

## COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ARAGÓN

### INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	<b>LIRAGLUTIDA</b>
Nombre comercial y presentaciones	▲ VICTOZA® (Novo Nordisk A/S) Solución inyectable (6 mg/ml) en plumas precargadas de 3 ml (138,16 €)
Grupo terapéutico	A10BX - Otros hipoglucemiantes, excluyendo insulinas
Condiciones de dispensación	Con receta médica. Visado de inspección.
Procedimiento de autorización	Centralizado
Fecha de comercialización	Julio 2010
Fecha de evaluación	Marzo 2011

### INDICACIONES<sup>1,2</sup>

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<sup>1,2</sup>

Liraglutida pertenece al grupo conocido como "incretín miméticos"<sup>1,2,4</sup>. 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<sup>1,2</sup>. 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 prolongada<sup>1</sup>.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>

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 litros 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<sup>1,2,3</sup>

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<sup>1,2</sup>.

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 HbA1C y, en terapia triple, además de lo anterior, pérdida de peso de al menos 3%<sup>3</sup>.

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<sup>1,2</sup>.

## EFICACIA CLÍNICA

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 ciego<sup>10-14</sup> y uno de diseño abierto<sup>15</sup>, disponiéndose además de otro estudio de diseño abierto, de publicación posterior<sup>16</sup>. En total, estos estudios incluyen más de 4.000 pacientes con DM2 (18-80 años, con IMC  $\leq$  40 o 45 kg/m<sup>2</sup>), no controlados previamente con antidiabéticos orales en monoterapia o asociación. Su duración fue de 26 semanas<sup>11-16</sup>, exceptuando uno de 52 semanas que evaluó liraglutida en monoterapia<sup>10</sup>.

Estos estudios evalúan la eficacia y seguridad de liraglutida (a diferentes dosis), en monoterapia<sup>10</sup> o en terapia doble o triple con diferentes combinaciones, frente a placebo y/o frente a comparadores activos: rosiglitazona, glimepirida, insulina glargina, exenatida y sitagliptina<sup>11-16</sup>. 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 HbA1C (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)<sup>13</sup>, 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 ITT<sup>2</sup>.

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 HbA1C 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 los estudios (26 semanas) se considera corta para este tipo de tratamientos crónicos<sup>2</sup>. Por otra parte, algunos son de diseño abierto y, en otros casos, se incluye un número escaso de pacientes<sup>3</sup>.

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 HbA1C- 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 /m<sup>2</sup> (2,3).

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 HbA1C preestablecidos como objetivo de control de la glucemia (<7% o ≤6,5%) que, en términos generales, fue más favorable para liraglutida<sup>2</sup>.

#### 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 HbA1C (p<0,0001). Además, el peso corporal disminuyó en los pacientes tratados con liraglutida mientras que aumentó en los tratados con glimepirida<sup>10</sup>. 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 clínica<sup>2</sup>. 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 HbA1C en el grupo de liraglutida: -1,1% (liraglutida+glimepirida) frente a -0,4% (rosiglitazona+glimepirida) (p<0,0001)<sup>6</sup>. Cabe señalar que la dosis de rosiglitazona es inferior a la utilizada en la práctica clínica<sup>2,17</sup> 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<sup>9,18</sup>.

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 HbA1C de -1% en ambos casos<sup>12</sup>.

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 (≥1,5 g/d)-, en pacientes no controlados previamente con metformina<sup>16</sup>. La reducción de los niveles plasmáticos de HbA1C 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 HbA1C: -1,5% (metformina+rosiglitazona+liraglutida) y -0,5% (metformina+rosiglitazona+placebo) (p<0,0001)<sup>13</sup>. 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 HbA1C: -1,3% (liraglutida+metformina+glimepirida) y -1,1% (insulina glargina+metformina+glimepirida), siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,0015$ ) pero de escasa relevancia clínica<sup>14</sup>. 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 paciente<sup>15</sup>.

