓ / nem változik*
Testsúlyra	Nő	Csökken	Csökken
Hypoglykaemiára	Kockázat ↑	Kockázat ↓	Kockázat ↓

\* a hatóanyag típusától függően (prandialis vagy nem-prandialis hatás)

vizsgálták a glykaemiás variabilitást és a nem kívánt vércukoresések előfordulását. Azt találták, hogy a legkisebb variabilitás és hypoglykaemia-gyakoriság a bázisinzulin–GLP-1-RA csoportban fordult elő.<sup>6</sup>

Bázisinzulin-kezelés mellé adott lixisenatid glykaemiás variabilitást csökkentő természetét T2DM-es személyekben egy másik vizsgálat is megerősítette.<sup>7</sup>

### A glargin–lixisenatid (IGlarLixi) fix kombináció

Az U100 glargin és a lixisenatid fix keverékarányú készítménye 24 órás hatású bázisinzulin-analóg és naponta egyszer adagolandó prandialis hatású GLP-1-RA kombinációja.<sup>8,9</sup> Két változata közül az egyikben 2 E glarginra jut 1 µg lixisenatid (e változatban milliliterenként 100 E glargin és 50 µg lixisenatid található, a klinikai vizsgálatokban

„A” jelű beadótoll), a másikban 3 E glargin mellett található 1 µg lixisenatid (itt milliliterenként 100 E glarginra 33 µg lixisenatid jut, azaz az összetevők aránya 3:1, a klinikai vizsgálatokban „B” pen). Előbbivel napi 10–40 adagolási egység juttatható a szervezetbe (adagolási egységenként 1 E glargin és 0,50 µg lixisenatid), utóbbival 30–60 adagolási egység adható (adagolási egységenként 1 E glargin és 0,33 µg lixisenatid).

Az inzulinkezelést korábban nem kapó („inzulin-naív”) személyeken napi 10, korábban is bázisinzulint adagolóknak esetében napi 20 adagolási egységgel kell indítani. Nagyobb inzulinigény esetén a kezdő dózis 30 adagolási egység lehet. A lixisenatid alacsony kezdő adagban történő, majd – az éhomi vércukorra titrált bázisinzulinnal párhuzamosan – emelkedő dózisu bejuttatása lehetővé teszi a GLP-1-RA-k alkalmazását kísérő kezdeti emésztőszervi mellékhatások jelentős mérséklését.<sup>8,9</sup>

### 2. táblázat. A LixiLan-O és a LixiLan-L vizsgálat főbb jellemzői<sup>7,8,11</sup>

	LixiLan-O	LixiLan-L
Bevonáskor a betegek kezelése	MET (HbA <sub>1c</sub> : 7,5–10,0%) vagy MET + második OAD* (HbA <sub>1c</sub> : 7,0–9,0%)	Bázisinzulin (legalább 6 hónapja, 15–40 E/nap legalább 2 hónapja, ±20% dózisingadozáson belül) ± egy vagy két OAD* (MET ≥1500 mg nap vagy a tolerált legmagasabb dózis), FPG ≤11,1 mmol/l bázisinzulin ± MET, ≤10,0 mmol/l, bázisinzulin + egy vagy két OAD esetén
Kizáró ok	Hosszabb tartamú inzulinkezelés; GLP-1-RA terápia megszakítása intolerancia vagy biztonsági ok folytán; szérum amiláz/lipáz > a normális érték háromszorosánál; kalcitonin ≥20 pg/ml (5,9 pmol/l)	Más parenterális antidiabeticum használata; hypoglykaemia-érzés hiánya; metabolikus acidózis egy éven belül; GLP-1-RA terápia megszakítása intolerancia vagy biztonsági ok miatt; amiláz/lipáz/kalcitonin mint a másik vizsgálatnál
Run-in szakasz	4 hét	6 hét
Medikáció	Csak MET ≥2000 mg/nap vagy a tolerált legnagyobb dózis (de legalább 1500 mg/nap)	IGlar (feltitrálva) + MET
Kitűzött cél	HbA <sub>1c</sub> : 7,0–10,0%, FPG ≤13,9 mmol/l	HbA <sub>1c</sub> : 7,0–10,0%, FPG ≤7,8 mmol/l (IGlar: 20–50 E/nap)
Randomizáció	2:2:1 IGLarLixi / IGLar / Lixi	1:1 IGLarLixi / IGLar
Intervenció	10–60 AE IGLarLixi; 10–40 E IGLar; 10 µg/nap Lixi 2 hétig, majd 20 µg/nap a legnagyobb étkezés előtt	Ha az IGLar dózisa randomizációkor <30 E/nap, az IGLar Lixi kezdődózisa 20 AE volt (20 E: 10 µg összetételű tollal), >30 E/nap esetén 30 AE (a 30 E: 10 µg összetételű tollal); az IGLar adagja a randomizáció végén alkalmazott volt
Intervenciószakasz tartama	30 hét	30 hét
Titrlás	Heti 1×, cél-FPG: 4,4–5,6 mmol/l	Két héten át fix napi dózist adtak, majd heti 1× titrltak FPG 4,4–5,6 mmol/l elérésére
<b>Végpontok</b>		
Primer	HbA <sub>1c</sub> változása a 30. hétig	HbA <sub>1c</sub> változása a 30. hétig
Másodlagos	A 2 órás PPG változása a 0. és 30. heti tesztétkezés során; BMI; 7 pontos vércukor-önkontroll adatai (SMPG); hypoglykaemia és adverz események elemzése	A 2 órás PPG változása a 0. és 30. heti tesztétkezés során; BMI; 7 pontos SMPG adatai; hypoglykaemia és adverz események elemzése

