

# DIABETO-TÉKA:

## Diabetológiai témájú közlemények adattára (Diabetológiai vonatkozású nagy klinikai vizsgálatok eredményei)

### ELEMENT 2

Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study)

Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A, Ilag LL, Pollom RK, Zielonka JS, Huster WJ, Prince MJ

Diabetes Obes Metab 2015; 17: 734-741.

#### A vizsgálat háttere

Az Eli Lilly által fejlesztett biohasonló glargin-inzulin (LY2963016; Abasaglar®) – az európai regisztrációt követően – rövidesen eléri a hazai piacot is. (A megjelenés idején a készítmény már hazai forgalomban van – a szerkesztőbizottság.) A biohasonló inzulinkészítmények jellegzetességeiről, a biohasonló glargin-inzulin (LY2963016) fejlesztéséről lapunk előző számának DiabetoTéka rovatában, az ELEMENT 1 vizsgálat ismertetése kapcsán már beszámoltunk.

Az ELEMENT 1 elnevezésű, III. fázisú vizsgálatot 1-es típusú diabetesben szenvedők körében végezték a biohasonló glargin-inzulin (vs. erede-

ti glargin-inzulin [LY IGLar vs. IGLar]) hatékonyságának és biztonságosságának megítélése érdekében. Az ELEMENT 2 nevű, hasonló felépítésű, szintén III. fázisú klinikai vizsgálatot orális anti-diabeticummal kezelt 2-es típusú cukorbetegek körében hasonló céllal végezték.

#### Vizsgálati cél

A vizsgálat a LY IGLar hatékonyságát és biztonságosságát tesztelte az IGLar-ral szemben, 2-es típusú diabetesben szenvedő, legalább két orális anti-diabeticumot szedő, korábban glarginnal is kezelt, vagy inzulint még nem kapó cukorbetegek körében.

### A vizsgált betegcsoport

A vizsgálatban 18 év feletti, 2-es típusú diabetesben szenvedő olyan betegek vehettek részt, akiket legalább két, stabil dózisú orális antidiabeticummal ( $\pm$ glargin) kezeltek a beválasztás előtt legalább 12 hétig. A HbA<sub>1c</sub>-érték  $\leq 11,0\%$  volt, ha glargint is használtak a betegek, 7,0–11,0% között pedig akkor, ha glargint nem kaptak korábban. A BMI  $\leq 45,0$  kg/m<sup>2</sup> lehetett. A kizárási kritériumok az alábbiak voltak: más inzulin használata, biohasonló glargin-inzulin használata, bázis-bolus rendszerű inzulinkezelés, prandialis inzulin előre becsült alkalmazási szükségessége, inzulindózis  $\geq 1,5$  E/kg, illetve  $>1$  súlyos hypoglykaemia 6 hónapon belül.

A vizsgálatban 756 beteg vett részt, 376 beteg került a LY IGLar ágra, 380 pedig az IGLar ágra. A két vizsgálati ágon szereplő betegek fontosabb klinikai és laboratóriumi adatai érdemben nem tértek el egymástól (életkor: 59 és 59 év, férfiak aránya 48% és 52%, BMI 32 és 32 kg/m<sup>2</sup>, diabetes-tartam 12 és 11 év, kiindulási HbA<sub>1c</sub>-érték 8,34% és 8,31%, szulfanilureát kapók aránya 84% és 83%, korábban inzulint nem kapók aránya 59% és 62% – valamennyi átlagérték). A kettős kombinációjú orális kezelés között a leggyakoribb (62,4%) a metformin + szulfanilurea használata volt, met-