La reducción de los niveles de HbA1C 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 estudio<sup>19</sup>. 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<sup>2,17,20</sup>, exceptuando exenatida (13,4%)<sup>15</sup>. 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<sup>15,20,21</sup>. En cuanto al total de efectos adversos, no se aprecian diferencias significativas entre liraglutida y exenatida: 74% y 78,9% respectivamente<sup>15</sup>, pero el porcentaje fue mayor con liraglutida (66% y 73%) que con sitagliptina (58%)<sup>16</sup>.

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<sup>2,17,18,20-23</sup>. 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<sup>2,18,20</sup>.

La incidencia de efectos adversos gastrointestinales ha sido similar para exenatida y liraglutida, aunque éstos fueron menos persistentes en los pacientes tratados con liraglutida<sup>15</sup>. 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<sup>14,16</sup> y no presentaron diferencias frente a glimepirida<sup>12</sup>. A diferencia de la exenatida, la liraglutida no se ha asociado hasta la fecha al desarrollo de insuficiencia o fallo renal<sup>22</sup>.

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<sup>2,18,20</sup>. 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 exenatida<sup>15</sup> 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)<sup>2,18,20,21,23</sup>.

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<sup>18,20,21</sup>. En el estudio comparativo frente a exenatida no se describe ningún caso de pancreatitis asociado a ninguno de los dos fármacos<sup>15</sup>.

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 humanos<sup>24</sup>. 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<sup>1,2,18,21,22</sup>. 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-año<sup>2</sup>. La tasa de acontecimientos adversos tiroideos graves observados fue: 5,4 (liraglutida total), 2,1 (placebo) y 0,8 (comparadores) eventos/1.000 pacientes-año<sup>1</sup>.

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 gravedad<sup>2</sup>. 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<sup>2,18,20,22</sup>. 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 comercializadas<sup>2</sup>; 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<sup>2,21</sup>.

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<sup>17,21</sup>. 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<sup>2,18</sup>.

### ► **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### ► **Precauciones y utilización en grupos especiales**

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<sup>1,18</sup>.

La liraglutida no se ha mostrado teratógena en estudios realizados en animales<sup>17</sup>, aunque sí ha mostrado toxicidad reproductora<sup>1</sup>. Se encuentra clasificada con la categoría C (riesgo de teratogenia no descartado)<sup>22</sup>, no recomendándose su uso durante el embarazo<sup>1</sup>. Tampoco se recomienda su uso durante la lactancia, dada la limitada experiencia disponible en este sentido<sup>1</sup>.

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<sup>1,18</sup>.

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<sup>1,2,18</sup>. Tampoco se dispone de información sobre su uso en pacientes con insuficiencia hepática (de cualquier grado), insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética, desaconsejándose también su uso en estos casos<sup>1,2,18</sup>.

### ► **Interacciones**

La liraglutida no se metaboliza por los isoenzimas del citocromo P450 y, prácticamente, carece de efecto inhibitor sobre las mismas<sup>1,21</sup>. 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<sup>1,21,22</sup>. Hasta la fecha, no se han descrito interacciones clínicamente significativas al administrar liraglutida conjuntamente con paracetamol, digoxina, lisinopril, griseofulvina, atorvastatina y etinilestradiol/levonorgestrel<sup>1,21</sup>.

## **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 HbA1C:*

- 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.

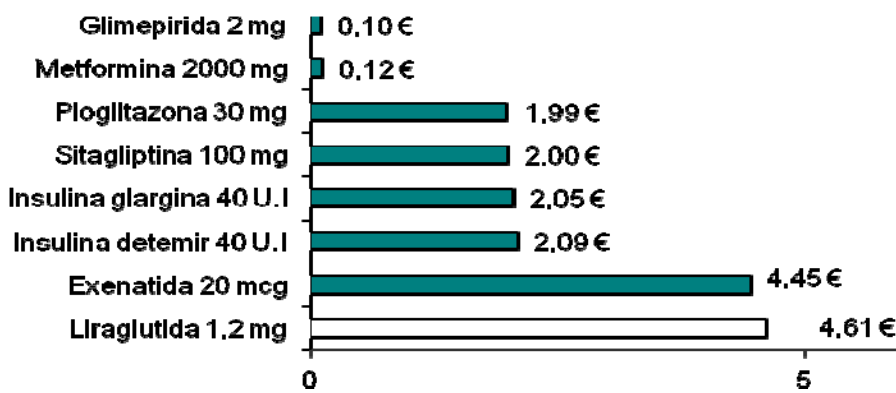
**Seguridad:**

- 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:** superior a todos los comparadores considerados.