\* sulfanylurea, meglitinid vegyület, nátrium-glukóz kotranszporter-2 gátló, dipeptidilpeptidáz-4-gátló

### IGlarLixivel folytatott vizsgálatok

Jól ismert, hogy az új fix összetételű készítményben szereplő összetevők közül a glargin a bázisinzulin-analógok „arany standardja”,<sup>10</sup> míg a prandialis GLP-1-RA természetű<sup>11</sup> lixisenatid hatékonyságát és biztonságosságát a GetGoal program igazolta.<sup>12</sup> A kombináció klinikai eredményességét két nagy vizsgálatban, korábban csak orális antidiabetikus kezelésben részesülőknél (LixiLan-O), illetve bázisinzulint is kapóknál (LixiLan-L) tanulmányozták.<sup>8,9</sup> A klinikai vizsgálatokat azután számos post hoc analízisnek is alávetették.<sup>13,14</sup>

A két alapvizsgálat felépítése – III. fázisú, nyílt, párhuzamos csoportos, randomizált, multicentrikus, multinacionális tanulmány, bevezető (run-in) fázis + 30 hetes követés – lényegében azonos volt. Bevonásra olyan  $\geq 18$  éves személyek kerültek, akik 2-es típusú diabetezese legalább 1 éve ismert volt. A két vizsgálat főbb jellemzőit a 2. táblázatban foglaljuk össze. A kombináció (IGlarLixi) és a glargin (IGlar) hetenkénti titrálása mindkét vizsgálatban azonos módon történt. Ha az éhomi vércukor  $>5,6$  és  $\leq 7,8$  mmol/l volt, a napi dózist 2 E-vel kellett növelni. Éhomi vércukor  $>7,8$  mmol/l esetében az emelés mértéke +4 E volt. Ha az érték 4,4–5,6 mmol/l közötti volt, az adag változatlan maradt, míg  $<4,4$  mmol/l esetén 2 E-vel csökkentendő volt. (Az adagot az IGLarLixi esetében adagolási egységként kell érteni.)

### A LixiLan-O vizsgálat

23 ország 240 központjában összesen 1170 személyt vontak be a vizsgálatba. Közülük 469 került az IGLarLixi, 467 az IGLar, 234 a Lixi csoportba. Az átlagos diabetestartam kb. 9 év, a bevonatok átlagos életkora 58 év volt. A kiindulási, egységesen 8,1%-os  $HbA_{1c}$ -érték a 30. héten az IGLarLixi csoportban 6,5, az IGLar ágon 6,8, a Lixi karon 7,3% volt. Az átlagos  $HbA_{1c}$ -változás  $-1,63$ ,  $-1,34$ , illetve  $-0,85\%$  volt.

