



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	LIRAGLUTIDA
Nombre comercial y presentaciones	▲ VICTOZA® (Novo Nordisk A/S) Solución inyectable (6 mg/ml) en plumas precargadas de 3 ml (138,16 €)
Condiciones de dispensación	Con receta médica. Visado de inspección.
Fecha de evaluación	Marzo 2011
Fecha de comercialización	Septiembre 2011
Procedimiento de autorización	Centralizado
Grupo terapéutico	A10BX - Otros fármacos hipoglucemiantes, excluyendo insulinas

INDICACIONES APROBADAS^{1,2}

Tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), en combinación con:

- metformina o una sulfonilurea en aquellos pacientes con insuficiente control glucémico a pesar de la dosis máxima tolerada de metformina o sulfonilurea en monoterapia,
- metformina y una sulfonilurea o metformina y una tiazolidindiona (glitazona) en pacientes con insuficiente control glucémico a pesar de la terapia doble.

MECANISMO DE ACCIÓN

La liraglutida pertenece al grupo conocido como "incretín miméticos"¹⁻³. Se trata de un análogo del GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo I) producido por tecnología de ADN recombinante que, al igual que exenatida, actúa sobre los receptores GLP-1, favoreciendo la secreción de insulina y disminuyendo la de glucagón de forma dependiente de la glucosa además de retrasar el vaciamiento gástrico y producir una sensación de saciedad que reduce ligeramente el apetito^{1,2}.

Tras la administración subcutánea, el perfil de acción retardada se basa en tres mecanismos: *i.* autoasociación, que tiene como resultado una absorción lenta; *ii.* unión a la albúmina y una estabilidad enzimática superior respecto a la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4); *iii.* unión a la enzima endopeptidasa neutra, cuyo resultado es una semivida plasmática prolongada¹.

FARMACOCINÉTICA¹

La absorción de liraglutida tras su administración subcutánea es lenta, alcanzando la concentración plasmática máxima a las 8-12 h tras su administración y siendo su biodisponibilidad absoluta de aproximadamente un 55%. Por vía subcutánea presenta un volumen de distribución aparente de 11-17 l y se une en alta proporción (>98%) a proteínas plasmáticas. Su vida media de eliminación es de aproximadamente 13 h, no conociéndose con exactitud su forma de eliminación.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La liraglutida se administra por vía subcutánea una vez al día, independientemente de las comidas y preferiblemente, a la misma hora del día.

Se recomienda una dosis inicial de 0,6 mg/día, que puede aumentarse a 1,2 mg/día y a 1,8 mg/día, en función de la respuesta clínica del paciente, dejando transcurrir al menos una semana para cada incremento de la dosis. No se recomiendan dosis superiores a 1,8 mg/día^{1,2}.

El NICE no recomienda utilizar dosis de 1,8 mg/día en terapia doble o triple y, además, plantea que el tratamiento con liraglutida a la dosis de 1,2 mg/día solo debe continuarse cuando se obtenga una respuesta

metabólica favorable a los 6 meses: en terapia doble, reducción de al menos 1% de HbA_{1c} y, en terapia triple, además de lo anterior, pérdida de peso de al menos 3%⁴.

Si se añade liraglutida a un tratamiento con metformina en monoterapia o asociada a una glitazona, no se precisan ajustes de dosis de ninguno de ellos; sin embargo, si se añade a un tratamiento con sulfonilurea (en monoterapia o asociada a metformina), se debe considerar una reducción de la dosis de sulfonilurea con el fin de disminuir el riesgo de hipoglucemia^{1,2}.

EFICACIA CLÍNICA⁵⁻¹⁵

La investigación clínica sobre liraglutida se ha desarrollado mediante el programa LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*) que comprende una serie de seis ensayos clínicos en fase III, aleatorizados, multicéntricos, con diseño de grupos paralelos, cinco de ellos a doble ciego⁵⁻⁹ y uno de diseño abierto¹⁰, disponiéndose además de otro estudio de diseño abierto, de publicación posterior¹¹. En total, estos estudios incluyen más de 4.000 pacientes con DM2 (18-80 años, con IMC \leq 40 o 45 kg/m²), no controlados previamente con antidiabéticos orales en monoterapia o asociación. Su duración fue de 26 semanas⁶⁻¹¹, exceptuando uno de 52 semanas que evaluó liraglutida en monoterapia⁵.

Estos estudios evalúan la eficacia y seguridad de liraglutida (a diferentes dosis), en monoterapia⁵ o en terapia doble o triple con diferentes combinaciones, frente a placebo y/o frente a comparadores activos: rosiglitazona, glimepirida, insulina glargina, exenatida y sitagliptina⁶⁻¹¹. Ninguno de ellos incluye criterios de morbimortalidad como variable de medida de la eficacia, siendo la variable principal la reducción de los niveles plasmáticos de HbA_{1c} (variable subrogada) desde el inicio del tratamiento. En todos los estudios, exceptuando el estudio LEAD-4 (terapia triple frente a terapia doble asociada a placebo)⁸, se realiza un primer análisis de no inferioridad de liraglutida frente a los comparadores activos (margen preestablecido 0,4%) y, si ésta se demuestra, se valora la superioridad de liraglutida frente a los mismos, realizando el análisis de los resultados por ITT².

Entre las variables secundarias de eficacia, se incluyen (según los estudios): cambios en el peso corporal de los pacientes, glucosa plasmática en ayunas, glucosa postprandial, porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos de HbA_{1c} plasmática preestablecidos, presión arterial y funcionalidad de las células B pancreáticas. Los principales criterios de seguridad valorados son: incidencia de episodios hipoglucémicos, desarrollo de anticuerpos (liraglutida y exenatida) y efectos adversos de distinto tipo y gravedad según los estudios (pancreatitis, alteraciones gastrointestinales y cardiovasculares, etc.).

Cabe señalar que el diseño de los estudios no se ajusta a las recomendaciones del CHMP en lo relativo a la investigación sobre los antidiabéticos orales puesto que, al evaluar asociaciones antidiabéticas, los pacientes incluidos deberían haber sido tratados durante un tiempo suficiente (8-12 semanas) con antidiabéticos orales en monoterapia y no haber respondido a la misma. Adicionalmente, las dosis de los comparadores activos que se utilizan en algunos de los estudios no son las adecuadas y la duración de la mayoría de los estudios (26 semanas) se considera corta para este tipo de tratamientos crónicos². Por otra parte, algunos son de diseño abierto y, en otros casos, se incluye un número escaso de pacientes⁴.

A la vista de los resultados de los estudios, parece que la eficacia de la liraglutida -en cuanto a la reducción de los niveles plasmáticos de HbA_{1c}- varía en función del estadio de la enfermedad, siendo mayor al principio de la misma. De forma generalizada, en los pacientes tratados con liraglutida se produce una reducción del peso corporal, de entre 2 y 3 kg dependiendo del ensayo, principalmente al inicio del tratamiento, siendo mayor en los pacientes con elevado IMC y menos marcada en los que presentaban un IMC <25 Kg/m² (2,4). En lo referente a otras variables secundarias de medida de la eficacia, los resultados de los estudios son heterogéneos aunque, en general, no se observan diferencias significativas entre los grupos de tratamiento, con la excepción de la variable relacionada con los niveles de HbA_{1c} preestablecidos como objetivo de control de la glucemia ($<7\%$ o $\leq 6,5\%$) que, en términos generales, fue más favorable para liraglutida².

Liraglutida en monoterapia

En el estudio LEAD-3, la liraglutida (1,2 y 1,8 mg/d) se ha mostrado más eficaz que glimepirida (8 mg/d) -ambas en monoterapia- para reducir los niveles plasmáticos de HbA_{1c} ($p < 0,0001$). Además, el peso corporal disminuyó en los pacientes tratados con liraglutida mientras que aumentó en los tratados con glimepirida⁵. Se ha planteado que hubiera sido más adecuada la metformina como comparador en lugar de glimepirida, al ser la metformina el antidiabético considerado de elección en monoterapia; por otra parte, la dosis de glimepirida es superior a la utilizada en la práctica clínica². En cualquier caso, los resultados de este estudio no serían relevantes para establecer el lugar en la terapéutica de liraglutida, al no encontrarse autorizada su indicación para uso en monoterapia.