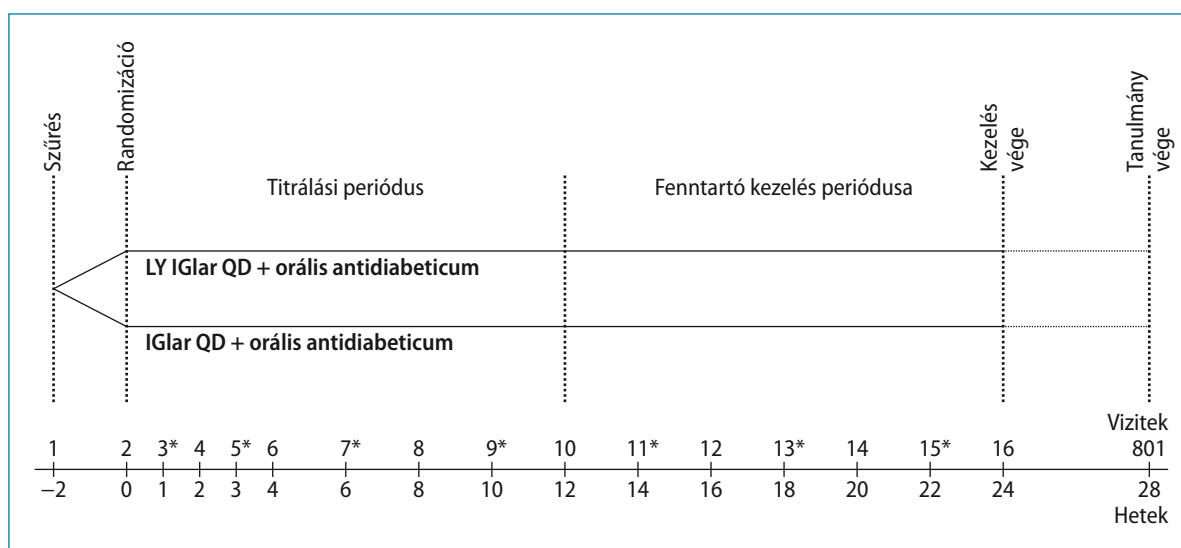
formin + DPP-4-gátló kombinációs kezelésben a betegek 10,1%-a részesült.

### A vizsgálat módja

A véletlen besorolás elvét követő, multinacionális, multicentrikus, kétkarú, kettős vak tanulmányt 11 országban végezték, több hazai centrum is szerepelt a vizsgálohelyek között. A vizsgálati készítményt a betegek 24 hétig kapták, de további, 4 hétre terjedő megfigyelést is megvalósítottak (1. ábra). A 24 hetes követést a beválasztott betegek 88%-a teljesítette.

A LY IGLar és az IGLar kezdő dózisa 10 E volt akkor, ha a beteg korábban nem kapott glargint. Ha a beteg korábban glargin-kezelésben részesült, akkor az induló inzulindózis megfelelt a beválasztás előtt alkalmazott glargin dózisének. A vizsgálati készítmények dózistitralást, napi 1 E emeléssel addig, amíg a célul kitűzött éhomi vércukorértéket ( $\leq 5,6$  mmol/l) el nem érték. Arra törekedtek, hogy a dózistitralást az első 12 hétben megvalósítsák, ezt követően csak biztonságossági okok alapján (hypo- vagy hyperglykaemia) lehetett dózist változtatni.

A laboratóriumi adatokat centralizáltan határozták meg. A klinikai vizitek előtt 7 pontos vér-



### 1. ábra. A vizsgálat elrendezése

LY IGLar: biohasonló glargin-inzulin; IGLar: originális glargin-inzulin; QD: naponta egyszer; \* telefonvizit

cukor-önellenőrzésre került sor (2 héten belül 3 alkalommal).

A vizsgálatnak a hatásági előírásnak megfelelően a LY IGlár non-inferioritását kellett igazolnia (nem rosszabb, mint az IGlár), a tanulmányt ennek megfelelően tervezték.