Az éhomi vércukor az IGLarLixi és az IGLar csoportban azonos mértékben csökkent ( $-3,5$ , illetve  $-3,3$  mmol/l), a változás a Lixi kapók között szignifikáns mértékű volt ( $1,5$  mmol/l). A tesztétkezt követő 2 órás vércukorszint – az alapvizsgálat során tapasztalt emelkedéshez képest – kifejezetten csökkent az IGLarLixi ( $-5,7$  mmol/l) és a Lixi

csoportban ( $-4,6$  mmol/l), míg az IGLar ágétől elmaradt ( $-3,3$  mmol/l). Hasonlóan alakult a 7 pontos vércukor-önellenőrzés adatsora is.

Az IGLarLixi csoportban a résztvevők szignifikánsan nagyobb hányada érte el a 30. héten a  $<7,0\%$   $HbA_{1c}$ -értéket, mint a másik két csoportban (74, vs. 59, illetve 33%,  $p<0,001$ ). Hasonló volt az arány, ha a kezelési célértéket  $HbA_{1c} <6,5\%$  határozták meg (55,8, vs. 39,5, illetve 19,3,  $p<0,001$ ). A testsúly az IGLarLixi ( $-0,3$  kg) és a Lixi csoportban csökkent ( $-2,3$  kg), a IGLar csoportban nőtt ( $+1,1$  kg).

A bázisinzulin 30. héten rögzített napi dózisa az IGLarLixi ( $39,8 \pm 14,9$  E) és az IGLar csoportban ( $40,3 \pm 14,9$  E) érdemben nem különbözött egymástól. Ez a vizsgálat tervezéséből adódott, hiszen a titrálást mindkét csoportban az éhomi vércukorszint alapján kellett végezni. A napi inzulinadag a betegek túlnyomó többségénél 30–60 E volt (a betegek 71%-a az IGLarLixi, 70%-a az IGLar csoportban). A dokumentált szimptomás hypoglykaemia gyakorisága a két, inzulint is kapó csoportban azonos (26, illetve 24%), a Lixi csoportban alacsonyabb (6%) volt. A betegre számított esetgyakoriság a két csoportban összevethetőnek bizonyult (1,4, illetve 1,2 vs. 0,3 a Lixi csoportban). Gastrointestinalis mellékhatások a lixisenatidot kapók között gyakoribbak voltak, az IGLarLixi ágon azonban kevesebb volt a Lixi karon lévőkénél (hányás előfordulása 3,2 vs. 6,4%). Az egyéb mellékhatásokban a három ág tekintetében nem mutatkozott számottevő különbség.

Az eredmények közül kiemelendő az IGLar ágon más vizsgálatokban talátnál erőteljesebb  $HbA_{1c}$ -csökkenés, ami a gondos titrálásra vezethető vissza. A tanulmány ugyanakkor meggyőzően igazolta a kombináció erőteljes anyagcsere-javító hatását, testsúlyt előnyösen befolyásoló természetét, valamint a gastrointestinalis mellékhatásoknak a lixisenatid önmagában történő alkalmazásához képest ritkább és enyhébb gyakoriságát.<sup>8</sup>

### A LixiLan-L vizsgálat

E tanulmányba 18 ország 187 vizsgálóhelyének 1018 betegét vonták be, akik korábban bázisinzulint és legfeljebb két orális antidiabeticumot kaptak. Ez utóbbiak között metformin, sulfanylurea, dipeptidilpeptidáz-4-gátló és nátrium-glukóz



kontranszporter-2 gátló is szerepelhetett. Az alkalmas személyeknél, első lépésben, 4 hetes bevezető („run-in”) fázis során egységesítették a bázisinzulin-terápiát (mindenkit glarginra állítottak), s az orális szerek közül egyedül a metformint hagyták meg. Az adagokat úgy módosították, hogy a  $HbA_{1c}$ -érték 7,0–10%, az éhomi vércukor  $\leq 7,8$  mmol/l legyen. Az anyagcsere kedvező változása folytán 282 fő kiesett e bevezetési fázisban, a fennmaradó 736 személyt 1:1 arányban randomizálták. Az IGLarLixi ágra 367, az IGLar ágra 369 beteg került. Átlagos életkoruk 60 év, a diabetes ismert átlagos tartama kb. 12 év volt. A bázisinzulin-kezelést átlagosan 3 éve folytatták, 64,4%-uk glargint, 21,5%-uk NPH, 14,1%-uk detemir inzult kapott. A két csoport főbb demográfiai és anyagcsere-jellemzői egyeztek.