Liraglutida en terapia doble

En el estudio LEAD-1, que comparó liraglutida (0,6, 1,2 y 1,8 mg/d) frente a rosiglitazona (4 mg/d), ambas asociadas a glimepirida (4 mg/d), se observó mayor reducción de los niveles plasmáticos de HbA_{1c} en el grupo de liraglutida: -1,1% (liraglutida+glimepirida) frente a -0,4% (rosiglitazona+glimepirida) ($p<0,0001$)⁶. Cabe señalar que la dosis de rosiglitazona es inferior a la utilizada en la práctica clínica^{2,12} y, por otra parte, no parece que la rosiglitazona constituya un comparador adecuado, teniendo en cuenta sus potenciales riesgos cardiovasculares y la suspensión de su comercialización en Europa^{13,14}.

En el estudio LEAD-2 que compara liraglutida (0,6, 1,2 y 1,8 mg/d) frente a glimepirida (4 mg/d), asociadas ambas a metformina (2 g/d), se observó una eficacia similar en ambos grupos de tratamiento, siendo la reducción de los niveles de HbA_{1c} de -1% en ambos casos⁷.

Los dos estudios presentan diferencias favorables para liraglutida ($p<0,0001$) en cuanto a la reducción del peso corporal de los pacientes.

En otro estudio de diseño abierto, se evalúa la eficacia y seguridad de liraglutida (1,2 y 1,8 mg/d) frente a sitagliptina (100 mg/d) -ambas en combinación con metformina ($\geq 1,5$ g/d)-, en pacientes no controlados previamente con metformina¹¹. La reducción de los niveles plasmáticos de HbA_{1c} fue algo mayor en el grupo tratado con metformina+liraglutida (-1,5%, IC 95% [de -1,63 a -1,37]) que en el de metformina+sitagliptina (-0,9%, IC 95% [de -1,03 a -0,77]), estimándose una diferencia entre ambos tratamientos de -0,60% (IC 95% [de -0,77 a -0,43], $p<0,0001$). También se observaron diferencias entre ambos grupos ($p<0,0001$) en la reducción de la glucosa plasmática en ayunas y la reducción del peso corporal de los pacientes.

Liraglutida en terapia triple

El estudio LEAD-4 que analiza la eficacia de liraglutida (1,2 mg/d y 1,8 mg/d) asociada a metformina (2 g/d) y rosiglitazona (8 mg/d) frente a la asociación de metformina de rosiglitazona con placebo presenta resultados favorables para el grupo de liraglutida, siendo la reducción de los niveles de HbA_{1c}: -1,5% (metformina+rosiglitazona+liraglutida) y -0,5% (metformina+rosiglitazona+placebo) ($p<0,0001$)⁸. Los resultados de este estudio serían de relevancia cuestionable, al comparar liraglutida en terapia triple frente a la terapia doble asociada a placebo; además, no parece adecuada la inclusión de rosiglitazona en el estudio, teniendo en cuenta sus potenciales riesgos cardiovasculares y la suspensión de su comercialización en Europa.

En el estudio LEAD-5, la asociación de liraglutida (1,8 mg/d) con metformina (2 g/d) y glimepirida (4 mg/d) mostró mayor eficacia que la asociación de insulina glargina (100 UI/ml) con metformina (2 g/d) y glimepirida (4 mg/d) para reducir los niveles plasmáticos de HbA_{1c}: -1,3% (liraglutida+metformina+glimepirida) y -1,1% (insulina glargina+metformina+glimepirida), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0015$) pero de escasa relevancia clínica⁹. Cabe señalar que el tratamiento con insulina glargina no se realizó a doble ciego (diseño abierto) y que la dosis de ésta se ajustó en función de la glucemia de cada paciente.

En ambos estudios se observaron diferencias significativas de liraglutida frente a placebo e insulina glargina ($p<0,0001$) en cuanto a la variación de peso de los pacientes, el cual aumentó en los tratados con insulina glargina.

Liraglutida frente a exenatida (terapia doble y triple)

En el estudio LEAD-6 (diseño abierto), se comparó liraglutida (1,8 mg/d) frente a exenatida (10 mcg/ 2 veces al día), en terapia doble o triple con metformina y/o sulfonilurea. No se especifican con claridad las dosis de metformina y sulfonilurea, al mantenerse las utilizadas previamente por cada paciente¹⁰.

La reducción de los niveles de HbA_{1c} fue ligeramente superior en los pacientes tratados con metformina+sulfonilurea+liraglutida (-1,1%) que en los tratados con metformina+sulfonilurea+exenatida (-0,8%), siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa pero de escasa relevancia clínica: -0,33% (IC95% [de -0,47 a -0,18], $p<0,0001$). Las variables secundarias analizadas muestran resultados variables aunque cabría destacar la ausencia de diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en cuanto a la reducción del peso corporal (1-3 Kg) o alteraciones de la presión arterial de los pacientes.

Un ensayo de extensión del estudio anterior, de 14 semanas a partir de la semana 26 (40 semanas en total), analiza los resultados al sustituir exenatida por liraglutida en el grupo de pacientes del estudio anterior que estaban tratados con exenatida frente a los pacientes que continúan con liraglutida desde el inicio del estudio¹⁵. En el ensayo se concluye que el paso de exenatida a liraglutida resulta bien tolerado y mejora el control de la glucemia pero sus resultados serían de escasa relevancia puesto que es un ensayo no aleatorizado en el que, además, no se realiza un análisis estadístico comparativo entre los dos grupos de tratamiento.

SEGURIDAD

Reacciones adversas

En los ensayos clínicos disponibles, se registró mayor tasa de abandonos del tratamiento debido a los efectos adversos en todos los grupos de pacientes tratados con liraglutida (2,1-15,2%) frente a placebo y cualquiera de los antidiabéticos frente a los que se ha comparado^{2,12,16}, exceptuando exenatida (13,4%)¹⁰. La incidencia de efectos adversos graves fue menor en los pacientes tratados con liraglutida frente a cualquiera de los comparadores, pero mayor que con exenatida^{10,16,17}. En cuanto al total de efectos adversos, no se aprecian diferencias significativas entre liraglutida y exenatida: 74% y 78,9% respectivamente¹⁰; pero el porcentaje fue mayor con liraglutida (66% y 73%) que con sitagliptina (58%)¹¹.

Los efectos adversos asociados con mayor frecuencia al uso de liraglutida han sido alteraciones gastrointestinales, principalmente: náuseas, vómitos y diarrea (10-40%) y en menor proporción (3-6%): estreñimiento, dolor abdominal y dispepsia^{2,12,14,16-19}. Estos efectos adversos fueron de intensidad leve-moderada y parecen ser dosis-dependientes, presentándose con mayor frecuencia cuando liraglutida se asoció a metformina. Aparecen sobre todo al inicio del tratamiento con liraglutida y son en general transitorios, atenuándose de forma progresiva -en intensidad y frecuencia- a lo largo del tratamiento^{2,14,16}.

La incidencia de efectos adversos gastrointestinales ha sido similar para exenatida y liraglutida, aunque éstos fueron menos persistentes en los pacientes tratados con liraglutida¹⁰. Aunque no se dispone de datos concluyentes en cuanto a la incidencia de este tipo de efectos adversos en relación a otros antidiabéticos, parece que estos fueron más frecuentes con liraglutida que con insulina glargina y sitagliptina^{9,11} y no presentaron diferencias frente a glimepirida⁷. A diferencia de la exenatida, la liraglutida no se ha asociado hasta la fecha al desarrollo de insuficiencia o fallo renal¹⁸.

