

## PREGUNTA CLÍNICA Nº 10

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

Fecha de edición: Abril 2013

## RESUMEN

### 1. Pregunta clínica en formato PICO.

<b>Pacientes</b>	Pacientes con DM2 que requieren tratamiento con insulina.
<b>Intervención</b>	Análogos de GLP-1+insulina con o sin ADOS.
<b>Comparación</b>	Insulina con o sin ADOS.
<b>Resultados</b>	Morbimortalidad; HbA1c; peso; hipoglucemia; disminución de necesidades de insulina.
<b>Tipo de estudio</b>	RS de ECA, ECA.

### 2. Introducción.

No se aborda esta pregunta.

### 3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

#### 3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
<b>SIGN</b>	No se aborda		
<b>NICE</b>	No se aborda		

Resumen GPC Base: No se contempla esta opción.

#### 3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta\*.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta		X
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta		X

**Conclusión:** Esta pregunta no se aborda en las guías base. Elaboración de novo.

<b>Estrategia a seguir</b>	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	
<b>Elaboración de novo</b>	<b>X</b>

### 3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales.

<b>Criterios selección estudios</b>	RS de ECA, ECAs.
<b>Período de búsqueda</b>	2009- abril 2013
<b>Bibliografía de expertos</b>	No
<b>Bases de datos y estrategia de búsqueda</b>	<b>Ver Anexo I</b>

*\* Se ha modificado el Algoritmo de adaptación utilizado en Etxeberria A, Rotaeché R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M: Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. In. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe no: Osteba D-05-03.*

#### 4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales y valoración de calidad).

##### 0.1. GRADE Evidence Profile.

**Bibliografía:** 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. (1)

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. (2)

Comparación 1: Insulina glargina+Exenatida+Metformina+ vs. insulina +metformina+placebo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia	
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto				
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000			
<b>Desenlace1: HbA1c</b>													
1 <sup>a</sup>	ECA	No	NA	No	No	Sí	259				-0,69 (-0,93 a -0,46)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
<b>Desenlace2: Peso</b>													
1 <sup>a</sup>	ECA	No	NA	No	No	Sí	259				-2,7 (-3,7 a -1,7)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
<b>Desenlace3: Dosis de insulina</b>													
1 <sup>a</sup>	ECA	No	NA	No	Sí	Sí	259				-6,6 UI (-12,3 a -0,8)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
<b>Desenlace4: Hipoglucemia leve</b>													
1 <sup>a</sup>	ECA	No	NA	No	Sí	Sí	259			Sin diferencias		⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
<b>Desenlace5: Abandono por efectos adversos</b>													
1 <sup>a</sup>	ECA	No	NA	No	No	Sí	13 (9%)	1(1%)			NNH=12	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE

<sup>a</sup> Buse 2011, estudio y revisión financiada por la industria con posible sesgo de publicación.

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 10.

Comparación 2: Insulina basal+Lixisenatida+/-Metformina+vs. Insulina+ placebo +/-Metformina

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
<b>Desenlace1: HbA1c (5)</b>												
1	ECA	No	NA	No	No	No	328	167		-0,4 (-0,6 a -0,2)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
<b>Desenlace2: Peso (kg)</b>												
1	ECA	No	NA	No	No	No	328	167		-1,3 (-1,8 a -0,7)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
<b>Desenlace2: Dosis de insulina (U/día)</b>												
1	ECA	No	NA	No	No	No	328	167		-3,7 (-6,6 a -0,8)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
<b>Desenlace3: Hipoglucemia sintomática</b>												
1	ECA	No	NA	Sí <sup>a</sup>	No	No	26,5%	21,0%	P=0,174, NS		⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
<b>Desenlace4: Abandono por efectos adversos</b>												
1	ECA	No	NA	No	NA <sup>b</sup>	No	7,6%	4,8%			⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

<sup>a</sup> La hipoglucemia sintomática se define como como hipoglucemia < 60 mg/dL. No proporciona intervalo de confianza. 4 pacientes presentan hipoglucemia grave con lixisenatida y ninguno con placebo. <sup>b</sup> No proporciona intervalos de confianza ni pruebas de significación estadística; ECA financiado por la industria.

## 0.2. Resumen de la evidencia.

En nuestro medio, exenatida diaria y recientemente lixisenatida tienen la indicación aprobada para su uso conjunto con insulina, mientras que liraglutida no cuenta con la indicación y exenatida semanal tampoco. .