A bevezető (run-in) szakasz során a kiindulási, átlagosan 8,5%-os  $HbA_{1c}$ -érték – az alkalmazott bázisinzulin-optimalizációnak köszönhetően – 8,1%-ra csökkent, ez a 30. hétre az IGLarLixi csoportban  $6,9 \pm 0,9$  ( $p < 0,001$ ), az IGLar ágon  $7,5 \pm 0,9$ -ra mérséklődött (ns). A  $< 7,0$ %-os  $HbA_{1c}$ -értéket a résztvevők 54,9, illetve 29,6%-a érte el ( $p < 0,0001$ ), ha ugyanezt megvizsgálták  $< 6,5$ %-os célértékre vonatkoztatva is, akkor az arány 33,9, illetve 14,2% volt ( $p < 0,0001$ ). Az éhomi vércukorszint a két csoportban érdemben nem különbözött ( $7,3 \pm 1,9$ , illetve  $7,3 \pm 2,1$  mmol/l), ami a titrálási algoritmussal jól magyarázható. A tesztétkezés 2 órás értéke ( $-4,7 \pm 0,3$  vs.  $-1,4 \pm 0,3$  mmol/l), valamint a 2 órás vércukorszint-emelkedés nagysága ( $-3,9 \pm 0,3$ , illetve  $-0,5 \pm 0,3$  mmol/l) az IGLarLixi csoportban csökkent nagyobb mértékben ( $p < 0,0001$ ). Hasonló változás volt megfigyelhető a 7 pontos vércukor-önellenőrzés átlagos értékében is ( $-1,5 \pm 0,1$  vs.  $-0,6 \pm 0,1$  mmol/l,  $p < 0,0001$ ).

A testsúly az IGLarLixi csoportban  $0,7 \pm 0,2$  kg-mal csökkent, a másik ágon  $0,7 \pm 0,2$  kg-mal nőtt, ami a két ág között 1,4 kg különbséget eredményezett ( $p < 0,0001$ ). A szimptomás hypoglykaemia gyakorisága a két csoport tekintetében érdemben nem különbözött (40,0, illetve 42,5%). Mindkét csoportban alacsony volt a legalább egy súlyos hypoglykaemiás epizódot rögzítő betegek száma: az IGLarLixi csoportban 4 beteg öt eseményét rögzítették (1,1%), míg a másik ágon mindössze egy személynél fordult elő egy esetben (0,3%).

Elemeztek kompozit végpontokat is. A  $< 7,0$ %  $HbA_{1c}$ -értéket súlygyarapodás nélkül elérők aránya az IGLarLixi csoportban 34,0% volt, míg az IGLar

ágon csak 13,0%-ban fordult elő ( $p < 0,0001$ ). Egy másik hasonló összevetésben a  $< 7,0$ %  $HbA_{1c}$ -értéket dokumentált szimptomás hypoglykaemia nélkül elérők arányát 32,0, illetve 19,0%-nak találták.

A vizsgálatba vontak mindkét ágon jól tolerálták a kezelést, a mellékhatások többségükben enyhék voltak és csak néhány beteg esetében eredményezték a kezelés megszakítását (1,1%). Az IGLarLixi ágon a nausea, az IGLar ágon a nasopharyngitis fordult gyakrabban elő. Halálhoz vezető súlyos mellékhatás 3 esetben fordult elő: 1 esetben pneumonia eredményeként az IGLarLixi ágon, 2 betegnél epehólyagrák, illetve keringési elégtelenség következtében az IGLar karon. A szérumszintjének emelkedését két glargint kapó betegnél figyelték meg, az IGLarLixi ágon nem fordult elő.