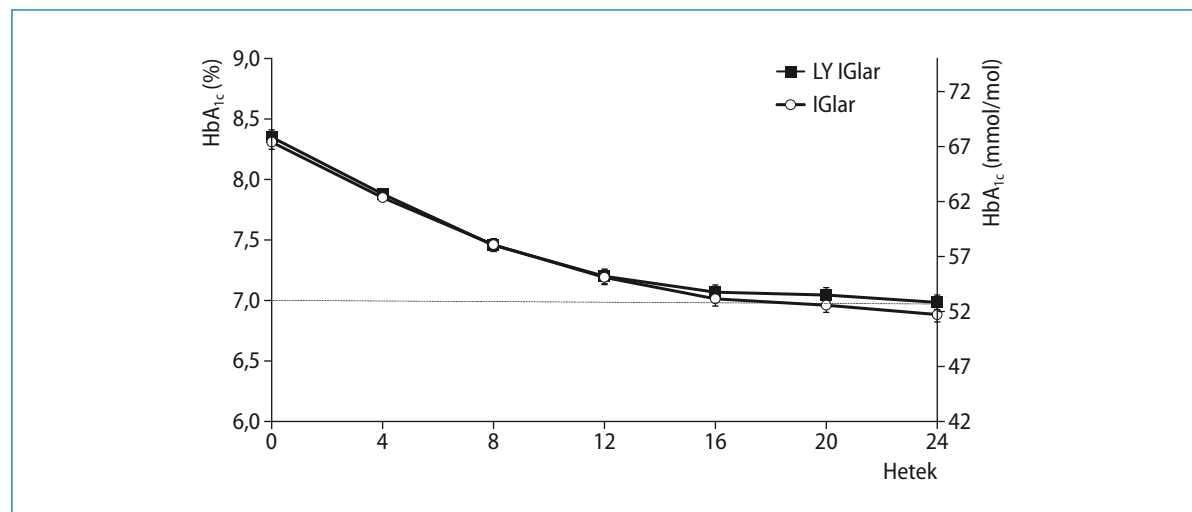
## Eredmények

A HbA<sub>1c</sub>-érték mindkét ágon szignifikánsan ( $p < 0,001$ ) csökkent a kiindulási helyzethez viszonyítva. A két ág között a HbA<sub>1c</sub>-értéket tekintve nem mutatkozott érdemi különbség. A LY IGlár

**1. táblázat.** A fontosabb klinikai és laboratóriumi értékek alakulása (LY IGlár: biohasonló glargin-inzulin; IGlár: originális glargin-inzulin)

		24. hétnél	
		LY IGlár (n=376)	IGlár (n=380)
HbA <sub>1c</sub> (%)	záráskor változás különbség (95%-os CI)	7,04±0,06 -1,29±0,06 0,052 (-0,070; 0,175)	6,99±0,06 -1,34±0,06
HbA <sub>1c</sub> -célértéket elérők aránya (%)	<7,0% <6,5%	49% 27%	53% 30%
Éhomi vércukor változása (mmol/l) (vércukor-önellenőrzéssel mérve)		-2,64±0,17	-2,58±0,17
Inzulindózis (E/kg/nap)		0,50±0,03	0,48±0,03
Testsúlyváltozás (kg)		1,8±0,3	2,0±0,3
Hypoglykaemia-gyakoriság (esemény/beteg/év; átlag±SD)		összes éjszakai súlyos 21,3±24,4 7,6±11,8 0,04±0,66	22,3±28,2 8,1±14,6 0,01±0,16
Betegek aránya (%), akiknél inzulinellenes antitestet lehetett kimutatni		15	11
Inzulinkötő antitest aránya (%) (medián érték)		1,07	0,65

Átlag±SE, az ettől eltérő adat külön feltüntetve szerepel  
 $p > 0,05$  minden összehasonlításnál  
 CI: megbízhatósági tartomány



**2. ábra.** A biohasonló glargin-inzulin (LY IGlár) és az originális glargin-inzulin (IGlár) glykaemiás hatékonysága (átlag±SE)

non-inferioritásának kritériuma teljesült, a LY IGLar és az IGLar azonos hatékonysággal rendelkezett a 24. hétnél (2. ábra). A 24. hétnél a HbA<sub>1c</sub> <7,0%, illetve a HbA<sub>1c</sub> <6,5% betegek aránya értékelhetően nem különbözött a két vizsgálati ágon. Az éhomi vércukor vércukor-önellenőrzéssel mért csökkenése azonos mértékű volt a két csoportban (1. táblázat).