## LUGAR EN LA 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<sup>4-9</sup>.

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)<sup>4-9</sup>.

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<sup>3,13,21-24</sup>.

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 Kg /m<sup>2</sup>) 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<sup>3,6,7,9</sup>.

En los ensayos clínicos comparativos disponibles, la liraglutida ha mostrado su eficacia para reducir los niveles plasmáticos de HbA1C 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 HbA1C- 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<sup>3,17,18,20-23</sup>.

Según recomendaciones del NICE, la liraglutida podría utilizarse en las mismas circunstancias y con los mismos criterios que exenatida 4:

- 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  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>), que resulte muy limitante para el paciente y pueda conllevar alteraciones psicológicas y/o problemas médicos; o bien, en pacientes con IMC < 35 kg/m<sup>2</sup>, 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.

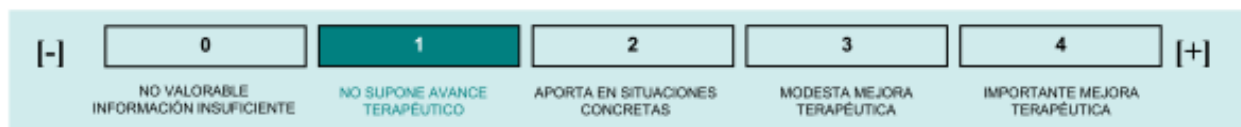
Las evidencias disponibles hasta el momento no justifican que la liraglutida constituya una alternativa con ventajas terapéuticas significativas frente a los antidiabéticos previamente disponibles. Cabe destacar la ausencia de ventajas demostradas (en cuanto a su eficacia y seguridad) frente a la asociación 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

- Liraglutida ha mostrado una eficacia comparable a glimepirida y ligeramente superior a insulina glargina y exenatida, aunque con escasa relevancia clínica.
- Liraglutida produce disminución del peso comparable a la exenatida, que resulta mayor al inicio del tratamiento y en los pacientes con alto IMC.
- Los abandonos por efectos adversos y el perfil de seguridad es similar a exenatida.
- La incidencia de hipoglucemias es baja, pero aumenta cuando se combina con sulfonilureas.
- Existen incertidumbres sobre su seguridad cardiovascular, acción en tiroides, pancreatitis e inmunogenicidad. Además, no hay información de su seguridad a largo plazo.
- No se dispone de datos de eficacia en las complicaciones de la diabetes ni de mortalidad.

**FRASE RESUMEN:** “Actualmente liraglutida no constituye una alternativa con ventajas terapéuticas significativas frente a los antidiabéticos ya disponibles”.

## CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”.



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.

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, País Vasco 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.

### COMITÉ DE REDACCIÓN

Cristina Alonso, Médico EAP, Sector Zaragoza I. Lourdes Asensio, Médico EAP, Sector Zaragoza III. Mercedes Aza, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M<sup>a</sup> José Buisán, Farmacéutica AP, Sector Barbastro. Cristina Carcas, Farmacéutica AP, Sector Huesca. Gonzalo Casañal, Médico EAP, Sector Calatayud. M<sup>a</sup> Concepción Celaya, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II. Ana Clemente, Farmacéutica AP, Sector Teruel. Francisco José Domínguez, Subdirector Médico AP, Sector Barbastro. María Elfau, Farmacéutica AP, Sector Huesca. Begoña de Escalante, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Clínico Lozano Blesa.. Miren Arantzazu García, Farmacéutica AP, Sector Alcañiz. Florencio García, Director del Área de Continuidad Asistencial, SALUD. Julián Gómez, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Miguel Servet. Carmen Labarta, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza I. M<sup>a</sup> Jesús Lallana, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M<sup>a</sup> Belén Pina, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II. Nadeia Sainz, Farmacéutica AP, Sector Calatayud. Francisco Javier Tortosa, Médico EAP, Sector Huesca.

