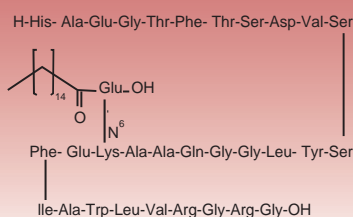


Evaluación FARMACOTERAPÉUTICA de la Región de Murcia - Número 21, Año 2011

LIRAGLUTIDA

Descripción del medicamento

Principio activo



Presentaciones

- Solución inyectable transparente, incolora e isotónica; pH= 8,15
1 pluma contiene 3ml de solución, pudiendo suministrar:

30 dosis de 0.6mg

15 dosis de 1.2mg

10 dosis de 1.8mg



Envases con 2 plumas precargadas.

Nombres comerciales (laboratorio)

Victoza®(Novo Nordisk Pharma)

Grupo terapéutico (ATC)

Otros hipoglucemiantes, excluyendo la insulina (A10BX07).

Indicación y escalón terapéutico

Liraglutida está indicada para el tratamiento de la DM2 en adultos, en combinación con los siguientes fármacos:

- Metformina o sulfonilurea en pacientes que no puedan controlar la glucemia con las dosis máximas tolerables de estos fármacos en monoterapia.
- Metformina y una sulfonilurea o metformina y una tiazolidindiona en pacientes que no puedan controlar la glucemia con la terapia doble.

Condiciones de dispensación

Con receta médica. Aportación reducida (Cícero).Visado de inspección. Incluido en el SNS.

Fecha de autorización

30 de Junio de 2009

Fecha de comercialización

15 de Julio de 2011

Valoración



NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO

No implica cambios sustanciales
en la terapéutica estándar.

Escala de Valoración

?	NO VALORABLE: Información insuficiente
X	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO
!	SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS
✓	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA
✓✓	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA

COSTE COMPARADO

Coste del tratamiento/día/año

Fármaco	Dosis diaria	Coste/Día €	Coste/Año €
Victoza	1,2 mg	3,14	1146
Victoza	1,8 mg	4,62	1686
Byetta	10 µg/12h	2,99	1091

- Insulina glargina: 748 euros/año
- Insulina NPH: 372 euros/año

RESUMEN

- Liraglutida es un nuevo análogo al GLP-1, autorizado para el tratamiento de la DM2, en adultos, en combinación con antidiabéticos orales.
- En los estudios realizados, todos ellos de corta duración y algunos con deficiencias de diseño, ha mostrado reducir la HbA1c (variable intermedia) en mayor medida que placebo, de forma similar a glimepirida y de forma ligeramente superior a exenatida (escasa significación clínica). Faltan estudios a largo plazo que incluyan criterios de morbi-mortalidad, evolución de la enfermedad y calidad de vida.
- El perfil de seguridad es similar a exenatida, con predominio de alteraciones gastrointestinales, no disponiendo de información sobre su seguridad a largo plazo. Se debe prestar especial atención al riesgo de producir alteraciones sobre el tiroides, a la aparición de pancreatitis, además de su inmunogenicidad y seguridad cardiovascular.
- Los datos no muestran superioridad sobre los medicamentos disponibles por lo que no representa un cambio en la terapéutica estándar.

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo-2 (DM2) es una enfermedad multisistémica, crónica y progresiva, caracterizada por aumento persistente de la glucemia cuya causa fisiopatológica es una combinación de resistencia a la acción de la insulina en tejidos periféricos y/o una inadecuada respuesta secretora del páncreas. Los pacientes muestran una disminución en grado variable en la funcionalidad de las células β del páncreas y un fallo en la supresión posprandial de glucagón.

Su impacto sanitario viene determinado por su alta prevalencia, presentando una tasa de mortalidad elevada, debido sobre todo a alteraciones cardiovasculares. Tan solo un 30-40% de los diabéticos en tratamiento consiguen el control metabólico. El principal marcador biológico que permite establecer una relación con la evolución de la enfermedad es la *hemoglobina glucosilada o hemoglobina A1C (HbA1c)*, que refleja la intensidad y duración de la hiperglucemia a lo largo del tiempo. En general, se recomiendan como objetivo unas cifras menores del 7% de HbA1c. No obstante, el objetivo debería estar basado en la evaluación individualizada del riesgo de complicaciones de la diabetes, comorbilidad, esperanza de vida y preferencias de los pacientes¹.