A vizsgálat igazolta, hogy a kombinációs készítmény hatékonyan javítja az anyagcserét, előnyösen befolyásolja a testsúly alakulását és nem jár nem kívánt vércukoresések gyakoribbá válásával. Az alkalmazott titrálási algoritmus, a bázisinzulin és a GLP-1-RA dózisának fokozatos emelése ugyanakkor mérsékli a GLP-1-RA-k önmagukban való alkalmazását kísérő gastrointestinalis mellékhatások intenzitását és gyakoriságát.<sup>9</sup>

Ki kell emelni, hogy az IGLarLixi úgy is jelentős anyagcsere-javulást eredményezett, hogy a  $HbA_{1c}$  átlagos értéke már a készítmény bevezetése előtt, a hathetes run-in szakaszban értékelhető módon csökkent, továbbá hogy a betegek egy része a vizsgálatba vonást megelőzően erőteljes inzulinszekréciós hatással rendelkező, sulfanylurea-típusú szert is kapott, amelynek a run-in szakaszban történő elhagyása ronthatta az anyagcsere állapotát!

### Post hoc analízisek

Ahogy az azt jelentős vizsgálatok esetében már megszokhattuk, a LixiLan tanulmányok esetében is több post hoc elemzés látott napvilágot.

A LixiLan-O vizsgálat kapcsán azt elemezték, vajon a kiindulási paraméterek (átlagos  $HbA_{1c}$ -érték –  $< 8,0$ %, illetve  $\geq 8,0$ % [ $< 64,0$ , illetve  $\geq 64,0$  mmol/mol] –; a T2DM ismert tartama –  $< 7$  év, illetve  $\geq 7$  év – és a tápláltsági állapot – BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>, illetve  $\geq 30,0$  kg/m<sup>2</sup>) befolyásolták-e az eredmények 30. heti alakulását. Azt találták, hogy

az IGLarLixi mind az önmagában alkalmazott glarginhoz, mint a lixisenatidhoz képest superiorinak, azaz kedvezőbbnek bizonyult a  $HbA_{1c}$ -csökkenést illetően ( $p < 0,001$ ) és a kezelést kapók nagyobb hányada érte el a  $< 7,0\%$   $HbA_{1c}$ -értéket ( $p < 0,001$ ). A bevonáskor  $\geq 8,0\%$   $HbA_{1c}$ -értékkel rendelkezők körében is nagyobb  $HbA_{1c}$ -csökkenés volt igazolható az IGLarLixit kapók körében ( $-1,9 \pm 0,9\%$ ), mint a Lixi ágban ( $-1,1 \pm 0,8$ ), illetve a glargint kapók esetében ( $-1,6 \pm 0,08\%$ ). A kombinált készítmény a glarginnal közel azonos mértékben csökkentette az éhomi vércukorszintet, míg ez a csak lixisenatidot kapók között szerényebb mértékű volt ( $p < 0,0001$  mindkét másik csoporthoz képest). A tesztétkezés során mért 2 órás postprandialis (pp) vércukorszint szignifikánsan alacsonyabbnak mutatkozott az IGLarLixit kapók körében –  $p < 0,0001$  mindkét csoportéhoz képest –, a csökkenés a kiinduláskor  $\geq 8,0\%$ -os  $HbA_{1c}$ -értékkel rendelkezők esetében is meghaladta a csak lixisenatidot kapókét ( $-6,9 \pm 4,5$  vs.  $-5,1 \pm 4,3$  mmol/l,  $p < 0,0001$ ). A kombinált készítmény kifejezetten csökkentette a glargin mellett fellépett súlygyarapodás mértékét ( $p < 0,0001$  mindkét alcsoport vonatkozásában), míg a csak lixisenatidot kapók körében kifejezett súlycsökkenés volt igazolható ( $p < 0,0001$ ). A kombinált készítményt, illetve a csak glargint kapók körében nem volt különbség a szimptomás hypoglykaemiák számában, a kiinduláskor  $\geq 8,0\%$   $HbA_{1c}$ -értékkel rendelkezők között azonban valamivel magasabb hypoglykaemia-gyakoriságot észleltek az IGLarLixi csoportban a  $< 8,0\%$ -os értékkel rendelkezőkéhez képest. Az eltérést az e csoportban alkalmazott nagyobb glargindózis ( $p < 0,05$ ) magyarázhatja. Összességében tehát az alcsoportelemzés azt bizonyította, hogy a bevonási mutatók érdemben nem befolyásolták az eredményeket.<sup>13</sup>