### 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 21-1-2010]
- 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.ema.europa.eu/index/indexh1.htm> [consultado 21-1-2010]
- 3.- 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](http://www.nice.org.uk) [consultado octubre 2010]
- 4.- Nuevos tratamientos para la diabetes mellitus tipo 2 ¿Qué aporta el efecto incretina? Bol Ter Andal 2009; 25(2): 5-8.
- 5.- 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](http://www.nice.org.uk) [consultado 21-1-2010]
- 6.- 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](http://www.nice.org.uk) [consultado 21-1-2010]
- 7.- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline 116. March 2010. Disponible en URL: [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk) [consultado 23-3-2010]

- 8.- Type 2 Diabetes – second and third – line therapies. CADTH Optimal Therapy Newsletter 2010; (october). Disponible en URL: [www.cadth.ca](http://www.cadth.ca) [consultado octubre 2010]
- 9.- Ezqurra 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]
- 10.- 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.
- 11.- 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.
- 12.- 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.
- 13.- 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.
- 14.- 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.
- 15.- 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.
- 16.- 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.
- 17.- Liraglutide. *New Drug Evaluation* 2009; (96). Disponible en URL: [www.nyrdtc.nhs.uk](http://www.nyrdtc.nhs.uk) [consultado 21-1-2010]
- 18.- “Avis de la Commission – Victoza”. HAS – Commission de la transparence 2009; (2 décembre): 1-24.
- 19.- Buse JB et al. Liraglutide Effect Action in Diabetes-6 Study Group. Switching to once-daily liraglutide from twice-daily exenatide further improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes using oral agents. *Diabetes Care* 2010; 33(6): 1300-3.
- 20.- 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 21-1-2010]
- 21.- Liraglutide (Victoza®). *Rev Prescr* 2010; 30(317): 168-71.
- 22.- Liraglutide (Victoza) for type 2 diabetes. *Med Lett Drugs Ther* 2010; 52(1335): 25-7.
- 23.- Liraglutide (Victoza®). MTRAC 2010; (Jan). Disponible en URL: [www.mtrac.co.uk](http://www.mtrac.co.uk) [consultado 7-5-2010].
- 24.- 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.



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) (*)
				EA muy graves	GL+LI (0,6 mg): 3% GL+LI (1,2 mg): 4% GL+LI (1,8 mg): 5% GL+PL: 3% GL+RO: 3%	el análisis de la seguridad. El investigador cuestiona la causalidad de los EA muy graves en todos los grupos de tratamiento	
				Episodios hipoglucémicos menores (#)	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%	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	
				Episodios hipoglucémicos graves	1 (LI 1,8 mg)		
				Pancreatitis	1 (LI 0,6 mg)	Antes de analizar la superioridad se establece la no- inferioridad de la asociación GL+LI vs GL+RO	
				Otros: desarrollo de anticuerpos a LI, tolerabilidad gastrointestinal, pulso, signos vitales, ECG, análisis bioquímico y hematológico, niveles de calcitonina	(NE)		
				<b>Abandonos</b>	Total: 14,1%		



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) (*)
	eficacia y seguridad de ME+LI frente a ME+PL y ME+GL en pacientes con DM2		meses extensión (diseño abierto)	<u>Variables secundarias</u> Variación del peso corporal desde el inicio al final del tratamiento  <b>Seguridad</b> EA más frecuentes: alteraciones gastrointestinales  Episodios hipoglucémicos menores (#)  Episodios hipoglucémicos graves  Pancreatitis  Otros: signos vitales, ECG, análisis bioquímico y hematológico, niveles de	ME+LI vs GL (p<0,0001)  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)  ME + LI (todas las dosis): ~3% (p<0,001 vs GL) ME + PL: ~3% ME + GL: 17%  0  1 (LI 1,2 mg)  (Dif. NS)	recomienda como dosis inicial, que debe aumentarse a 1,2 mg a la semana de comenzar el tratamiento  Antes de analizar la superioridad se establece la no-inferioridad de la asociación ME+LI vs ME+GL	