La liraglutida se ha asociado a algunos episodios de hipoglucemia en su mayoría no graves, con incidencia variable según los estudios (3-27%), habiéndose descrito también algún caso de hipoglucemia grave^{2,14,16}. La incidencia de hipoglucemia por liraglutida ha sido similar a la observada con exenatida: 26% de episodios no graves con liraglutida frente a 34% con exenatida¹⁰; y en relación a otros antidiabéticos, no se han establecido diferencias claramente significativas de forma definitiva aunque en los ensayos clínicos se ha descrito menor incidencia en algunos casos (frente a rosiglitazona y glimepirida) y similar en otros (insulina glargina y sitagliptina). El riesgo de hipoglucemia parece ser mayor cuando liraglutida se asocia a una sulfonilurea (0,02 casos/paciente-año)^{2,14,16,17,19}.

No se dispone de datos definitivos sobre la incidencia de pancreatitis asociada al uso de liraglutida aunque el escaso número de casos notificados en los pacientes tratados con ésta (1,6 casos/1.000 pacientes-año) dificulta establecer conclusiones sobre la causalidad de los mismos^{14,16,17}. En el estudio comparativo frente a exenatida no se describe ningún caso de pancreatitis asociado a ninguno de los dos fármacos¹⁰.

Estudios experimentales han mostrado la aparición de carcinoma de tiroides (células-C) asociados al uso de liraglutida en roedores aunque a dosis muy superiores a las recomendadas en la práctica clínica, no habiéndose descrito ningún caso en primates ni en humanos²⁰. En los ensayos clínicos que comprenden el programa LEAD, se ha observado un aumento de los niveles plasmáticos de calcitonina en pacientes tratados con liraglutida (por debajo del límite considerado como indicativo de carcinoma de tiroides) y se han descrito algunos casos de bocio y neoplasia tiroidea, sobre todo en pacientes con antecedentes de alteraciones o enfermedades tiroideas^{1,2,14,17,18}. En general, parece que la incidencia de efectos adversos relacionados con el tiroides fue mayor en los grupos de pacientes tratados con liraglutida que en los otros: 35,5 frente a 22,0 eventos/1.000 pacientes-año². La tasa de acontecimientos adversos tiroideos graves observados fue: 5,4 (liraglutida total), 2,1 (placebo) y 0,8 (comparadores) eventos/1.000 pacientes-año¹.

La liraglutida se ha asociado a reacciones de hipersensibilidad -principalmente urticaria- con mayor frecuencia que cualquiera de los comparadores incluidos en los ensayos clínicos (11,6 frente a 4,4 eventos/1.000 pacientes-año), aunque en su mayoría fueron de poca gravedad². El desarrollo de anticuerpos frente a liraglutida ha sido en general bajo (<10%) y no parece afectar a la eficacia (control de la glucemia) o la seguridad del medicamento^{2,14,16,18}. No obstante, la información relacionada con esta cuestión debe considerarse insuficiente ya que en la mayoría de los estudios se utilizan formulaciones de liraglutida diferentes a las comercializadas²; por otra parte, no todos los estudios presentan datos en este sentido.

La liraglutida no se ha asociado a problemas cardiovasculares destacables en los ensayos clínicos realizados, si bien, este aspecto no debería considerarse establecido dada la insuficiente información disponible sobre su uso a largo plazo^{2,17}.

Cabe destacar la escasa información disponible sobre la seguridad de liraglutida a largo plazo, la ausencia de estudios de farmacovigilancia y la limitada experiencia de uso^{12,17}. En esta línea, dentro del Plan de Riesgos de la EMA para liraglutida se recomienda realizar un seguimiento del medicamento y ampliar la investigación sobre su seguridad a largo plazo, especialmente en relación al riesgo cardiovascular, neoplasias, alteraciones tiroideas, pancreatitis, inmunogenicidad y utilización en pacientes con insuficiencia renal o alteraciones hepáticas^{2,14}.

Precauciones de uso y utilización en situaciones especiales¹

A la vista del riesgo potencial de pancreatitis asociado al uso de liraglutida, se recomienda informar a los pacientes tratados sobre los síntomas que pueden ser indicativos de dicha situación, instándoles a la notificación de los mismos (náuseas y vómitos persistentes y dolor abdominal intenso y persistente) debiendo suspender el tratamiento ante cualquier sospecha de pancreatitis^{1,14}.

La liraglutida no se ha mostrado teratogénica en estudios realizados en animales¹², aunque sí ha mostrado toxicidad reproductora¹. Se encuentra clasificada con la categoría C (riesgo de teratogenia no descartado)¹⁸, no recomendándose su uso durante el embarazo¹. Tampoco se recomienda su uso durante la lactancia, dada la limitada experiencia disponible en este sentido¹.

No se considera necesario realizar ajustes de dosis de liraglutida en mayores de 65 años, si bien, la experiencia es limitada sobre su uso en mayores de 75 años. No se conoce su seguridad en menores de 18 años por lo que no debe utilizarse en los mismos^{1,14}.

En principio, no parece necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina $\leq 60-90$ ml/min), si bien, se dispone de experiencia e información limitadas sobre su uso en insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-59 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min); no debiendo utilizarse en ninguno de estos casos^{1,2,14}. Tampoco se dispone de información sobre su uso en pacientes con insuficiencia hepática (de cualquier grado), insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética, desaconsejándose también su uso en estos casos^{1,2,14}.

Interacciones¹

La liraglutida no se metaboliza por los isoenzimas del citocromo P450 y, prácticamente, carece de efecto inhibidor sobre las mismas^{1,17}. Al igual que exenatida, retrasa el vaciamiento gástrico, pudiendo -hipotéticamente- alterar la absorción de medicamentos que se administren conjuntamente, reduciendo las concentraciones plasmáticas de los mismos o aumentando el tiempo de concentración máxima^{1,17,18}. Hasta la fecha, no se han descrito interacciones clínicamente significativas al administrar liraglutida conjuntamente con paracetamol, digoxina, lisinopril, griseofulvina, atorvastatina y etinilestradiol/levonorgestrel^{1,17}.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: rosiglitazona, pioglitazona, glimepirida, exenatida, sitagliptina, vildagliptina, insulina glargina, insulina NPH.

No se dispone de estudios comparativos de liraglutida (en terapia doble o triple) frente a pioglitazona, insulina NPH ni vildagliptina. No se analizará la utilización de liraglutida en monoterapia al no encontrarse autorizada esta indicación.

Eficacia:

Reducción de los niveles plasmáticos de HbA_{1c}:

- *Liraglutida en terapia doble:* similar a glimepirida (asociadas a metformina). Diferencia significativa (superior) frente a rosiglitazona (asociadas a glimepirida) y sitagliptina (asociadas a metformina). Rosiglitazona se utiliza a dosis bajas y su comercialización ha sido suspendida en Europa por efectos adversos. El estudio frente a sitagliptina es abierto.
- *Liraglutida en terapia triple:* superior a insulina glargina (asociadas a metformina+glimepirida) pero relevancia clínica escasa. El tratamiento con insulina glargina es abierto y la dosis de ésta se ajusta de forma individualizada en cada paciente.
- *Liraglutida frente a exenatida:* diferencia significativa favorable a liraglutida (asociadas a metformina±sulfonilurea) pero de escasa relevancia clínica. El estudio es abierto.

Reducción del peso corporal de los pacientes: liraglutida comparable a exenatida, diferencias significativas frente a rosiglitazona, glimepirida e insulina glargina (en general producen aumento de peso) y sitagliptina.

Se desconoce la posible influencia de liraglutida sobre la morbimortalidad asociada a la DM2 a largo plazo.

Seguridad: la tasa de abandonos por efectos adversos en los ensayos clínicos fue mayor en todos los grupos de pacientes tratados con liraglutida frente a cualquiera de los comparadores, excepto exenatida.

La incidencia y perfil de efectos adversos fueron similares a exenatida, siendo los más frecuentes las alteraciones gastrointestinales: menos persistentes con liraglutida que con exenatida y más frecuentes que con insulina glargina y sitagliptina.