Recientemente se han desarrollado nuevas moléculas para el tratamiento de la DM2 que consiguen reproducir o potenciar el efecto de las hormonas incretinas intestinales. Estas hormonas entre las que se encuentran el GIP (polipéptido insulinotrópico gástrico) y el GLP-1 (péptido similar al glucagón-1) son participantes en la homeostasis de la glucemia, ya que son liberadas al torrente circulatorio tras la ingestión de una comida, regulando la secreción de insulina y glucagón de manera dependiente de la glucosa.

Dentro de este grupo de fármacos incretín-miméticos tenemos tanto los análogos del GLP-1 como los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4).

2. ACCIÓN FARMACOLÓGICA²

2.1. Indicaciones clínicas autorizadas en España.

Liraglutida (LI) está indicada para el tratamiento de la DM2 en adultos, en combinación con los siguientes fármacos:

- Metformina o sulfonilurea en pacientes que no puedan controlar la glucemia con las dosis máximas tolerables de estos fármacos en monoterapia.
- Metformina y una sulfonilurea o metformina y una tiazolidindiona en pacientes que no puedan controlar la glucemia con la terapia doble.

2.2 Posología y forma de administración.

LI se administra una vez al día mediante inyección subcutánea en el abdomen, muslo o parte superior del brazo, independientemente de las comidas y preferentemente a la misma hora cada día. La dosis inicial recomendada es de 0,6 mg/día. Tras al menos una semana se incrementará a 1,2 mg/día. En función de la respuesta clínica y dejando transcurrir al menos otra semana, es posible aumentar la dosis a 1,8 mg/día, no recomendándose dosis superiores. En terapia doble y triple no es necesario llevar a cabo un autocontrol glucémico con el fin de ajustar la dosis de LI, salvo cuando se combine con una sulfonilurea (habrá que disminuir la dosis de esta última para reducir el riesgo de hipoglucemia). No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años y en caso de insuficiencia renal leve.

2.3. Mecanismo de acción.

LI es un análogo de GLP-1 pero con mayor resistencia a su degradación por la enzima DPP-4, cuyo resultado es una semivida plasmática prolongada. Actúa como agonista sobre

los receptores GLP-1, incrementando la secreción de insulina por las células β y disminuyendo la secreción de glucagón en las células alfa del páncreas. Ambos procesos son glucosa-dependiente. Adicionalmente, LI retrasa el vaciado gástrico produciendo sensación de saciedad.

2.4. Farmacocinética.

La absorción de LI es lenta, alcanzando su concentración máxima a las 8-12 horas tras su administración. Su biodisponibilidad es de un 55% y se une a proteínas plasmáticas en más de un 98%.

3. EFICACIA

La eficacia y seguridad de LI se han estudiado a través de una serie de ensayos clínicos, frente a placebo y/o frente a comparadores activos (programa LEAD). Son estudios en fase III, aleatorizados, multicéntricos, con diseño de grupos paralelos, cinco de ellos a doble ciego y uno de diseño abierto, incluyendo 4.121 pacientes con DM2 (18-80 años, con IMC ≤ 40 ó 45 kg/m²), no controlados previamente con antidiabéticos orales (AO) en monoterapia o en combinación con uno o dos agentes orales. La duración fue de 26 semanas, excepto el LEAD-3 que duró 52 semanas.

El criterio primario de eficacia fue la variación de los niveles de HbA1c, principal marcador biológico del control glucémico en los pacientes diabéticos.

Entre las variables secundarias se incluyeron: cambios en el peso corporal, en la glucosa plasmática postprandial, en la glucemia en ayunas, el porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos de HbA1c plasmática preestablecidos, la presión arterial y la funcionalidad de las células β pancreáticas. Ninguno de los estudios incluye criterios de morbimortalidad como variable de eficacia.

Algunos estudios presentan ciertas deficiencias en el diseño (dosificación empleada en algunos comparadores, duración corta de la mayoría de ellos, diseños abiertos, escaso número de pacientes...) lo que podría haber influido en los resultados obtenidos.