A két csoport között nem volt értékelhető különbség a 24. hétnél az alábbi paramétereket tekintve (1. táblázat):

- inzulin dózis,
- testsúlynövekedés (kb. 2 kg),
- a hypoglykaemia-események gyakorisága,
- inzulin-antitestek kimutathatósága,
- inzulinkötő antitestek aránya.

A hatékonysági kimeneteli végpontok alakulását külön is analizálták annak megfelelően, hogy a betegek a beválasztás előtt részesültek-e inzulinkezelésben vagy sem. Nem volt érdemi különbség kimutatható az ilyen formán elvégzett alcsoport-elemzés során a LY IGLar és IGLar csoport között.

A nem kívánatos mellékhatásokat tekintve a két csoport között nem mutatkozott értékelhető különbség. Lokális reakciók (fájdalom, pruritus, bőrpír az inzulinbeadás helyén) kis arányban (LY IGLar: 4%, IGLar 3%) fordultak elő, statisztikai különbség a két csoport között nem volt.

### A referáló megjegyzése

Az ELEMENT 2 vizsgálat igazolta, hogy a Lilly által fejlesztett biohasonló glargin-inzulin azonos klinikai hatékonysággal és biztonságossággal alkalmazható orális antidiabeticummal kezelt 2-es típusú cukorbetegség körében, mint az originális glargin-inzulin. Az adatok kiegészítik az 1-es típusú cukorbetegség körében végzett, hasonló felépítésű, 52 hetes összehasonlító jellegű ELEMENT 1 vizsgálat eredményeit (amelyek 1-es típusú diabetes esetében igazolták, hogy a két vizsgált készítmény között nincs érdemi különbség a hatékonyság és a biztonságosság terén).

Két kisebb jelentőségű körülményt érdemes megemlíteni. Az egyik az, hogy a vizsgálat kettős vak jellegű volt, ami előny, mert növeli az

adatok megbízhatóságát. A másik a viszonylag szerényebb tartamú követési idő (24 hét), ami azonban III. fázisú vizsgálatoknál nem nehezményezhető, eléggé általánosan elfogadott és a gyógyszer-törzskönyvező hatóságokkal egyeztetett körülmény.

A jelek és a hírek arra utalnak, hogy a biohasonló glargin-inzulin (Abasaglar<sup>®</sup>) alkalmazásával a hazai diabetológusok is hamarosan saját tapasztalatokat szerezhetnek.

**Jermendy György dr.**

A közlemény megjelenését a Lilly Hungária Kft. támogatta. Az itt közölt információk a szerző véleményét tükrözik, ami eltérhet a Lilly Hungária Kft. álláspontjától. A megemlített készítmények használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

#### Csatlakozó irodalom

1. Blumer J, Edelman S: Biosimilar insulins are coming: the top 10 things you should know. *Postgrad Med* 2014; 126: 107-110.
2. Edelman S, Polonsky WH: Biosimilar insulins are coming: what they are, what you need to know. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 2217-2222.
3. DeVries JH, Gough SCL, Kiljanski J, Heinemann L: Biosimilar insulins: a European perspective. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 445-451.
4. Heinemann L, Home PD, Hompesch M: Biosimilar insulins: guidance for data interpretation by clinicians and users. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 911-918.
5. Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J, Ilag LL, Huster WJ, Zielonka JS, et al: Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus<sup>®</sup>) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 726-733.
6. Jermendy Gy, Kerpel-Fronius S: Biohasonló inzulinok a láthatáron. *Lege Artis Med* 2015; 25: 107-113.
7. Jermendy Gy: Biohasonló glargin-inzulin (LY2963016, Abasaglar<sup>®</sup>) – az elsőként regisztrált biohasonló inzulinanalóg-készítmény Európában. *Metabolizmus* 2015; 13: 276-281.