Incidencia relativamente baja de hipoglucemias por liraglutida, mayor al asociarse con una sulfonilurea; incidencia algo inferior a rosiglitazona y glimepirida y similar a otros antidiabéticos.

Los datos disponibles son insuficientes para establecer perfil de seguridad definitivo de liraglutida frente otros antidiabéticos, especialmente en lo relativo a las alteraciones gastrointestinales y el riesgo de hipoglucemia.

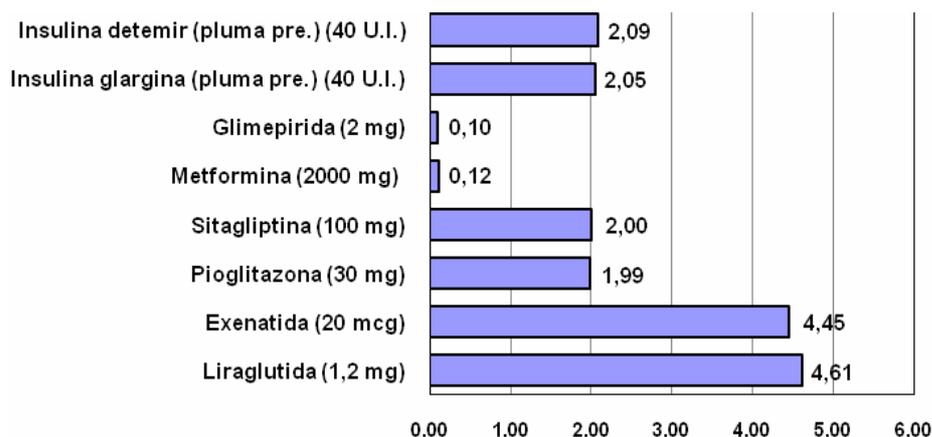
No se dispone de información sobre la seguridad de liraglutida a largo plazo.

Interrogantes sobre el riesgo de efectos adversos tiroideos (incluyendo neoplasias), pancreatitis, inmunogenicidad y efectos adversos cardiovasculares, aspectos que constituyen el principal objetivo del Plan de Riesgos de la EMA.

Pauta: liraglutida: subcutánea 1 vez/d independiente de las comidas; exenatida: subcutánea 2 veces/d en función de las comidas, insulina glargina: subcutánea, ajuste de dosis individualizado; rosiglitazona, glimepirida, sitagliptina: oral (más favorable que liraglutida).

Coste: más cara que todos los comparadores considerados.

COSTE (€/DIA)



LUGAR EN TERAPÉUTICA

Cuando las medidas no farmacológicas –dieta y ejercicio físico- son insuficientes para conseguir un control glucémico adecuado, la mayoría de las guías de práctica clínica sobre el tratamiento de la DM2 recomiendan metformina en monoterapia^{3,13,21-24}.

En los casos en que la monoterapia resulte ineficaz y, si bien ha habido cierta controversia sobre el tema, se propone –de forma mayoritaria- la asociación de metformina con sulfonilurea como segunda opción de tratamiento, por su mayor experiencia de uso y mejor relación coste-efectividad frente a otras asociaciones antidiabéticas dobles. En determinadas circunstancias y en función de las características del paciente, las glitazonas o tiazolidindionas (pioglitazona), los inhibidores de DPP-4 (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina), las insulinas o los incretín miméticos (exenatida, liraglutida) –según los casos- pueden asociarse a metformina o sulfonilurea en terapia doble, cuando exista contraindicación o intolerancia a cualquiera de ellas, o bien, en pacientes que presenten ciertos factores de riesgo (p.ej., riesgo de hipoglucemia, sobrepeso, etc.)^{3,13,21-24}.

Como alternativa en caso de ineficacia de la terapia doble, se recomienda la adición de un tercer agente antidiabético, preferentemente insulina (debido a su mejor relación coste-efectividad), salvo que existan problemas para la insulinización debido a las características del paciente y el uso de la misma pueda ser inadecuado o inaceptable, en cuyo caso podrá considerarse la adición de otro agente antidiabético a la terapia doble, en función de las características y circunstancias del paciente^{3,13,21-24}.

En principio, se considera que los incretín miméticos podrían ser de utilidad -en asociación doble o triple con metformina y/o sulfonilurea- en pacientes que presenten un importante problema de sobrepeso ($IMC \geq 30-35 \text{ Kg/m}^2$) y/o cuando la reducción del peso corporal pueda mejorar otros problemas de salud o factores de riesgo asociados y ser determinante para la mejoría del paciente. En ningún caso, estos agentes son considerados como tratamiento antidiabético de primera elección^{4,13,22,23}.

En los ensayos clínicos comparativos disponibles, la liraglutida ha mostrado su eficacia para reducir los niveles plasmáticos de HbA_{1C} en pacientes con DM2, comparable a glimepirida (terapia doble), superior a rosiglitazona (terapia doble) y a sitagliptina (terapia doble) y superior aunque con escasa relevancia clínica frente a insulina glargina (terapia triple) y exenatida (terapia doble o triple). Los pacientes tratados con liraglutida experimentaron una reducción de peso comparable a la producida con exenatida, pero significativamente superior a otros antidiabéticos, algunos de los cuales produjeron aumento de peso. Dicha reducción fue más marcada al inicio del tratamiento y en los pacientes con mayor IMC.

La tasa de abandonos por efectos adversos en pacientes tratados con la liraglutida fue superior a la observada con cualquiera de los comparadores incluidos en los ensayos clínicos (exceptuando exenatida), especialmente los relacionados con alteraciones gastrointestinales, que constituyen los efectos adversos más frecuentes en pacientes tratados con liraglutida. Su perfil de seguridad es semejante al de exenatida, asociándose a una incidencia relativamente baja de hipoglucemias (inferior a rosiglitazona y glimepirida y comparable a otros antidiabéticos), que parece aumentar cuando se combina con una sulfonilurea. A raíz de los ensayos clínicos, se han planteado interrogantes relacionados con el riesgo de efectos adversos tiroideos (incluyendo neoplasias), pancreatitis, inmunogenicidad y efectos adversos cardiovasculares, aspectos que constituyen el principal objetivo del Plan de Riesgos recomendado por la EMA.

Los estudios comparativos realizados con liraglutida presentan importantes limitaciones que podrían afectar a la validez de sus resultados, como son: su corta duración y la utilización de una variable subrogada -reducción de los niveles plasmáticos de HbA_{1C} - en lugar de criterios de morbimortalidad como principal medida de la eficacia; además de, en algunos casos, la utilización de dosis inadecuadas, incluir pocos pacientes o ser de diseño abierto. No se dispone de estudios comparativos a largo plazo y faltan estudios frente a algunos antidiabéticos utilizados en asociación doble o triple en la práctica clínica (pioglitazona, vildagliptina, insulinas, etc.). Se desconoce la posible influencia de liraglutida sobre la morbimortalidad y las complicaciones asociadas a la DM2, la evolución clínica de la enfermedad o la calidad de vida de los pacientes, siendo necesaria, además, la realización de estudios post-comercialización o de farmacovigilancia, que permitan establecer de forma definitiva su perfil de seguridad frente a otros antidiabéticos a largo plazo.

Hasta la fecha, parece que la principal ventaja destacable de liraglutida frente a otros antidiabéticos (excluyendo exenatida) estaría relacionada con la reducción del peso corporal de los pacientes. En este sentido, la liraglutida -en asociación doble o triple con metformina y/o sulfonilurea- podría considerarse como una alternativa de utilidad en determinados pacientes con DM2, cuando la reducción del peso constituya un aspecto importante o decisivo para seleccionar el tratamiento antidiabético. Frente a exenatida, cabría destacar la ventaja de su administración en una única dosis diaria, independiente de las comidas^{4,12,14,16-19}.