Hasonló elemzésre – ismét csak a bevonási  $HbA_{1c}$  ( $< 8,0\%$ , illetve  $\geq 8,0\%$  [ $< 64,0$ , illetve  $\geq 64,0$  mmol/mol]), a T2DM ismert tartama ( $< 10$  év, illetve  $\geq 10$  év), valamint a BMI ( $< 30,0$  kg/m<sup>2</sup>, illetve  $\geq 30,0$  kg/m<sup>2</sup>) alapján képezett alcsoportokban – a LixiLan-L vizsgálat esetében is sor került. Tanulmányozták a kiindulási értékek esetleges hatását a két ág, a kombinált készítményt, illetve a csak glargint kapók átlagos anyagcsere-javulására, a  $< 7,0\%$   $HbA_{1c}$ -értéket elérők kezelésenkénti arányára, valamint a súlyleadás mértékére.

Elemzték továbbá a szimptomás hypoglykaemiák (vércukor  $< 3,9$  mmol/l) alakulását is. Azt találták, hogy egyik vizsgált kiindulási érték sem befolyásolta az eredmények alakulását, sem a szimptomás vércukoresések gyakoriságát, az alcsoportelemzések nem változtattak a tanulmány egészének megállapításain.<sup>14</sup>

Egy munkacsoport a  $\geq 65$  év feletti betegekben elemezte az IGLarLixi glarginhoz, illetve önmagában alkalmazott lixisenatidhoz viszonyított hatékonyságát és biztonságosságát a két vizsgálat együttes értékelése alapján. Értékeltek a változókat külön-külön és kompozit végpontként is – a  $HbA_{1c}$  és a pp vércukor csökkenése hypoglykaemia és súlygyarapodás nélkül –, s azt találták, hogy az IGLarLixi mindkét vizsgálatban kedvezőbbnek bizonyult a glarginhoz képest mind az egyes változók, mind az összetett végpont tekintetében e korcsoportban is. A gastrointestinalis mellékhatások gyakoribbak voltak a kombinált készítményt kapók körében a csak glargint kapókéhoz képest, de előfordulásuk kisebb volt a lixisenatid-kezelésben részesülőknél. A vizsgált mutatók alakulása az IGLarLixit kapó  $\geq 65$  éves betegek között azonosnak bizonyult a teljes vizsgált csoportban találttal, a súlyleadás azonban valamivel kisebb volt ( $p = 0,007$  a LixiLan-L,  $p = 0,017$  a LixiLan-O vizsgálatban). E korcsoportban nem észlelték a hypoglykaemia incidenciájának növekedését, sem a nem kívánt események gyakoribbá válását.<sup>15</sup>

Összefoglalva megállapítható, hogy a LixiLan vizsgálatok és post hoc elemzéseik meggyőzően bizonyították az új fix kombináció glykaemia hatékonyságát, testsúlyt előnyösen befolyásoló természetét és biztonságosságát. Ismervén a bázisinzulin és GLP-1-RA-k szabad kombinációival folytatott kezelések alacsony perzisztenciáját,<sup>16</sup> a fix összetételű készítmény javíthatja a terápiás adherenciát és csökkentheti a kezeléssel kapcsolatos költségeket is.

