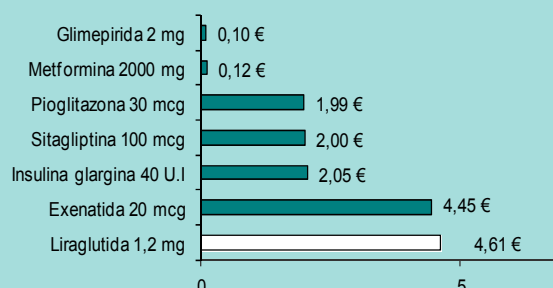


LIRAGLUTIDA

- **Está indicada en doble terapia con metformina o sulfonilurea y en terapia triple con metformina y sulfonilurea/tiazolidindiona, en adultos con DM2 con insuficiente control glucémico.**
- **Su eficacia es similar a glimepirida y algo superior a insulina glargina y exenatida, pero con escasa relevancia clínica.**
- **Produce una reducción de peso comparable a exenatida, que fue mayor al inicio del tratamiento y en los pacientes con mayor IMC.**
- **No se dispone de datos de morbi-mortalidad.**
- **Su perfil de seguridad es similar a exenatida y la incidencia de hipoglucemias baja, aunque aumenta cuando se combina con sulfonilureas.**
- **Se desconoce su seguridad a largo plazo.**

Coste del tratamiento (€)



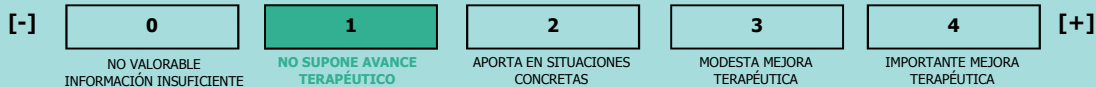
Presentación

▲ **Victoza®** (Novo Nordisk)

Solución inyectable (6mg/ml) en plumas precargadas de 3 ml (138,16 €)

Dispensación: Receta médica. Visado de Inspección Comercializado en Septiembre 2011
Evaluado en Abril 2011

Procedimiento de autorización: Centralizado



Actualmente liraglutida no constituye una alternativa con ventajas terapéuticas significativas frente a los antidiabéticos ya disponibles.

INDICACIONES^{1,2}

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

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

MECANISMO DE ACCIÓN¹⁻³

Es un análogo del GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo I) que incrementa la secreción de insulina, disminuye la de glucagón de forma glucosa dependiente y retrasa el vaciado gástrico produciendo sensación de saciedad.

POSOLOGÍA^{1,2}

Se administra por vía subcutánea una vez al día, independientemente de las comidas. 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; dejando transcurrir una semana para cada incremento de la dosis. No se recomiendan dosis superiores a 1,8 mg/día.

Combinada con ME, en monoterapia o con una glitazona, no hay que ajustar la dosis. Si se añade a una SU (sola o con ME), se debe considerar una reducción de la dosis de SU por el riesgo de hipoglucemia.

EFICACIA CLÍNICA

El programa *LEAD (Liraglutide Efficacy and Action in Diabetes)* com-

prende 6 ensayos clínicos en fase III, aleatorizados, multicéntricos, de grupos paralelos, cinco de ellos a doble ciego¹⁰⁻¹⁵ y uno de diseño abierto¹⁵. Posteriormente se publicó otro de diseño abierto¹⁶.

Estos estudios incluyen más de 4.000 pacientes con DM2 (18-80 años, con IMC ≤ 40 o 45 kg/m²), no controlados previamente con antidiabéticos orales en monoterapia o asociación. Su duración fue de 26 semanas¹¹⁻¹⁶ (11-16), exceptuando uno de 52 semanas que evaluó LI en monoterapia¹⁰.

La variable principal fue la reducción de los niveles plasmáticos de HbA_{1c}, excepto en el *LEAD-4* (terapia triple frente a terapia doble asociada a PL)¹³.

Ningún estudio incluye variables de morbi-mortalidad.

LI en doble terapia

El estudio *LEAD-1* comparó LI frente a rosiglitazona (RO) que se ha suspendido su comercialización en Europa⁹⁻¹⁸, por potenciales riesgos cardiovasculares.

El estudio *LEAD-2* comparó LI (0,6, 1,2 y 1,8 mg/d) frente a glimepirida (GL) (4 mg/d), asociadas ambas a ME (2 g/d). La eficacia fue similar, siendo la reducción de HbA_{1c} de -1%¹².

Un estudio abierto evaluó la eficacia y seguridad de LI (1,2 y 1,8 mg/d) frente a Sitagliptina (SI) (100 mg/d), ambas en combinación con ME ($\geq 1,5$ g/d)¹⁶. La reducción de HbA_{1c} fue mayor en el grupo tratado con ME+LI (-1,5%) que en el de ME+SI (-0,9%).

LI en triple terapia

El estudio *LEAD-5* comparó LI (1,8 mg/d) con de Insulina Glargina (IG) (100 UI/ml, en combinación con ME (2 g/d) y GL (4 mg/d). La disminución de niveles de HbA_{1c} fue mayor estadísticamente con LI (-1,3%) que con IG (-1,1%), pero de escasa relevancia clínica¹⁴.