Según recomendaciones del NICE, la liraglutida podría utilizarse en las mismas circunstancias y con los mismos criterios que exenatida⁴:

- en terapia doble (junto con metformina o sulfonilurea), en pacientes no controlados adecuadamente con la monoterapia, cuando exista intolerancia o contraindicación a metformina o sulfonilurea; y también a glitazonas e inhibidores DPP-4.
- en terapia triple (junto con metformina+sulfonilurea o metformina+glitazona), en pacientes no controlados adecuadamente con la terapia doble, que presenten un importante problema de sobrepeso ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$), que resulte muy limitante para el paciente y pueda conllevar alteraciones psicológicas y/o problemas médicos; o bien, en pacientes con $IMC < 35 \text{ kg/m}^2$, cuando el uso de insulina sea inadecuado o imposible, o la reducción del peso corporal del paciente pueda mejorar otros problemas de salud o factores de riesgo asociados y ser determinante para la mejoría del paciente.

Las evidencias disponibles hasta el momento no justifican que la liraglutida constituya una alternativa con ventajas terapéuticas significativas frente a los antidiabéticos previamente disponibles. Cabe destacar la ausencia de ventajas demostradas (en cuanto a su eficacia y seguridad) frente a la asociación de metformina+sulfonilurea, considerada de referencia en terapia doble así como frente a las posibles alternativas en terapia triple. Adicionalmente, habría que considerar que su coste es superior a otros antidiabéticos.

CONCLUSIONES

La liraglutida es un nuevo medicamento antidiabético perteneciente a la clase de los “incretín miméticos” o “agonistas de los receptores de GLP-1” (péptido similar al glucagón tipo I), como exenatida, disponible con anterioridad. Ha sido autorizada para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e insuficiente control glucémico en combinación con metformina y/o una sulfonilurea o con metformina y una glitazona.

Se desconoce la posible influencia del tratamiento con liraglutida sobre la morbimortalidad asociada a la DM2, la evolución clínica de la enfermedad o el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes.

Formando parte de terapias dobles o triples, la liraglutida ha mostrado una eficacia comparable a glimepirida, superior a rosiglitazona y a sitagliptina y superior aunque con escasa relevancia clínica frente a insulina glargina y exenatida, para reducir los niveles plasmáticos de HbA_{1c} en pacientes con DM2. No se dispone de estudios comparativos frente a otros antidiabéticos utilizados en asociación doble o triple.

Los pacientes tratados con liraglutida experimentaron una reducción de peso comparable a la producida con exenatida, pero significativamente superior a otros antidiabéticos; ésta fue más marcada al inicio del tratamiento y en los pacientes que presentaban mayor IMC.

Los estudios comparativos realizados con liraglutida presentan importantes limitaciones que podrían afectar a la validez de sus resultados, destacando su corta duración y, en algunos casos, la utilización de dosis inadecuadas, pequeña población o presentar diseño abierto.

La liraglutida se ha asociado a mayor tasa de abandonos por reacciones adversas medicamentosas que otros antidiabéticos, exceptuando a exenatida. Su perfil de seguridad parece semejante al de exenatida, siendo los efectos adversos más frecuentes las alteraciones gastrointestinales. La incidencia de hipoglucemias ha sido relativamente baja, aunque su frecuencia aumenta cuando se combina con una sulfonilurea. Existen incertidumbres relacionadas con el riesgo de reacciones adversas medicamentosas sobre el tiroides y por aparición de pancreatitis así como con su inmunogenicidad y seguridad cardiovascular. No se dispone de información sobre su seguridad a largo plazo.

El tratamiento con liraglutida -junto a otros antidiabéticos orales y como terapia doble o triple- podría constituir una alternativa para aquellos pacientes en los que la reducción del peso constituya un criterio significativo para seleccionar el tratamiento antidiabético: sería el caso de pacientes con importantes problemas de sobrepeso u obesidad. Frente a exenatida, la liraglutida presentaría la ventaja de su administración en una única dosis diaria, independiente de las comidas.

Las evidencias disponibles hasta el momento no justifican que la liraglutida constituya una alternativa con ventajas terapéuticas significativas frente a los antidiabéticos previamente disponibles, siendo el coste del tratamiento superior al de cualquiera de ellos.

FRASE RESUMEN: “Precaución, no vaya a ser que luego pase como con la exenatida y los casos de pancreatitis post-comercialización.”

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ??

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Victoza®. Lab. Novo Nordisk A/S. Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/victoza/H-1026-PI-es.pdf> [consultado 21-1-2011].
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Victoza. DCI: liraglutida. EMEA H/C/001026, 2009. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm> [consultado 21-1-2011].
3. Nuevos tratamientos para la diabetes mellitus tipo 2. ¿Qué aporta el efecto incretina? Bol Ter Andal.2009;25(2):5-8.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus - Final appraisal determination. September 2010. Disponible en URL: www.nice.org.uk [consultado octubre 2010].

5. 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. *Lancet*. 2009;373(9662):473-81.
6. 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). *Diabet Med*. 2009; 26(3):268-78.
7. Nauck M et al. 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(1):84-90.
8. 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(7):1224-30.
9. Russell-Jones D et al. Liraglutide vs insulin 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(10):2046-55.
10. Buse JB et al. Liraglutide once 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(9683):39-47.
11. Pratley RE et al. 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet*.2010;375:1447-56.
12. Liraglutide. New Drug Evaluation.2009;(96). Disponible en URL: www.nyrdtc.nhs.uk [consultado 21-1-2011].
13. Ezquerro P, editor. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la redGDPS. Barcelona: redGDPS y Elsevier España, S.L., 2011. Disponible en URL: <http://www.redgdps.org/> [consultado febrero 2011].
14. "Avis de la Commission – Victoza". HAS – Commission de la transparence.2009;(2 décembre):1-24.
15. 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.
16. Liraglutide 6 mg/mL prefilled pen for injection (3 mL) (Victoza®). Scottish Medicines Consortium. 2009(Dec);(585/09). Disponible en URL: <http://www.scottishmedicines.org.uk/> [consultado 21-1-2011].
17. Liraglutide (Victoza®). *Rev Prescr*.2010;30(317):168-71.
18. Liraglutide (Victoza) for type 2 diabetes. *Med Lett Drugs Ther*.2010;52(1335):25-7.
19. Liraglutide (Victoza®). MTRAC.2010;(Jan). Disponible en URL: www.mtrac.co.uk [consultado 7-5-2011].
20. Bjerre Knudsen L et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology*.2010;151:1473-86.
21. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: newer agents. NICE short clinical guideline 87. May 2009. Disponible en URL: www.nice.org.uk [consultado 21-1-2011].
22. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes. NICE clinical guideline 87. Quick reference guide. May 2009. Disponible en URL: www.nice.org.uk [consultado 21-1-2011].
23. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline 116. March 2010. Disponible en URL: www.sign.ac.uk [consultado 23-3-2011].
24. Type 2 Diabetes – second and third – line therapies. CADTH Optimal Therapy Newsletter 2010; (october). Disponible en URL: www.cadth.ca [consultado octubre 2010].

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad y Consumo.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad y Consumo.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.