Hemos encontrado dos revisiones sistemáticas acerca de la terapia añadida de GLP-1 con insulina (1, 3). La primera es de 2012 y evalúa la calidad de los estudios (1), mientras que la segunda (3), más reciente, no evalúa la calidad, y está realizada por autores vinculados a la industria farmacéutica. Ninguna de las dos RS realiza metanálisis y ambas incluyen abstract a congresos. Los dos ECA principales que incluyen ambas revisiones son el de Buse (2) realizado con exenatida y el de Seino (4), realizado con lixisenatida en población asiática sin sobrepeso. Hemos incluido la RS de Berlie en el perfil de GRADE porque evalúa la calidad de los estudios y porque parece independiente de la industria farmacéutica.

Hemos realizado una búsqueda de ECA y hemos encontrado un ECA adicional (5) que, por la fecha, no se incluye en las RS y está realizado en China con 84 pacientes que reciben liraglutida como terapia añadida a insulina frente a dosis crecientes de insulina. No lo hemos incluido en el perfil de GRADE, debido a que son pocos pacientes y en población asiática.

De los citados ECA, el que más validez tiene para nuestro medio es el de, ya que está realizado en Grecia, Israel, Méjico, Reino Unido y Estados Unidos, mientras que Europa, Estados Unidos y Méjico, mientras que los de Seino (4) y Li (5) incluyen solo población asiática.

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) (2).

Las RS de Berlie (1) concluye que la combinación es eficaz para reducir la HbA1c y el peso, sin afectar de forma negativa a la 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 incretinas (i-DPP-4 y análogos de la GLP-1) (6, 7). El único ECA que incluye para la comparación análogo GLP-1 + insulina vs. insulina sola es el de Buse (2), 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 una incretina (GLP-1 o i-DPP-4) a insulina, y que los costes añadidos son importantes. Considera además que posiblemente los pacientes requeriría una intensificación de la dosis de insulina, a pesar del tratamiento con la incretina, por lo que la relación beneficio-coste es incierta (6).

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) (8) en pacientes en su mayoría caucásicos. Al tratarse del único ECA pivotal que ha servido para que lixisenatida tenga la indicación de tratamiento conjunto con insulina en ficha técnica, lo hemos incorporado en el perfil de GRADE. La eficacia como terapia añadida a insulina es pequeña (-0,4% en la HbA1c). El efecto en la reducción del peso es también pequeño. 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.

### 5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

#### Pregunta Nº 10. Cuál es la eficacia y seguridad de los análogos de la GLP-1 añadidos a insulina?

**Población:** Pacientes con DM 2  
**Intervención:** Insulina+GLP-1  
**Comparación:** insulina o GLP-1  
**Perspectiva:** Sistema Sanitario

C1: Insulina glargina+Exenatida+Metformina+ vs. insulina +metformina+placebo  
 C2: Insulina basal+Lixisenatida+/- metformina+vs. insulina +/- metformina+placebo

Crterios	Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional																										
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	<table border="1"> <tr> <td>C1</td> <td>Moderada</td> </tr> <tr> <td>C2</td> <td>Baja</td> </tr> </table> <p>B: Baja Mo: Moderada</p>	C1	Moderada	C2	Baja	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces:</th> <th>C1</th> <th>C2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. HbA1c</td> <td>Mo</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>2. Peso</td> <td>Mo</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>3. Dosis de insulina</td> <td>B</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>4. Hipoglucemia leve adversos</td> <td>B</td> <td>Mo</td> </tr> <tr> <td>5. Abandono por efectos adversos</td> <td>Mo</td> <td>Mo</td> </tr> <tr> <td>6. Efectos adversos graves</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces:	C1	C2	1. HbA1c	Mo	A	2. Peso	Mo	A	3. Dosis de insulina	B	A	4. Hipoglucemia leve adversos	B	Mo	5. Abandono por efectos adversos	Mo	Mo	6. Efectos adversos graves	-	-		
	C1	Moderada																												
C2	Baja																													
Desenlaces:	C1	C2																												
1. HbA1c	Mo	A																												
2. Peso	Mo	A																												
3. Dosis de insulina	B	A																												
4. Hipoglucemia leve adversos	B	Mo																												
5. Abandono por efectos adversos	Mo	Mo																												
6. Efectos adversos graves	-	-																												
BENEFICIOS Y RIESGOS	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/inconvenientes?	<table border="1"> <tr> <td>C1</td> <td>B&gt;R</td> </tr> <tr> <td>C2</td> <td>B=R</td> </tr> </table> <p>B&gt;R: Los beneficios superan ligeramente los riesgos/inconvenientes                      B=R: Los beneficios y riesgos/inconvenientes están equilibrados</p>	C1	B>R	C2	B=R	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces:</th> <th>C1</th> <th>C2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. HbA1c</td> <td>B-I/M</td> <td>P-B</td> </tr> <tr> <td>2. Peso</td> <td>P-B</td> <td>P-B</td> </tr> <tr> <td>3. Dosis de insulina</td> <td>P-B</td> <td>P-B</td> </tr> <tr> <td>4. Hipoglucemia leve adversos</td> <td>SE</td> <td>SE</td> </tr> <tr> <td>5. Abandono por efectos adversos</td> <td>R-I/M</td> <td>R-I/M</td> </tr> <tr> <td>6. Efectos adversos graves</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>B-I/M: Beneficio importante/Modesto; P-B: Poco beneficio; SE: Sin efecto; R-I/M: Riesgos/iimportantes/Modestos. SE: sin efecto</p>	Desenlaces:	C1	C2	1. HbA1c	B-I/M	P-B	2. Peso	P-B	P-B	3. Dosis de insulina	P-B	P-B	4. Hipoglucemia leve adversos	SE	SE	5. Abandono por efectos adversos	R-I/M	R-I/M	6. Efectos adversos graves	-	-		
	C1	B>R																												
C2	B=R																													
Desenlaces:	C1	C2																												
1. HbA1c	B-I/M	P-B																												
2. Peso	P-B	P-B																												
3. Dosis de insulina	P-B	P-B																												
4. Hipoglucemia leve adversos	SE	SE																												
5. Abandono por efectos adversos	R-I/M	R-I/M																												
6. Efectos adversos graves	-	-																												

