

PREGUNTA CLÍNICA N° 10

¿CUÁL ES LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS ANÁLOGOS DE LA GLP-1 AÑADIDOS A INSULINA?

Fecha de edición: Septiembre 2013

RESUMEN

1. Introducción.

La pregunta no está incluida en las guía base ni en la guía del Ministerio, ya que la indicación en la ficha técnica es relativamente reciente. En nuestro medio, exenatida diaria y lixisenatida tiene la indicación aprobada para sus uso conjunto con insulina, mientras que liraglutida y exenatida semanal no.

2. Resumen respuesta en GPCs base.

No se incluye.

3. Resumen de la evidencia.

Hemos encontrado dos revisiones sistemáticas acerca de la terapia añadida de GLP-1 con insulina (1, 2), siendo la primera la de mejor calidad.

Los dos ECA principales (con mayor número de pacientes) que incluye son el de Buse (3) realizado con exenatida, y el de Seino (4), realizado con lixisenatida en población asiática sin sobrepeso. Este ECA no lo hemos considerado debido a que la población incluida es muy diferente a la nuestra.

Exenatida, administrado dos veces al día añadido a insulina basal reduce la HbA1c en una magnitud de 0,69% y el peso (2,7 kg), sin efecto sobre las hipoglucemias y a costa de efectos adversos más frecuentes, sobre todo gastrointestinales, que conducen a una mayor frecuencia de abandono del tratamiento (NNH=12) (3).

La RS de Berlie (1) concluye que la combinación es eficaz para reducir la HbA1c y el peso, sin afectar de forma negativa a las hipoglucemia, pero que estos efectos deben sopesarse con los frecuentes efectos adversos gastrointestinales que produce los abandonos del tratamiento y el coste. Así mismo es necesario conocer los efectos cardiovasculares de los GLP-1 y la seguridad a largo plazo.

Después de la fecha de cierre de la búsqueda, el CADTH ha actualizado las recomendaciones para el uso de la biterapia y la triterapia y ha incluido también como nueva pregunta la asociación de i-DPP-4 y análogos de la GLP-1 con insulina (5, 6). El único ECA que incluye para la comparación análogo GLP-1 + insulina vs. insulina sola es el de Buse (3), incluido en nuestro perfil de GRADE. Las conclusiones a las que llega el CADTH son similares a las nuestras; argumenta que no hay evidencia suficiente para evaluar la efectividad clínica de añadir un fármaco análogo de GLP-1 o i-DPP-4 a insulina, y que los costes añadidos son importantes. Considera además que posiblemente muchos pacientes requerirán una intensificación de la dosis de insulina, a pesar del tratamiento con la incretina, por lo que la relación beneficio-coste es incierta (5).

Después de la fecha de cierre de la búsqueda, se ha publicado otro ECA con lixisenatida como terapia añadida a insulina vs. Insulina (GetGoal-L) (7) en pacientes en su mayoría caucásicos. La eficacia como terapia añadida a insulina es pequeña (-0,4% en la HbA1c). El efecto en la reducción del peso es también pequeño (-1,3 kg). No se descarta que pueda producir más hipoglucemias y más efectos adversos. En cuanto a la población incluida, es de reseñar que incluye pocos pacientes a partir de 75 años.

4. De la evidencia a la recomendación.

Balance beneficios y riesgos, opinión de los pacientes, recursos, balance de las consecuencias: La combinación de análogos de GLP-1 con insulina tiene una eficacia modesta en reducir la HbA1c y el peso, sin afectar de forma negativa a la hipoglucemia, pero estos efectos deben sopesarse con los frecuentes efectos adversos gastrointestinales que producen, los abandonos del tratamiento, la posibilidad de reacciones alérgicas y el alto. Es necesario conocer los efectos cardiovasculares de los análogos de GLP-1 y su seguridad a largo plazo.
Razonamiento justificación de la recomendación: El beneficio sobre la HbA1c y sobre el peso es modesto, existe importante incertidumbre sobre la seguridad a largo plazo, los efectos adversos gastrointestinales son frecuentes y el coste es muy elevado.
Recomendación: No se recomienda el uso de la asociación de GLP-1 con insulina.
Consideraciones para la implementación:
Factibilidad: Es factible en nuestro medio.
Evaluación y prioridades para la investigación: Se requieren ECA que evalúen los efectos cardiovasculares de los GLP-1, actualmente en marcha, así como datos sobre la seguridad a largo plazo.

5. Bibliografía.

1. Berlie H, Hurren KM, Pinelli NR. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as add-on therapy to basal insulin in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2012;5:165-74. Epub 2012/07/25.
2. 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. Epub 2012/10/16.
3. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AY, et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2011;154(2):103-12. Epub 2010/12/09.
4. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, Takami A. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(10):910-7. Epub 2012/05/09.
5. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal use recommendations for second and third-line therapy for patients with type 2 diabetes. Ottawa: The Agency; 2013. (CADTH optimal use report; vol.3, no. 1d).
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Combination use of insulin and incretins in type 2 diabetes. Ottawa: The Agency; 2013. (CADTH optimal use report; vol.3, no. 1c).
7. Riddle MC, Aronson R, Home P, Marre M, Niemoeller E, Miossec P, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care*. 2013;36(9):2489-96. Epub 2013/05/01.