INFORME DE LIRAGLUTIDA: TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)							
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
LIRAGLUTIDA EN TERAPIA DOBLE							
<p>Ref. 6</p> <p>Marre M et al. Diabet Med 2009; 26(3): 268-78.</p> <p>(LEAD-1)</p>	<p>EC fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, diseño de grupos paralelos.</p> <p>Análisis previo de no inferioridad frente al comparador (margen preestablecido 0,4 %) y una vez demostrada ésta, se analiza la superioridad (ITT)</p> <p><u>Objetivo:</u> Comparar eficacia y seguridad de GL+LI frente a GL+PL y GL+RO en pacientes con DM2</p>	<p>1.041 pacientes (18-80 años), de peso corporal 82 ± 17 kg ($IMC \leq 45$ kg/m²) con DM2, no controlados previamente con AO (≥ 3 meses) en monoterapia (HbA_{1C} 7-11%) o asociación (HbA_{1C} 7-10%)</p> <p><u>Criterios exclusión:</u> Tratamiento con insulina 3 meses anteriores, alteración hepática o renal, HTA no controlada ($\geq 180/100$ mm Hg), cáncer, tratamientos concomitantes (no AO) que pudieran afectar los niveles plasmáticos de glucosa.</p>	<p>GL (2-4 mg/d) + LI (0,6 mg/d) (n=233) vs GL (2-4 mg/d) + LI (1,2 mg/d) (n=228) vs GL (2-4 mg/d) + LI (1,8 mg/d) (n=234) vs GL (2-4 mg/d) + PL (n=114) vs GL (2-4 mg/d) + RO (4 mg/d) (n=232)</p> <p><u>Duración:</u> 26 semanas</p>	<p>Eficacia</p> <p><u>Variable principal</u> Reducción de los niveles de HbA_{1C} desde el inicio hasta el final del tratamiento</p> <p>Diferencia HbA_{1C} LI vs RO (95% IC)</p> <p><u>Variables secundarias</u> Variación del peso corporal desde el inicio al final del tratamiento</p> <p>Seguridad EA muy graves</p> <p>Episodios hipoglucémicos menores (#)</p>	<p>Análisis por ITT (superioridad)</p> <p>GL+LI (0,6 mg): -0,6% GL+LI (1,2 mg): -1,1% GL+LI (1,8 mg): -1,1% GL+PL: + 0,2% GL+RO: -0,4 %</p> <p>GL+LI (0,6 mg): -0,2% [-0,4 a -0,02] (p=0,0429) GL+LI (1,2 mg): -0,6% [-0,8 a -0,5] (p<0,0001) GL+LI (1,8 mg/d): -0,7% [-0,9 a -0,5] (p<0,0001)</p> <p>GL+LI (0,6 mg): +0,7 kg GL+LI (1,2 mg): +0,3 kg GL+LI (1,8 mg): -0,2 kg GL+PL: -0,1 kg GL+RO: +2,1 kg LI (todas las dosis) vs RO (p<0,0001)</p> <p>GL+LI (0,6 mg): 3% GL+LI (1,2 mg): 4% GL+LI (1,8 mg): 5% GL+PL: 3% GL+RO: 3%</p> <p>GL+LI (0,6 mg): 5,2% GL+LI (1,2 mg): 9,2% (p=0,0024 vs RO) GL+LI (1,8 mg): 8,1% (p=0,0065 vs RO) GL+PL: 2,6% GL+RO: 4,3%</p>	<p>Estudio pivotal</p> <p>La dosis de RO es inferior a la utilizada en la práctica clínica. La inclusión de RO como comparador es cuestionable, teniendo en cuenta sus potenciales riesgos cardiovasculares y la suspensión de su comercialización en Europa.</p> <p>La reducción de los niveles de HbA_{1C} fue mayor en todos los grupos de pacientes tratados previamente con AO en monoterapia frente a los tratados con AO en asociación</p> <p>No se describe un método sistemático para el análisis de la seguridad. El investigador cuestiona la causalidad de los EA muy graves en todos los grupos de tratamiento</p> <p>La inclusión de LI a dosis de 0,6 mg no parece pertinente, ya que ésta se recomienda como dosis inicial, que debe aumentarse a 1,2 mg a la semana de comenzar el tratamiento</p> <p>Antes de analizar la</p>	<p>Total: 4 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 1</p>

				<p>Episodios hipoglucémicos graves</p> <p>Pancreatitis</p> <p>Otros: desarrollo de anticuerpos a LI, tolerabilidad gastrointestinal, pulso, signos vitales, ECG, análisis bioquímico y hematológico, niveles de calcitonina</p> <p>Abandonos Por cualquier causa:</p> <p>Por EA:</p>	<p>1 (LI 1,8 mg)</p> <p>1 (LI 0,6 mg)</p> <p>(NE)</p> <p>Total: 14,1% GL+LI (0,6 mg): 11% GL+LI (1,2 mg): 14% GL+LI (1,8 mg): 9% GL+PL: 27% GL+RO: 16%</p> <p>Total: 3,7% GL+LI (0,6 mg): 2,1% GL+LI (1,2 mg): 4,8% GL+LI (1,8 mg): 3,8% GL+PL: 5,3% GL+RO: 3%</p>	<p>superioridad se establece la no-inferioridad de la asociación GL+LI vs GL+RO</p>	
<p>Ref. 7</p> <p>Nauck M et al. Diabetes Care 2009; 32(1): 84-90. (LEAD-2)</p>	<p>EC fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, diseño de grupos paralelos.</p> <p>Análisis previo de no inferioridad frente al comparador (margen preestablecido 0,4 %) y una vez demostrada ésta, se analiza la superioridad (ITT)</p> <p><u>Objetivo:</u> Comparar eficacia y seguridad de ME+LI frente a ME+PL y ME+GL en pacientes con DM2</p>	<p>1.091 pacientes (25-79 años) con IMC ≤ 40 kg/m², con DM2, no controlados previamente con AO (≥ 3 meses) en monoterapia (HbA_{1c} 7-11%) o asociación (HbA_{1c} 7-10%)</p> <p><u>Criterios exclusión:</u> Tratamiento con insulina 3 meses anteriores, enfermedad cardíaca, alteración hepática o renal.</p>	<p>ME (1,5-2 g/d) + LI (0,6 mg/d) (n=242) vs ME (1,5-2 g/d) + LI (1,2 mg/d) (n=241) vs ME (1,5-2 g/d) + LI (1,8 mg/d) (n=242) vs ME (1,5-2 g/d) + PL (n=122) vs ME (1,5-2 g/d) + GL (4 mg/d) (n=244)</p> <p><u>Duración:</u> 26 semanas + 18 meses extensión (diseño abierto)</p>	<p>Eficacia</p> <p><u>Variable principal</u> Reducción de los niveles de HbA_{1c} desde el inicio hasta el final del tratamiento</p> <p>Diferencia HbA_{1c} LI vs GL (95% IC)</p>	<p>Análisis por ITT (superioridad)</p> <p>ME + LI (0,6 mg): -0,7% ME + LI (1,2 mg): -1,0% ME + LI (1,8 mg): -1,0% ME + PL: +0,1% ME + GL: -1,0%</p> <p>ME + LI (0,6 mg): 0,3% [0,1 a 0,5] (p=0,0009) ME + LI (1,2 mg): 0,01% [-0,2 a 0,2] (NS) ME + LI (1,8 mg): -0,02% [-0,2 a 0,2] (NS)</p>	<p>Estudio pivotal</p> <p>La reducción de los niveles de HbA_{1c} fue mayor en todos los grupos de pacientes tratados previamente con AO en monoterapia frente a los tratados con AO en asociación</p> <p>La inclusión de LI a dosis de 0,6 mg no parece pertinente, ya que ésta se recomienda como dosis inicial, que debe aumentarse a 1,2 mg a la semana de comenzar el tratamiento</p>	<p>Total: 5 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p>

				<p><u>Variables secundarias</u> Variación del peso corporal desde el inicio al final del tratamiento</p> <p>Seguridad EA más frecuentes: alteraciones gastrointestinales</p> <p>Episodios hipoglucémicos menores (#)</p> <p>Episodios hipoglucémicos graves</p> <p>Pancreatitis</p> <p>Otros: signos vitales, ECG, análisis bioquímico y hematológico, niveles de calcitonina</p> <p>Abandonos Por cualquier causa:</p> <p>Debido a EA:</p>	<p>ME+LI vs GL (p<0,0001)</p> <p>ME + LI (0,6 mg): 35% ME + LI (1,2 mg): 40% ME + LI (1,8 mg): 44% ME + PL: 17% ME + GL: 17% (NE)</p> <p>ME + LI (todas las dosis): ~3% (p<0,001 vs GL) ME + PL: ~3% ME + GL: 17%</p> <p>0</p> <p>1 (LI 1,2 mg)</p> <p>(Dif. NS)</p> <p>Total: 19,3% ME + LI (0,6 mg): 14% ME + LI (1,2 mg): 18% ME + LI (1,8 mg): 21% ME + PL: 39% ME + GL: 14%</p> <p>Total: 6,7% ME + LI (0,6 mg): 5% ME + LI (1,2 mg): 10% ME + LI (1,8 mg): 12% ME + PL: 2% ME + GL: 3%</p>	<p>Antes de analizar la superioridad se establece la no-inferioridad de la asociación ME+LI vs ME+GL</p>	
--	--	--	--	--	---	--	--