Los estudios LEAD 1, 2, 3 y 4 evaluaron diferentes dosis de LI (0,6 - 1,2 y 1,8 mg/día) y los LEAD 5 y 6 sólo la dosis de 1,8 mg. En todos los estudios, excepto el LEAD 4 (terapia triple frente a terapia doble asociada a placebo), se realizó un primer análisis de no inferioridad de LI frente a los comparadores activos (margen preestablecido 0,4%) y, si ésta se demostraba, se valoraba la superioridad de LI frente a los mismos, realizando el análisis de los resultados por intención de tratar. En general los pacientes tratados con LI presentaron una reducción del peso corporal (2-3Kg), sobre todo al inicio del tratamiento, siendo mayor en aquellos con elevado IMC. En cuanto a las otras variables de eficacia secundarias estudiadas, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento, con la excepción de la variable relacionada con los niveles de HbA1c preestablecidos como objetivo de control de la glucemia (<7% o $\leq 6,5\%$) que, en términos generales, fue más favorable para LI. Liraglutida en monoterapia (*indicación no autorizada en España*): En el estudio LEAD-3³, la LI (1,2 y 1,8 mg/día) mostró ser más eficaz que glibeprida (8 mg/día), en la reducción de los niveles plasmáticos de HbA1c ($p < 0,0001$). Resaltar que la dosis de glibeprida fue superior a la utilizada en la práctica clínica y que la metformina se considera de elección en monoterapia (hubiera sido un comparador más adecuado). Liraglutida en terapia doble: El LEAD-1⁴ comparó LI (0,6 - 1,2 y 1,8 mg/día) vs rosiglitazona (4 mg/día), en combinación con glibeprida. Resultó que LI+glibeprida disminuyó significativamente la HbA1c (-0,4% - $p < 0,0001$) frente a

rosiglitazona + glimepirida. Resaltar que el comparador es un medicamento retirado del mercado por sus potenciales problemas cardiovasculares y que la dosis utilizada es inferior a la que se usaba en la práctica clínica habitual. El LEAD-2⁵ comparó LI (0,6 - 1,2 y 1,8 mg/día) vs glimepirida (4 mg/día), asociadas a metformina (2 g/día) observándose una eficacia similar en la reducción de los niveles plasmáticos de HbA1C (-1%) en ambos grupos de tratamiento. Adicionalmente se realizó un estudio⁶ de diseño abierto, en pacientes no controlados previamente con metformina, que evaluó la eficacia y seguridad de LI (1,2 y 1,8 mg/día) vs sitagliptina (100 mg/día), ambas en combinación con metformina ($\geq 1,5$ g/día). La HbA1c disminuyó de forma significativa, en el grupo tratado con LI 1,8 mg/día (-1,5%, IC 95% [de -1,63 a -1,37]) frente a sitagliptina (-0,9%, IC 95% [de -1,03 a -0,77]), estimándose una diferencia entre ambos tratamientos de -0,6% (IC 95%) [de -0,77 a -0,43], $p < 0,0001$. Liraglutida en terapia triple: El estudio LEAD-4⁷ determinó que la terapia consistente en la administración de LI (1,2 y 1,8 mg/día) más metformina (2 g/día) más rosiglitazona (8 mg/día), reduce la HbA1c plasmática de forma significativa frente al grupo placebo.

En el estudio LEAD-5⁸, la asociación de LI (1,8 mg/día) con metformina (2 g/día) y glimepirida (4 mg/día), mostró mayor eficacia que la asociación de insulina glargina (100 UI/ml) con

metformina (2 g/día) y glimepirida (4 mg/día) para reducir los niveles plasmáticos de HbA1C: -1,3% (LI+ metformina + glimepirida) vs -1,1% (insulina glargina + metformina + glimepirida), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0015$) pero de poca relevancia clínica. El tratamiento con insulina glargina se realizó con diseño abierto y la dosis se ajustó en función de la glucemia de cada paciente. Los pacientes tratados con LI disminuyeron su peso de forma significativa (-3,43 kg - $p < 0,0001$) frente a los tratados con insulina glargina que lo incrementaron.

Liraglutida frente a exenatida: En el estudio LEAD-6⁹ de diseño abierto, se comparó LI (1,8 mg/día) frente a exenatida (10 μ g/2 veces al día), en terapia doble o triple con metformina y/o sulfonilurea. La reducción de los niveles de HbA1C fue ligeramente superior en el grupo de LI (-1,1%) que en el de exenatida (-0,8%), siendo la diferencia estadísticamente significativa -0,33% (IC 95% [de -0,47 a -0,18], $p < 0,0001$). Se llevó a cabo una extensión abierta del estudio anterior, con 14 semanas adicionales (40 semanas en total). Se analizaron los resultados de sustituir exenatida por LI frente a los pacientes que continuaban con LI. El paso de exenatida a LI mejoró el control de la glucemia pero sus resultados serían de escasa relevancia (ensayo no aleatorizado en el que no se realiza un análisis estadístico comparativo entre los grupos).

Tabla 1. Sumario de principales estudios de eficacia

Estudio	Semanas	Comparador	Tratamiento asociado	Nº Pacientes			Objetivo principal Descenso de HbA1c (%)				
				Placebo	Compa- rador	Liraglutida (mg/día)	Placebo	Comparador	Liraglutida (mg/día)		
									0,6	1,2	1,8
LEAD 1	26	Rosiglitazona 4mg/día	Glimepirida 4mg/día	114	231	233 (0,6) 228 (1,2) 234 (1,8)	+0,2	-0,4	-0,6	-1,1	-1,1
LEAD 2	26	Glimepirida 4mg/día	Metformina 2g/día	121	242	242 (0,6) 240 (1,2) 242 (1,8)	+0,1	-1,0	-0,7	-1,0	-1,0
LEAD 3	52	Glimepirida 8mg/día	No		248	251 (1,2) 247 (1,8)		-0,51		-0,84	-1,14
LEAD 4	26	Placebo	Metformina 2g/día	175		177 (1,2) 178 (1,8)	-0,5			-1,5	-1,5
LEAD 5	26	Insulina Glargina 100 UI/ml	Metformina 2g/día	114	232	230 (1,8)	-0,2	-1,1			-1,3
LEAD 6	26	Exenatida 10 μ g 2 veces/día	Metformina y/o Sulfonilurea		231	233 (1,8)		-0,8			-1,1

4. SEGURIDAD

4.1. Reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia son: náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal y dispepsias. Aparecen con mayor frecuencia al inicio del tratamiento y suelen disminuir transcurridos días o semanas. Además, resultó ser frecuente la hipoglucemia, y muy frecuente si se asocia con sulfonilureas. La hipoglucemia grave se ha observado principalmente cuando se combina con una sulfonilurea.²

Los abandonos por reacciones adversas fueron mayores en los pacientes tratados con LI que con cualquiera de los comparadores (7,8 % vs 3,4%) excepto con exenatida que fueron similares.^{2,9}

Se ha observado el desarrollo de anticuerpos, no asociándose su formación con una reducción de la eficacia (8,6 % de los pacientes); algunos casos (<0,2%) de pancreatitis aguda y acontecimientos adversos tiroideos, siendo los más frecuentes neoplasias tiroideas, aumento de calcitonina en sangre y bocio.^{2,11,12,13}

No se aprecian diferencias significativas entre LI y exenatida respecto al total de efectos adversos (menos persistentes en los pacientes tratados con LI).⁹

No se dispone de información sobre seguridad a largo plazo. El plan de riesgos de la EMA recomienda ampliar las

investigaciones en relación a neoplasias, alteraciones tiroideas, pancreatitis, riesgo cardiovascular, inmunogenicidad y utilización en pacientes con insuficiencia renal o alteraciones hepáticas.^{11,12,13}

4.2. Contraindicaciones y precauciones

No utilizar en pacientes con DM1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Experiencia limitada en pacientes con insuficiencia cardíaca tipo I y II e inexistente en las de tipo III y IV. No se recomienda su uso en la enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética.

Se debe informar al paciente de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal intenso y continuo. En combinación con una sulfonilurea los pacientes podrían presentar mayor riesgo de hipoglucemia. Se debe advertir a los pacientes el riesgo de deshidratación relacionado con los efectos adversos gastrointestinales. Se han notificado acontecimientos adversos tiroideos especialmente en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente.