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 10.

<p><b>VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES</b></p>	<p>¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?</p>	<p>Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.</p>	<p>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes</p> <p>Opiniones probablemente similares</p>	<p>Incierto</p> <p>Incierto</p>		<p>Se complica el régimen terapéutico. Efectos gastrointestinales frecuentes.</p>
<p><b>RECURSOS</b></p>	<p>¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?</p>	<p>Los costes son muy altos en relación a los beneficios.</p>	<p>Los costes de la intervención son bajos</p> <p>Los beneficios son importantes</p>	<p>Desacuerdo</p> <p>Desacuerdo</p>		

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta N° 10.

Balance de las consecuencias:

C1: Insulina glargina+Exenatida+Metformina+ vs. insulina +metformina+placebo

Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas.

C2: Insulina basal+Lixisenatida+/- Metformina+vs. insulina +/- Metformina

Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas.

*\*En esta situación, se podría no realizar recomendaciones o se podría hacerlo en el contexto de investigación.*

Recomendación:

C1: Insulina glargina+Exenatida+Metformina+ vs. insulina +metformina+placebo

**No se recomienda la opción.**

C2: Insulina basal+Lixisenatida+/- Metformina+vs. insulina +/- Metformina

**No se recomienda la opción.**

**Redacción de la recomendación:** No se recomienda el uso de la asociación de GLP-1 con insulina.

**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.

**Consideraciones para la implementación:**

**Factibilidad:** Es factible en nuestro medio.

**Evaluación y prioridades de 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.

### Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
<b>Medline (Ovid)</b>	1.diabetes*.mp. or exp Diabetes Mellitus, Type 2/ 2.insulin.mp. or exp Insulin/ 3.(glargina or lantus or detemir or lispro or lyspro or glulisin* or Apidra).mp 4.2 or 3 5.(exenatid* or liraglutid* or lixisenatid*).mp. 6.exp Glucagon-Like Peptide 1/ or glucagon like peptid*.mp. 7.5 or 6 8.1 and 4 and 7 9. limit 8 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)"	2009-2013
<b>Embase (Ovid)</b>	Idéntica	
<b>Cochrane (Willey)</b>	Adaptada	

### Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
<b>Berlie 2012</b>	No
<b>Buse 2011</b>	Si
<b>Riddle 2013</b>	Si

### **Anexo III. Forest Plot.**

No aplicable.

### **Anexo IV. Costes.**

No aplicable.

### **Anexo V. 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 Metab Syndr Obes.* 2012;5:165-74. Epub 2012/07/25.
2. 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.
3. 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.
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. Li CJ, Li J, Zhang QM, Lv L, Chen R, Lv CF, et al. Efficacy and safety comparison between liraglutide as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase in Chinese subjects with poorly controlled type 2 diabetes and abdominal obesity. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:142. Epub 2012/11/17.
6. 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).
7. 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).
8. 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.