<p>Ref. 11 Pratlley RE et al. Lancet 2010; 375: 1447-56.</p>	<p>EC multicéntrico, aleatorizado, diseño abierto, grupos paralelos.</p> <p>Análisis previo de no inferioridad frente al comparador (margen preestablecido 0,4 %) y una vez demostrada ésta, se analiza la superioridad (ITT)</p> <p><u>Objetivo:</u> Comparar eficacia y seguridad de ME+LI frente a ME+SI en pacientes con DM2</p>	<p>665 pacientes (18-80 años) con IMC \leq 45 kg/m², con DM2, no controlados previamente con ME dosis \geq1.500 mg/d durante al menos 3 meses (HbA_{1c} 7,5-10%)</p> <p><u>Criterios exclusión:</u> Tratamiento con AO 3 meses anteriores (exceptuando ME), hipoglucemia grave o recurrente, uso concomitante de medicamentos que pudieran afectar la glucemia, alteración hepática o renal, enfermedad cardiovascular, cáncer.</p>	<p>ME (\geq1.500 mg/d) + LI (1,2 mg/d (n=225) vs ME (\geq1.500 mg/d) + LI (1,8 mg/d) (n=221) vs ME (\geq1.500 mg/d) + SI (100 mg/d) (219)</p> <p><u>Duración:</u> 26 semanas + 26 semanas extensión</p>	<p>Eficacia</p> <p><u>Variable principal</u> Reducción de los niveles de HbA_{1c} desde el inicio hasta el final del tratamiento (semana 26) (95% IC)</p> <p><u>Variables secundarias</u> Variación del peso corporal desde el inicio al final del tratamiento</p> <p>Seguridad Episodios hipoglucémicos menores (#) Episodios hipoglucémicos graves Pancreatitis EA</p> <p>EA más frecuentes: alteraciones</p>	<p>Análisis por ITT (superioridad)</p> <p>ME+LI (1,8 mg): -1,5% [-1,63 a -1,37] ME+LI (1,2 mg): -1,24% [-1,37 a -1,11] ME+SI: -0,9% [-1,03 a -0,77]</p> <p>LI (1,8 mg): -0,6% [-0,77 a -0,43] (p<0,0001) LI (1,2 mg): -0,34% [-0,51 a -0,16] (p<0,0001)</p> <p>LI (1,8 mg): -3,38 kg LI (1,2 mg): -2,86 kg SI: -0,96 kg LI vs SI (p<0,0001)</p> <p>(Dif. NS)</p> <p>1 (LI 1,2 mg)</p> <p>0</p> <p><u>Total</u> LI (1,8 mg): 73% LI (1,2 mg): 66% SI: 58%</p> <p><u>Muy graves</u> LI (1,8 mg): 3% LI (1,2 mg): 3% SI: 2%</p> <p><u>Graves:</u> LI (1,8 mg): 3% LI (1,2 mg): 3% SI: 4%</p> <p><u>Náuseas:</u> LI (1,8 mg): 27%</p>	<p>Metodología similar al estudio LEAD-6</p> <p>Parte de información de la metodología y el análisis de los resultados se incluyen en anexos al estudio.</p> <p>Globalmente, no se describen diferencias significativas entre LI y SI para los EA analizados. No se describe un análisis sistemático de los EA.</p> <p>Antes de analizar la superioridad se establece la no inferioridad de la asociación ME+LI vs ME+SI</p>	<p>Total: 3 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p>
--	---	---	---	---	--	--	--

				gastrointestinales	LI (1,2 mg): 21% SI: 5% <u>Diarrea:</u> LI (1,8 mg): 11% LI (1,2 mg): 7% SI: 5% <u>Vómitos:</u> LI (1,8 mg): 10% LI (1,2 mg): 8% SI: 4%		
				<u>Otros:</u> análisis bioquímico y hematológico, niveles de calcitonina	(Dif. NS)		
				Abandonos Por cualquier causa:	LI (1,8 mg): 27 LI (1,2 mg): 52 SI: 25		
				Debido a EA:	LI (1,8 mg): 15 LI (1,2 mg): 14 SI: 4		
LIRAGLUTIDA EN TERAPIA TRIPLE							
Ref. 8 Zinman B et al. Diabetes Care 2009; 32(7): 1224-30. (LEAD-4)	EC fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, diseño de grupos paralelos <u>Objetivo:</u> Comparar eficacia y seguridad de ME+RO+LI frente a ME+RO+PL en pacientes con DM2	533 pacientes (18-80 años) con IMC ≤ 45 kg/m ² , con DM2, no controlados previamente con AO (≥ 3 meses) en monoterapia (HbA _{1c} 7-11%) o asociación (HbA _{1c} 7-10%) <u>Criterios exclusión:</u> Tratamiento con insulina 3 meses anteriores, enfermedad cardiaca, alteración hepática o renal	LI (1,2 mg/d) + ME (2 g/d) + RO (8 mg/d) (n=178) vs LI (1,8 mg/d) + ME (2 g/d) + RO (8 mg/d) (n=178) vs PL + ME (2 g/d) + RO (8 mg/d) (n=177) <u>Duración:</u> 26 semanas	Eficacia <u>Variable principal</u> Reducción de los niveles de HbA _{1c} desde el inicio hasta el final del tratamiento Diferencia HbA _{1c} LI vs PL (95% IC) <u>Variabes secundarias</u> Variación del peso corporal desde el inicio al final del tratamiento Seguridad EA más frecuentes: alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea)	Análisis por ITT LI (1,2 mg) + ME + RO: -1,5% LI (1,8 mg) + ME + RO: -1,5% PL + ME + RO: -0,5% LI (1,2 mg) + ME + RO: -0,9% [-1,1 a -0,8] (p<0,0001) LI (1,8 mg) + ME + RO: -0,9% [-1,1 a -0,8] (p<0,0001) LI (1,2 y 1,8 mg): ↓ peso PL: ↑ peso (p<0,0001) LI (1,2 mg): 45% LI (1,8 mg): 56% PL: 19% (NE)	Estudio pivotal Resultados de relevancia cuestionable, al comparar LI en terapia triple frente a la terapia doble asociada a PL. No parece adecuada la inclusión de RO, teniendo en cuenta sus potenciales riesgos cardiovasculares y la suspensión de su comercialización en Europa.	Total: 5 puntos Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1