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) (*)
	ME+LI frente a ME+SI en pacientes con DM2	recurrente, uso concomitante de medicamentos que pudieran afectar la glucemia, alteración hepática o renal, enfermedad cardiovascular, cancer.		Variación del peso corporal desde el inicio al final del tratamiento  <b>Seguridad</b> Episodios hipoglucémicos menores (#)  Episodios hipoglucémicos graves  Pancreatitis  EA  EA más frecuentes: alteraciones gastrointestinales	LI (1,8 mg): -3,38 kg LI (1,2 mg): -2,86 kg SI: -0,96 kg LI vs SI (p<0,0001)  (Dif. NS)  1 (LI 1,2 mg)  0  <u>Total</u> LI (1,8 mg): 73% LI (1,2 mg): 66% SI: 58% <u>Muy graves</u> LI (1,8 mg): 3% LI (1,2 mg): 3% SI: 2% <u>Graves:</u> LI (1,8 mg): 3% LI (1,2 mg): 3% SI: 4%  <u>Náuseas:</u> LI (1,8 mg): 27% LI (1,2 mg): 21% SI: 5% <u>Diarrea:</u> LI (1,8 mg): 11%	análisis sistemático de los EA.  Antes de analizar la superioridad se establece la no- inferioridad de la asociación ME+LI vs ME+SI	

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) (*)
				Otros: análisis bioquímico y hematológico, niveles de calcitonina  <b>Abandonos</b> Por cualquier causa:  Debido a EA:	LI (1,2 mg): 7% SI: 5% <u>Vómitos:</u> LI (1,8 mg): 10% LI (1,2 mg): 8% SI: 4%  (Dif. NS)  LI (1,8 mg): 27 LI (1,2 mg): 52 SI: 25  LI (1,8 mg): 15 LI (1,2 mg): 14 SI: 4		
<b>LI en terapia triple</b>							
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	533 pacientes (18-80 años) con IMC $\leq$ 45 kg/m <sup>2</sup> , con DM2, no controlados previamente con AO ( $\geq$ 3 meses) en monoterapia (HbA <sub>1c</sub> 7-11%) o asociación (HbA <sub>1c</sub> 7-10%)  <u>Criterios</u> <u>exclusión:</u>	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	<b>Eficacia</b> <u>Variable principal</u> Reducción de los niveles de HbA <sub>1c</sub> desde el inicio hasta el final del tratamiento  Diferencia HbA <sub>1c</sub> LI vs PL (95% IC)	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	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	<b>Total: 5 puntos</b>  Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1

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) (*)
	DM2	Tratamiento con insulina 3 meses anteriores, enfermedad cardíaca, alteración hepática o renal		<p><u>Variables secundarias</u> Variación del peso corporal desde el inicio al final del tratamiento</p> <p><b>Seguridad</b> EA más frecuentes: alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea)</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><b>Abandonos</b> Por cualquier</p>	<p>a -0,8] (p&lt;0,0001)</p> <p>LI (1,2 y 1,8 mg): ↓ peso PL: ↑ peso (p&lt;0,0001)</p> <p>LI (1,2 mg): 45% LI (1,8 mg): 56% PL: 19% (NE)</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>	potenciales riesgos cardiovasculares y la suspensión de su comercialización en Europa.	