## Irodalom

1. Carris NW, Taylor JR, Gums JG: Combining s GLP-1 receptor agonist and basal insulin: study evidence and practical considerations. *Drugs* 2014; 74(18): 2141-2152. doi:10.1007/s40265-014-0325-2
2. Vedtofte L, Knop FK, Vilsbøl T: Fixed combination of insulin and a glucagon-like peptide-1 analog for the treatment of type 2 diabetes, exemplified by insulin degludec and liraglutide. *Exp Rev Pharmacol* 2015; 8(3): 273-282. doi:10.1586/17512433.2015.1029455
3. Maiorino I, Chiodini P, Bellastella G, Capuana A, Esposito K, Giugliano D: Insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonist combination therapy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2015; 40(4): 614-624. doi:10.2337/dc16-1957
4. Balena R, Hensley IE, Miller S, Barnett AH: Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(6): 485-502. doi:10.1111/dom.12025
5. Iwasaki Y, Goswami C, Yada T: Glucagon-like peptide-1 and insulin synergistically activate vagal afferent neurons. *Neuropeptides* 2017; 8(1): 1-6. doi:10.138/S41467-017-00624-2
6. Bajaj HS, Venn K, Ye C, Patrick A, Kalra S, Khandwaia H, et al.: Lowest glucose variability and hypoglycemia are observed with the combination of a GLP-1 receptor agonist and basal insulin (VARIATION study). *Diabetes Care* 2016; 40(2): 194-200. doi:10.2337/dc16-1582
7. Umpierrez GE, O'Neal D, DiGenio A, Goldenberg R, Hernandez-Triana E, Park C-Y, et al.: Lixisenatide reduces glycaemic variability in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(9): 1317-1321. doi:10.1111/dom.12930
8. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, Hanefeld M, Serusclat P, Piatti PM, et al.: Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, vs. insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial. *Diabetes Care* 2016; 39(11): 2026-2035. (erratum in *Diabetes Care* 2017; 40 /6/: 809-809.) doi:10.2337/dc16-0917
9. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, González-Gálvez G, et al.: 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(9): 1579-1586. doi:10.2337/dc16-1495
10. Charbonnel PB: Basal insulin intensification in type 2 diabetes: a key role for GLP-1 receptor agonists. *Diabetes Metab* 2015; 41(6, Suppl. 1): 6S1-6S2. doi:10.1016/S1262-3636(16)30001-5
11. Miñambres I, Pérez A: Is there a justification for classifying GLP-1 receptor agonists as basal and prandial? *Diabetol Metab Syndr* 2017; 9(6): 1-9. doi:10.1186/s13098-017-0204-6
12. Bain SC: The clinical development program of lixisenatide: a once-daily glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Diabetes Ther* 2014; 5(2): 367-383. doi:10.1007/s13300-014-0073-z
13. Davies MJ, Leiter LA, Guerci B, Grunberger G, Ampudia-Blasco FJ, Yu C, et al.: Impact of baseline glycated haemoglobin, diabetes duration and body mass index in the LixiLan-O trial testing a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine/lixisenatide (IGlarLixi) vs. insulin glargine and lixisenatide monocomponents. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 1-7. doi:10.1111/dom.12980
14. Wysham C, Bonadonna RC, Aroda VR, Puig Domingo M, Kapitza C, et al.: Consistent findings in glycaemic control, body weight and hypoglycaemia with IGlarLixi (insulin glargine/lixisenatide titratable fixed-ratio combination) vs. insulin glargine across baseline HbA<sub>1c</sub>, BMI and diabetes duration categories in the LixiLan trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(10): 1408-1415. doi:10.1111/dom.12961
15. Handelsman Y, Chovanec C, Dex T, Giorgino F, Skolnik N, Souhami E, et al.: Efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination in elderly patients with T2D. (meeting abstract, ADA 2016, section Clinical Therapeutics/New Technology, insulins, poster No 2016, abstractbook p. 954) <https://ada.scientificposters.com/epsAbstractADA.cfm?id=49>
16. Lin J, Lingohr-Smith M, Fan T: Real-world medication persistence and outcomes associated with basal insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonist free-dose combination therapy in patients with type 2 diabetes in the US. *Clinicoecon Outcomes Res* 2017; 9: 19-29. doi:10.2147/CEOR.S117200

Közlésre érkezett: 2017. november 13.

Közlésre elfogadva: 2018. január 18.

## A szerző levelezési címe:

**Dr. Winkler Gábor**

Szent János Kórház, II. Belgyógyászat-Diabetológia  
1025 Budapest, Diós árok 1–3.

E-mail: gabor.winkler@janoskorhaz.hu