				<p>Episodios hipoglucémicos menores (#)</p> <p>Episodios hipoglucémicos graves</p> <p>Pancreatitis</p> <p>Otros: signos vitales, ECG, análisis bioquímico y hematológico y niveles de calcitonina</p> <p>Abandonos Por cualquier causa:</p> <p>Debido a EA:</p>	<p>LI (1,2 mg): 9% (p=0,004 vs PL) LI (1,8 mg): 7,9% PL: 5,1%</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>(Dif. NS)</p> <p>Total: 23,6% LI (1,2 mg): 14% LI (1,8 mg): 25,3% PL: 31,6%</p> <p>Total: 8,3% LI (1,2 mg): 6,2% LI (1,8 mg): 15,2% PL: 3,4%</p>		
<p>Ref. 9</p> <p>Russell-Jones D et al. Diabetologia 2009; 52(10): 2046-55. (LEAD-5)</p>	<p>EC fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego (excepto el grupo tratado con IG), diseño de grupos paralelos.</p> <p>Análisis previo de no inferioridad frente al comparador (margen preestablecido 0,4 %) y una vez demostrada ésta, se analiza la superioridad (ITT)</p> <p><u>Objetivo:</u> Comparar eficacia y seguridad de ME+GL+LI frente a ME+GL+PL y ME+GL+IG en pacientes con DM2</p>	<p>581 pacientes (18-80 años) con IMC \leq 45 kg/m², con DM2, no controlados previamente con AO (\geq 3 meses) en monoterapia (HbA_{1C} 7,5-10%) o asociación (HbA_{1C} 7-10%)</p> <p><u>Criterios exclusión:</u> Tratamiento con insulina 3 meses anteriores (excepto tratamientos puntuales), alteración hepática o renal, enfermedad cardiovascular, retinopatía proliferativa o maculopatía, HTA (\geq 180/100 mm Hg), cáncer, embarazo, hipoglucemia</p>	<p>LI (1,8 mg/d) + ME (2 g/d) + GL (2-4 mg/d) (n=232) vs PL + ME (2 g/d) + GL (2-4 mg/d) (n=115) vs IG (100 UI/mL) + ME (2 g/d) + GL (2-4 mg/d) (n=234)</p> <p>La dosis de IG se ajusta en cada paciente en función de la glucemia</p> <p><u>Duración:</u> 26 semanas</p>	<p>Eficacia</p> <p><u>Variable principal</u> Reducción de los niveles de HbA_{1C} desde el inicio hasta el final del tratamiento</p> <p>Diferencia HbA_{1C} LI vs IG (95% IC)</p> <p><u>Variables secundarias</u> Variación del peso corporal desde el inicio al final del tratamiento (95% IC)</p> <p>Seguridad Episodios hipoglucémicos menores (#)</p> <p>Episodios hipoglucémicos</p>	<p>Análisis por ITT (superioridad)</p> <p>LI+ME+GL: -1,3% PL+ME+GL: -0,2% IG+ME+GL: -1,1%</p> <p>-0,2% [-0,4 a -0,1] (p=0,0015)</p> <p>LI y PL: ↓ peso IG: ↑ peso LI vs IG: -3,43 [-4 a -2,86] (p<0,0001)</p> <p>LI: 27,4% PL: 16,7% IG: 28,9% (Dif. NS)</p> <p>5 (LI)</p>	<p>Estudio pivotal</p> <p>Antes de analizar la superioridad se establece la no-inferioridad de la asociación LI+ME+GL vs IG+ME+GL</p> <p>Limitaciones del estudio: el tratamiento con IG no se realizó a doble ciego (diseño abierto) y la dosis de ésta se ajustó en función de la glucemia de cada paciente.</p>	<p>Total: 3 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p>

		recurrente o no controlada, seropositivos hepatitis B, anticuerpos hepatitis C, tratamientos concomitantes (no AO) que pudieran afectar los niveles plasmáticos de glucosa.		<p>graves</p> <p>Pancreatitis</p> <p>EA más frecuentes: alteraciones gastrointestinales</p> <p>Otros: dispepsia, vómitos, nasofaringitis, cefalea, desarrollo anticuerpos LI, signos vitales, ECG, análisis bioquímico y hematológico, niveles de calcitonina</p> <p>Abandonos Por cualquier causa:</p> <p>Debido a EA:</p>	<p>0</p> <p><u>Náuseas:</u> LI: 14% PL: 3,5% IG: 1,3% (p<0,0001) <u>Diarrea:</u> LI: 10% PL: 5,3% IG: 1,3% (p<0,0001)</p> <p>Resultados variables (Dif. NS en la mayoría de los casos). Los resultados no se describen de forma clara ni sistemática</p> <p>Total: 10,2% LI: 10,8% PL: 16,5% IG: 6,4%</p> <p>Total: 2,9% LI: 4,7% PL: 0,9% IG: 2,1%</p>		
LIRAGLUTIDA vs EXEXENATIDA: TERAPIA DOBLE Y TRIPLE							
<p>Ref. 10</p> <p>Buse JB et al. Lancet 2009; 374(9683): 39-47. (LEAD-6)</p>	<p>EC fase III, multicéntrico, aleatorizado, diseño abierto, grupos paralelos.</p> <p>Análisis previo de no inferioridad frente al comparador (margen preestablecido 0,4 %) y una vez demostrada ésta, se analiza la superioridad (ITT)</p> <p><u>Objetivo:</u> Comparar eficacia y seguridad de</p>	<p>464 pacientes (18-80 años) con IMC ≤ 45 kg/m², con DM2, no controlados previamente con ME y/o SU a las dosis máxima tolerada durante al menos 3 meses (HbA_{1C} 7-10%)</p> <p><u>Criterios exclusión:</u> Tratamiento con insulina 3 meses anteriores (excepto tratamientos puntuales), tratamiento previo con</p>	<p>ME ± SU + LI (1,8 mg/d) (n=233) vs ME ± SU + EX (10 mcg x 2 veces/d) (n=231)</p> <p><u>Duración:</u> 26 semanas + 14 semanas extensión (LI) Fase previa de ajuste de dosis de LI (2 semanas) y EX (4 semanas)</p>	<p>Eficacia</p> <p><u>Variable principal</u> Reducción de los niveles de HbA_{1C} desde el inicio hasta el final del tratamiento (semana 26)</p> <p>Diferencia HbA_{1C} LI vs EX (95% IC)</p> <p><u>Variabes secundarias</u> Variación del peso corporal y PA desde el inicio al final del tratamiento (semana</p>	<p>Análisis por ITT (superioridad)</p> <p>ME±SU+LI: -1,1% ME±SU+EX: -0,8%</p> <p>-0,3% [-0,5 a -0,2] (p<0,0001)</p> <p>LI vs EX (Dif. NS)</p>	<p>La variable primaria también se analiza PP</p> <p>El investigador cuestiona la causalidad de los EA muy graves asociados a LI</p> <p>Globalmente, no se describen diferencias significativas entre LI y EX para los EA analizados. Las náuseas y vómitos fueron menos persistentes con LI.</p>	<p>Total: 3 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p>

	ME+SU+LI frente a ME+SU+EX en pacientes con DM2	EX o LI, alteración hepática o renal, enfermedad cardiovascular, retinopatía o maculopatía requiriendo tratamiento, HTA (\geq 180/100 mm Hg), cáncer.		26) Seguridad Episodios hipoglucémicos menores (#) Episodios hipoglucémicos graves Pancreatitis EA EA más frecuentes: alteraciones gastrointestinales Otros: signos vitales, ECG, análisis bioquímico y hematológico, niveles de calcitonina, desarrollo de anticuerpos Abandonos Por cualquier causa: Debido a EA:	LI: 26% EX: 34% (p=0,0131) 0 0 Total LI: 74,9% EX: 78,9% <u>Muy graves</u> LI: 5,1% EX: 2,6% <u>Graves:</u> LI: 7,2% EX: 4,7% <u>Náuseas:</u> LI: 25,5% EX: 28% <u>Diarrea:</u> LI: 12,3% EX: 12,1% <u>Vómitos:</u> LI: 6% EX: 9,9% (Dif. NS)	Antes de analizar la superioridad se establece la no-inferioridad de la asociación ME±SU+LI vs ME±SU+EX No se especifican claramente las dosis de ME y SU. Los pacientes mantienen la dosis utilizada previamente al estudio. Es el único estudio comparativo publicado de LI frente a EX	
--	---	--	--	---	--	---	--

EC: ensayo clínico; **EA:** efectos adversos; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **HbA_{1c}:** hemoglobina glicosilada; **IMC:** índice de masa corporal; **HTA:** hipertensión arterial; **NS:** no significativo; **NE:** no se especifican datos en el estudio sobre la significación; **AO:** antidiabéticos orales; **PL:** placebo; **LI:** liraglutida; **GL:** glimepirida; **RO:** rosiglitazona; **ME:** metformina; **IG:** insulina glargina; **SU:** sulfonilurea; **EX:** exenatida; **SI:** sitagliptina.

(#).-Episodios hipoglucémicos menores (autotratados): sintomatología y glucosa plasmática <3,1 mmol/l

(*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3