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) (*)
				causa:  Debido a EA:	Total: 8,3% LI (1,2 mg): 6,2% LI (1,8 mg): 15,2% PL: 3,4%		
Russell-Jones D et al. Diabetologia 2009; 52(10): 2046-55. (LEAD-5)	EC fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego (excepto el grupo tratado con IG), diseño de grupos paralelos.  Análisis previo de no inferioridad frente al comparador (margen preestablecido 0,4 ) y una vez demostrada ésta, se analiza la superioridad (ITT)  <u>Objetivo:</u> Comparar eficacia y seguridad de ME+GL+LI frente a ME+GL+PL y ME+GL+IG en pacientes con DM2	581 pacientes (18-80 años) con IMC $\leq$ 45 kg/m <sup>2</sup> , con DM2, no controlados previamente con AO ( $\geq$ 3 meses) en monoterapia (HbA <sub>1c</sub> 7,5-10%) o asociación (HbA <sub>1c</sub> 7-10%)  <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), cancer, embarazo, hipoglucemia recurrente o no	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)  La dosis de IG se ajusta en cada paciente en función de la glucemia  <u>Duración:</u> 26 semanas	<b>Eficacia</b>  <u>Variable principal</u> Reducción de los niveles de HbA <sub>1c</sub> desde el inicio hasta el final del tratamiento  Diferencia HbA <sub>1c</sub> LI vs IG (95% IC)  <u>Variables secundarias</u> Variación del peso corporal desde el inicio al final del tratamiento (95% IC)  <b>Seguridad</b> Episodios hipoglucémicos menores (#)  Episodios hipoglucémicos graves  Pancreatitis	Análisis por ITT (superioridad)  LI+ME+GL: -1,3% PL+ME+GL: - 0,2% IG+ME+GL: -1,1%  -0,2% [-0,4 a -0,1] (p=0,0015)  LI y PL: ↓ peso IG: ↑ peso LI vs IG: -3,43 [-4 a -2,86] (p<0,0001)  LI: 27,4% PL: 16,7% IG: 28,9% (Dif. NS)  5 (LI)	Estudio pivotal  Antes de analizar la superioridad se establece la no- inferioridad de la asociación LI+ME+GL vs IG+ME+GL  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.	<b>Total: 3 puntos</b>  Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0



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) (*)
<b>LI vs EX: terapia doble y triple</b>							
Buse JB et al. Lancet 2009; 374(9683): 39-47. (LEAD-6)	EC fase III, multicéntrico, aleatorizado, diseño abierto, grupos paralelos.  Análisis previo de no inferioridad frente al comparador (margen preestablecido 0,4 ) y una vez demostrada ésta, se analiza la superioridad (ITT)  <u>Objetivo:</u> Comparar eficacia y seguridad de ME+SU+LI frente a ME+SU+EX en pacientes con DM2	464 pacientes (18-80 años) con IMC $\leq$ 45 kg/m <sup>2</sup> , con DM2, no controlados previamente con ME y/o SU a las dosis máxima tolerada durante al menos 3 mses (HbA <sub>1c</sub> 7-10%)  <u>Criterios exclusión:</u> Tratamiento con insulina 3 meses anteriores (excepto tratamientos puntuales), tratamiento previo con EX o LI, alteración hepática o renal, enfermedad cardiovascular, retinopatía o maculopatía requiriendo tratamiento, HTA ( $\geq$ 180/100 mm Hg), cancer.	ME $\pm$ SU + LI (1,8 mg/d) (n=233) vs ME $\pm$ SU + EX (10 mcg x 2 veces/d) (n=231)  <u>Duración:</u> 26 semanas + 14 semanas extensión (LI) Fase previa de ajuste de dosis de LI (2 semanas) y EX (4 semanas)	<b>Eficacia</b>  <u>Variable principal</u> Reducción de los niveles de HbA <sub>1c</sub> desde el inicio hasta el final del tratamiento (semana 26)  Diferencia HbA <sub>1c</sub> LI vs EX (95% IC)  <u>Variables secundarias</u> Variación del peso corporal y PA desde el inicio al final del tratamiento (semana 26)  <b>Seguridad</b> Episodios hipoglucémicos menores (#)  Episodios hipoglucémicos graves  Pancreatitis  EA	Análisis por ITT (superioridad)  ME $\pm$ SU+LI: -1,1% ME $\pm$ SU+EX: - 0,8%  -0,3% [-0,5 a -0,2] (p<0,0001)  LI vs EX (Dif. NS)  LI: 26% EX: 34% (p=0,0131)  0  0  <u>Total</u> LI: 74,9% EX: 78,9%	La variable primaria también se analiza PP  El investigador cuestiona la causalidad de los EA muy graves asociados a LI  Globalmente, no se describen diferencias significativas entre LI y EX para los EA analizados. Las náuseas y vómitos fueron menos persistentes con LI.  Antes de analizar la superioridad se establece la no- inferioridad de la asociación ME $\pm$ SU+LI vs ME $\pm$ SU+EX  No se especifican claramente las dosis de ME y SU. Los pacientes mantienen la	<b>Total: 3 puntos</b>  Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0



*EC: ensayo clínico; EA: efectos adversos; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA1C: 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*

---