Actualmente no se puede recomendar el uso de LI en pacientes con disfunción renal, con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, en la lactancia, embarazo, ni en menores de 18 años de edad debido a la ausencia de información en estas situaciones.

4.3. Interacción con otros medicamentos²

In vitro, LI ha demostrado un potencial muy bajo de estar implicada en interacciones farmacocinéticas con otras sustancias activas relacionadas con el citocromo P450 y la unión a proteínas plasmáticas. Al producir un enlentecimiento del vaciado gástrico puede reducir la absorción de los

medicamentos administrados por vía oral de forma concomitante. No se debe excluir una interacción clínicamente relevante con sustancias activas con escasa solubilidad o índice terapéutico estrecho como la warfarina. Igualmente no se ha evaluado la combinación de LI con insulina y por tanto no se recomienda su uso.

5. CONCLUSIONES

- Liraglutida es un nuevo análogo del GLP-1 autorizado para el tratamiento de la DM2 en adultos en combinación con antidiabéticos orales.
- No ha mostrado beneficios sustanciales, ni en eficacia ni en seguridad, frente a otros medicamentos de los que disponemos de mayor información respecto a su uso en la indicación autorizada, teniendo además un coste superior a ellos.
- Podría constituir una alternativa frente a ciertos antidiabéticos (excepto exenatida) en situaciones en las que la reducción de peso para el paciente sea decisiva.
- Así, con la información disponible, consideramos que no aporta ventajas sobre lo existente en el mercado no implicando cambios en la terapéutica estándar.

BIBLIOGRAFÍA

1. NICE technology appraisal guidance 203: Liraglutide. Octubre 2010.
2. Ficha técnica liraglutida. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
3. Garber A. et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for Type 2 Diabetes (LEAD-3 MONO) a randomised, -52-week, phase III, double blind, parallel-treatment trial. *The Lancet*. 2009. 373:473-481.
4. Marre M. et al Liraglutide, a once daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabetic Medicine*. 2009.26,268-278.
5. Nauck M, et al. LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009; 32: 84-90.
6. Pratley R. et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26 week, randomized, parallel group open label trial. *The Lancet* 2010 375:1447-1456.
7. Zinman B. et al. Efficacy and safety of the human Glucagon-Like-Peptide-1 analog Liraglutide in combination with Metformin and Thiazolidinedione in patients with Type 2 Diabetes. (LEAD-4 MET+ TZD) *Diabetes Care* 2009, 32: 1224-1230.
8. Russell-Jones D. et al. Liraglutide vs Insulina glargine and placebo in combination with Metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 MET-SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009. 52: 2046-2055.
9. Buse JB et al. Liraglutide one a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26 week randomised, parallel group, multinational, open label trial (LEAD 6). *Lancet* 2009; 374:39-47.
10. Buse JB et al. Liraglutide Effect Action in Diabetes-6 Study Group. Switching to once-daily liraglutide from twice-daily exenatide further improves glycemic control in patients with type 2 diabetes using oral agents. *Diabetes Care*. 2010; 33 (6): 1300-3.
11. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Victoza. DCI: Liraglutida. EMEA H/C/001026, 2009.
12. Liraglutide. NHS. New Drug Evaluation. October 2009 (96).
13. Liraglutide (Victoza). *Rev Prescr* 2010; 30:168-171.

Las Evaluaciones Farmacoterapéuticas, editadas por el CIEMPS, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España, nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados y/o grupos de medicamentos, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre profesionales de la salud.

Es de gran importancia que se notifique al Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Para cualquier duda puede dirigirse a:
CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).

Teléfono: 968 37 52 65/66

Fax: 968 36 59 40

e-mail: ciemps@listas.carm.es

Dirección: c/Pinares nº6 planta baja, 30.001 Murcia.

Los boletines de Evaluación Farmacoterapéutica están disponibles en MurciaSalud:
<http://www.murciasalud.es/ciemps>

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, Elvira Navarro Pino, Manuel Méndez Romera, Francisco J. Martínez Cánovas.

ISSN: 1886-533 - D.L.: MU-564-2006