LI frente a EX (doble y triple terapia)

El estudio *LEAD-6* (diseño abierto) comparó LI (1,8 mg/d) frente a exenatida (EX) (10 mcg x 2 veces/d) con ME y/o SU¹⁵.

La reducción de los niveles de HbA_{1c} fue ligeramente superior en los pacientes tratados con LI (-1,1%) que en los tratados con EX (-0,8%); siendo la diferencia estadísticamente significativa, pero de escasa relevancia clínica.

SEGURIDAD

Reacciones adversas

En los ensayos la tasa de abandonos debido a los efectos adversos fue mayor con LI que con cualquiera de los comparadores^{2,17,20}, exceptuando exenatida¹⁵.

La incidencia de EA graves fue menor con LI que con los comparadores, pero mayor que con EX^{15,20,21}. En cuanto al total de EA, no se aprecian diferencias significativas entre LI y EX: 74% y 78,9% respectivamente.

Los EA más habituales (10%-40%) son las alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) y en menor proporción (3-6%): estreñimiento, dolor

abdominal y dispepsia^{2,17,18,20-23}. Fueron de intensidad leve-moderada, dosis-dependientes y sobre todo al inicio del tratamiento^{2,18,20}.

El *plan de riesgos de la EMA* para LI, recomienda 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^{2,18}.

Contraindicaciones¹

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones¹

No debe utilizarse en DM1 ni en la cetoacidosis diabética. No se recomienda en enfermedad inflamatoria intestinal ni gastroparesia diabética.

Informar a los pacientes tratados con LI sobre los síntomas indicativos de pancreatitis: náuseas y vómitos persistentes y dolor abdominal intenso y persistente; debiendo suspender el tratamiento ante cualquier sospecha^{1,18}.

Si se añade LI a una SU (en monoterapia o asociada a ME), se debe reducir la dosis de SU para disminuir el riesgo de hipoglucemia^{1,2}.

Interacciones

Al igual que la EX, la LI retrasa el vaciado gástrico y puede alterar la absorción de medicamentos por vía oral^{1, 21, 22}.

Utilización en grupos especiales¹

- Embarazo y lactancia: categoría C¹⁸. No utilizar¹.
- Mayores de 75 años: experiencia limitada^{1, 14}.
- Menores de 18 años: no se recomienda su uso^{1, 14}.
- Insuficiencia renal: No debe utilizarse en IR moderada (aclaramiento de creatinina <30-59 ml/min) a grave, (aclaramiento de creatinina <30ml/min).

Nota: Para completar información sobre seguridad consultar ficha técnica

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Liraglutida es un análogo del GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo I) indicado en el tratamiento combinado con metformina o sulfonilurea y en terapia

triple con metformina y una sulfonilurea/tiazolidindiona, en adultos con DM2 con insuficiente control glucémico¹.

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 DM2¹⁰⁻¹⁵.

Los pacientes tratados con liraglutida experimentaron una reducción de peso que fue más marcada al inicio del tratamiento y en los pacientes que presentaban mayor IMC^{2,3}. La diferencia con exenatida es la dosis única, independiente de las comidas.

Liraglutida se ha asociado a mayor tasa de abandonos por reacciones adversas medicamentosas que otros antidiabéticos, exceptuando a exenatida^{2,17-20}. Su perfil de seguridad es similar a exenatida, siendo los efectos adversos más frecuentes las alteraciones gastrointestinales. La incidencia de hipoglucemias es relativamente baja y aumenta cuando se combina con una sulfonilurea.

Se desconoce el efecto de 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.

El plan de riesgos de la EMA^{2,18} advierte de los efectos cardiovasculares, tiroideos (incluyendo neoplasias), pancreatitis e inmunogenicidad.

El tratamiento combinado con los análogos del GLP-1 podría ser una alternativa en los pacientes con importantes problemas de sobrepeso u obesidad.

Las evidencias disponibles actualmente no justifican que 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.

BIBLIOGRAFÍA

Disponible, junto con el Informe completo de Evaluación en <http://www.aragon.es/DepartamentosOrganismosPublicos/Organismos/ServicioAragonesSalud/AreasTematicas/InformacionProfesional/>

Comité de Redacción: Cristina Alonso, Lourdes Asensio, Mercedes Aza, M^a José Buisán, Cristina Carcas, Gonzalo Casañal, M^a Concepción Celaya, Ana Clemente, Francisco José Domínguez, María Elfau, Begoña de Escalante, Miren Arantzazu García, Florencio García, Julián Gómez, Carmen Labarta, M^a Jesús Lallana, M^a Belén Pina, Nadeia Sainz, Javier Tortosa

Edita: Servicio Aragonés de Salud. Dirección de Coordinación Asistencial.
D.L. TE-52-2000 - ISSN: 1578-6927



- Para consultas, sugerencias o aportaciones, dirigirse al farmacéutico de Atención Primaria o a la siguiente dirección de correo: informedicamento@aragon.es.
- Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el PNT de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Instituto Catalán de la Salud, País Vasco, Aragón y Navarra.
- La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.
- Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.
- Los miembros del Comité han realizado una declaración individual de conflictos de interés

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales