

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE NAVARRA INFORME DE EVALUACIÓN LIRAGLUTIDA

Principio activo	LIRAGLUTIDA
Nombre comercial y presentaciones	▲ VICTOZA [®] (Novo Nordisk A/S) solución inyectable 6 mg/ml 2 plumas precargadas de 3ml (138,16€)
Grupo terapéutico	A10BX: Otros fármacos hipoglucemiantes, excluyendo insulinas
Condiciones de dispensación	Con receta médica. Aportación reducida. Visado de inspección
Procedimiento de autorización	Centralizado
Fecha de autorización	Julio 2009
Fecha de comercialización	Julio 2010
Fecha de evaluación	Marzo 2011

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.

Requiere visado de inspección (para su dispensación en recetas del SNS, los pacientes además de reunir las indicaciones terapéuticas autorizadas deben tener un IMC ≥ 30 Kg/m²).

MECANISMO DE ACCIÓN

LI pertenece al grupo conocido como “incretín miméticos”^{1,2,4}. Se trata de un análogo del GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo I) producido por tecnología de ADN recombinante que, al igual que EX, 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: autoasociación, que tiene como resultado una absorción lenta; unión a la albúmina y una estabilidad enzimática superior con respecto a la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) y a la enzima endopeptidasa neutra (EPN), cuyo resultado es una semivida plasmática prolongada¹.

FARMACOCINÉTICA¹

La absorción de LI 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 horas, no conociéndose con exactitud su forma de eliminación.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Liraglutida (LI) 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 NICE³ no recomienda utilizar dosis de 1,8 mg/d en terapia doble o triple; y además, plantea que el tratamiento con LI (1,2 mg/d), sólo 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%.

Si se añade LI a un tratamiento con ME en monoterapia o asociada a una glitazona, no se precisan ajustes de dosis de ninguno de ellos. Mientras que si se añade a un tratamiento con SU (en monoterapia o asociada a ME), se debe considerar una reducción de la dosis de SU con el fin de disminuir el riesgo de hipoglucemia^{1,2}.

EFICACIA CLÍNICA

La investigación clínica sobre LI se ha desarrollado mediante el programa LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes), que comprende una serie de 6 ensayos clínicos en fase III, aleatorizados, multicéntricos, con diseño de grupos paralelos, 5 de ellos a doble ciego¹⁰⁻¹⁴ y uno de diseño abierto¹⁵; disponiéndose además de otro estudio de diseño abierto, de publicación posterior¹⁶. 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 (AO) en monoterapia o asociación. Su duración fue de 26 semanas¹¹⁻¹⁶, exceptuando uno de 52 semanas que evaluó LI en monoterapia¹⁰.

Estos estudios evalúan la eficacia y seguridad de LI (a diferentes dosis), en monoterapia¹⁰ o en terapia doble o triple con diferentes combinaciones, frente a placebo (PL) y/o frente a comparadores activos: RO, GL, IG, EX y SI¹¹⁻¹⁶. Ninguno de ellos incluye criterios de morbi-mortalidad 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 LEAD-4 (terapia triple frente a terapia doble asociada a PL)¹³, se realiza un primer análisis de no inferioridad de LI frente a los comparadores activos (margen preestablecido 0,4 %); y si ésta se demuestra, se valora la superioridad de LI 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 (LI y EX) y efectos adversos (EA) 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 AO en el sentido de que, al evaluar asociaciones antidiabéticas, los pacientes incluidos deberían de haber sido tratados durante un tiempo suficiente con AO en monoterapia (8-12 semanas) 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 (26 semanas) parece 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 pacientes³.

A la vista de los resultados de los estudios, parece que la eficacia de la LI -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 evolución de la misma. De forma generalizada, en los pacientes tratados con LI se produce una reducción del peso corporal -comparable a EX pero superior a otros antidiabéticos- que se sitúa entre 2 y 3 kg en función del ensayo, con un promedio de 2,75 kg. Dicha reducción no se produce de forma homogénea, sino 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 (2,3). 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 HbA_{1C} preestablecidos como objetivo de control de la glucemia (<7% o ≤6,5%), que -en términos generales- fue más favorable para LI².

LI en monoterapia

En el estudio LEAD-3, la LI (1,2 y 1,8 mg/d) se ha mostrado más eficaz que GL (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 LI, mientras que aumentó en los tratados con GL (10). Se ha planteado que hubiera sido más adecuada la ME como comparador en lugar de GL, al ser ME el antidiabético considerado de elección en monoterapia; y por otra parte, la dosis de GL 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 LI, al no encontrarse autorizada su indicación para uso en monoterapia.

LI en terapia doble

En el estudio LEAD-1, que comparó LI (0,6, 1,2 y 1,8 mg/d) frente a RO (4 mg/d), ambas asociadas a GL (4 mg/d), se observó mayor reducción de los niveles plasmáticos de HbA_{1C} en el grupo de LI: -1,1% (LI+GL) frente a -0,4% (RO+GL) (p<0,0001) (11). Cabe señalar que la dosis de RO es inferior a la utilizada en la práctica clínica (2,17). Y por otra parte, no parece que la RO constituya un comparador adecuado, teniendo en cuenta sus potenciales riesgos cardiovasculares y la suspensión de su comercialización en Europa^{9,18}.

En el estudio LEAD-2 que compara LI (0,6, 1,2 y 1,8 mg/d) frente a GL (4 mg/d), asociadas ambas a ME (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 casos¹².

Los dos estudios presentan diferencias favorables para LI (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 LI (1,2 y 1,8 mg/d) frente a SI (100 mg/d) -ambas en combinación con ME (≥ 1,5 g/d)-, en pacientes no controlados previamente con ME (16). La reducción de los niveles plasmáticos de HbA_{1C} fue algo mejor en el grupo tratado con ME+LI (-1,5%, IC 95% [-1,63; -1,37]), que en el de ME+SI (-0,9%, IC 95% [-1,03; -0,77]); estimándose una

diferencia entre ambos tratamientos de -0,60% (IC 95% [-0,77; -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.

LI en terapia triple

El estudio LEAD-4 que analiza la eficacia de LI (1,2 mg/d y 1,8 mg/d) asociada a ME (2 g/d) y RO (8 mg/d), frente a la asociación de ME y RO con PL, presenta resultados favorables para el grupo de LI, siendo la reducción de los niveles de HbA_{1C}: -1,5% (ME+RO+LI) y -0,5% (ME+RO+PL) ($p < 0,0001$) (13). Los resultados de este estudio serían de relevancia cuestionable, al comparar LI en terapia triple frente a la terapia doble asociada a PL; además, no parece adecuada la inclusión de RO 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 LI (1,8 mg/d) con ME (2 g/d) y GL (4 mg/d), mostró mayor eficacia que la asociación de IG (100 UI/ml) con ME (2 g/d) y GL (4 mg/d) para reducir los niveles plasmáticos de HbA_{1C}: -1,3% (LI+ME+GL) y -1,1% (IG+ME+GL); siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0015$) pero de escasa relevancia clínica¹⁴. Cabe señalar que el tratamiento con IG 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 LI frente a PL e IG ($p < 0,0001$) en cuanto a la variación de peso de los pacientes, el cual aumentó en los tratados con IG.

LI frente a EX (terapia doble y triple)

En el estudio LEAD-6 (diseño abierto), se comparó LI (1,8 mg/d) frente a EX (10 mcg x 2 veces/d), en terapia doble o triple con ME y/o SU. No se especifican con claridad las dosis de ME y SU, al mantenerse las utilizadas previamente por cada paciente¹⁵.

La reducción de los niveles de HbA_{1C} fue ligeramente superior en los pacientes tratados con ME±SU+LI (-1,1%) que en los tratados con ME±SU+EX (-0,8%); siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa, pero de escasa relevancia clínica: -0,33%, IC95% [-0,47; -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), analizan los resultados al sustituir EX por LI en el grupo de pacientes del estudio anterior que estaban tratados con EX; frente a los pacientes que continúan con LI desde el inicio del estudio (19). En el ensayo se concluye que el paso de EX a LI resulta bien tolerado y mejora el control de la glucemia; pero sus resultados serían de escasa relevancia, al tratarse de 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 EA en todos los grupos de pacientes tratados con LI (2,1-15,2%) frente a PL y cualquiera de los antidiabéticos frente a los que se ha comparado^{2,17,20}, exceptuando EX (13,4%)¹⁵. La incidencia de EA graves fue menor en los pacientes tratados con LI frente a cualquiera de 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% respectivamente¹⁵; pero el porcentaje fue mayor con LI (66% y 73%) que con SI (58%)¹⁶.

Los EA asociados con mayor frecuencia al uso de LI han sido alteraciones gastrointestinales, principalmente: náuseas, vómitos y diarrea (10%-40%) y en menor proporción (3-6%): estreñimiento, dolor abdominal y dispepsia^{2,17,18,20-23}. Estos EA fueron de intensidad leve-moderada y parecen ser dosis-dependientes, presentándose con mayor frecuencia cuando LI se asoció a ME. Aparecen sobre todo al inicio del tratamiento con LI y son en general transitorios, atenuándose de forma progresiva -en intensidad y frecuencia- a lo largo del mismo^{2,18,20}.

La incidencia de EA gastrointestinales ha sido similar para EX y LI, aunque éstos fueron menos persistentes en los pacientes tratados con LI¹⁵. Aunque no se dispone de datos concluyentes en cuanto a la incidencia de este tipo de EA en relación a otros antidiabéticos, parece que éstos fueron más frecuentes con LI que con IG y SI^{14,16} y no presentaron diferencias frente a GL¹². A diferencia de EX, la LI no se ha asociado hasta la fecha al desarrollo de insuficiencia o fallo renal²².

La LI 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^{2,18,20}. La incidencia de hipoglucemia por LI ha sido similar a la observada con EX: 26% de episodios no graves con LI frente a 34% con EX¹⁵; 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 RO y GL) y similar en otros (IG y SI). El riesgo de hipoglucemia parece ser mayor cuando LI se asocia a una SU (0,02 casos/paciente-año)^{2,18,20,21,23}.

No se dispone de datos definitivos sobre la incidencia de pancreatitis asociada al uso de LI, 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^{18,20,21}. En el estudio comparativo frente a EX, no se describe ningún caso de pancreatitis asociado a ninguno de los dos agentes¹⁵.

Estudios experimentales han mostrado la aparición de carcinoma de tiroides (células-C) asociados al uso de LI en roedores, aunque a dosis muy superiores a las recomendadas en la práctica clínica; no habiéndose descrito ningún caso en primates ni en humanos²⁴. En los ensayos clínicos que comprenden el programa LEAD, se ha observado un aumento de los niveles plasmáticos de calcitonina en pacientes tratados con LI (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^{1,2,18,21,22}. En general, parece que la incidencia de EA relacionados con el tiroides fue mayor en los grupos de pacientes tratados con LI 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 (LI total), 2,1 (PL) y 0,8 (comparadores) eventos/1.000 pacientes-año¹.

La LI se ha asociado a reacciones de hipersensibilidad –principalmente urticaria- con mayor frecuencia que cualquiera de los comparadores incluídos 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 LI ha sido en general bajo (<10%) y no parece afectar a la eficacia (control de la glucemia) o la seguridad del medicamento^{2,18,20,22}. No obstante, la información relacionada con esta cuestión debe considerarse insuficiente, toda vez que en la mayoría de los estudios se utilizan formulaciones de LI diferentes a las comercializadas²; y por otra parte, no todos los estudios presentan datos en este sentido.

La LI 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^{2,21}.

Cabe destacar la escasa información disponible sobre la seguridad de LI a largo plazo, la ausencia de estudios de farmacovigilancia y la limitada experiencia de uso^{17,21}.

► **Contraindicaciones y precauciones**

A la vista del riesgo potencial de pancreatitis asociado al uso de LI, 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^{1,18}.

La LI no se ha mostrado teratógena en estudios realizados en animales¹⁷, aunque sí ha mostrado toxicidad reproductora¹. Se encuentra clasificada con la categoría C (riesgo de teratogenia no descartado)²², no recomendándose su uso durante el embarazo¹. Tampoco se recomienda su uso durante la lactancia, dada la limitada experiencia disponible en este sentido¹.

► **Utilización en situaciones especiales¹**

No se considera necesario realizar ajustes de dosis de LI 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^{1,18}.

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^{1,2,18}. Tampoco se dispone de información sobre su uso en pacientes con insuficiencia hepática (de cualquier grado), insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesis diabética, desaconsejándose también su uso en estos casos^{1,2,18}.

► **Interacciones**

La LI no se metaboliza por los isoenzimas del citocromo P450 y, prácticamente, carece de efecto inhibitorio sobre las mismas^{1,21}. Al igual que EX, 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^{1,21,22}. Hasta la fecha, no se han descrito interacciones clínicamente significativas al administrar LI conjuntamente con paracetamol, digoxina, lisinopril, griseofulvina, atorvastatina y etinilestradiol/levonorgestrel^{1,21}.

► **Plan de Riesgos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)**

Dentro del plan de riesgos de la EMA para LI, 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^{2,18}.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármacos comparadores: Rosiglitazona (RO), pioglitazona, glimepirida (GL), exenatida (EX), sitagliptina (SI), vildagliptina, insulina glargina (IG), insulina NPH.

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

Eficacia:

Reducción de los niveles plasmáticos de HbA_{1C}

- LI en terapia doble: similar a GL (asociadas a ME). Diferencia significativa (superior) frente a RO (asociadas a GL) y SI (asociadas a ME). RO se utiliza a dosis bajas y su comercialización ha sido suspendida en Europa por EA; el estudio frente a SI es abierto.
- LI en terapia triple: superior a IG (asociadas a ME+GL), siendo la diferencia estadísticamente significativa pero de escasa relevancia clínica. El tratamiento con IG es abierto y la dosis de ésta se ajusta de forma individualizada en cada paciente. Diferencia significativa frente a RO, aunque se compara terapia triple (LI+ME+RO) frente a terapia doble con PL (PL+ME+RO).
- LI frente a EX: diferencia significativa favorable a LI (asociadas a ME±SU) pero el estudio es abierto.

Reducción del peso corporal de los pacientes: LI comparable a EX, diferencias significativas frente a RO, GL y IG (en general producen aumento de peso) y SI.

Se desconoce la posible influencia de LI sobre la morbi-mortalidad asociada a la DM2 a largo plazo.

Seguridad:

- La tasa de abandonos por EA en los ensayos clínicos, fue mayor en todos los grupos de pacientes tratados con LI frente a cualquiera de los comparadores, excepto EX.
- La incidencia y perfil de EA fueron similares a EX, siendo los más frecuentes alteraciones gastrointestinales: menos persistentes con LI que con EX y más frecuentes que con IG y SI. Incidencia relativamente baja de hipoglucemias por LI, mayor al asociarse con una SU; incidencia algo inferior a RO y GL y similar a otros antidiabéticos. Los datos disponibles son insuficientes para establecer perfil de seguridad definitivo de LI 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 LI a largo plazo.
- Interrogantes sobre el riesgo de EA tiroideos (incluyendo neoplasias), pancreatitis, inmunogenicidad y EA cardiovasculares; aspectos que constituyen el principal objetivo del plan de riesgos de la EMA.

Pauta:

LI: subcutánea 1 vez/d independiente de las comidas.

EX: subcutánea 2 veces/d en función de las comidas

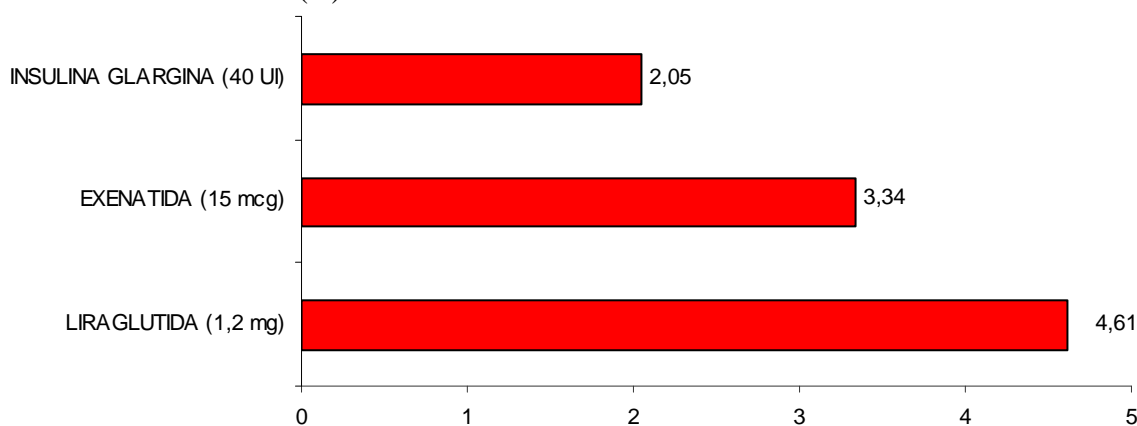
IG: subcutánea, ajuste de dosis individualizado

RO, GL, SI: oral (más favorable que LI)

Coste: SUPERIOR

Superior a todos los comparadores considerados.

Coste tratamiento DDD (€)



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 sobre el tratamiento de la DM2 recomiendan ME en monoterapia⁴⁻⁹.

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 ME con SU 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 DDP-4 (vildagliptina, sitagliptina), las insulinas o los incretín miméticos (exenatida, liraglutida) –según los casos- pueden asociarse a ME o SU 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)⁴⁻⁹.

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 paciente⁴⁻⁹.

En principio, se considera que los incretín miméticos podrían ser de utilidad -en asociación doble o triple con ME y/o SU- en pacientes que presenten un importante problema de sobrepeso ($IMC \geq 30-35$ Kg/m²) 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^{3,6,7,9}.

En los ensayos clínicos comparativos disponibles, la LI ha mostrado su eficacia para reducir los niveles plasmáticos de HbA_{1C} en pacientes con DM2, comparable a GL (terapia doble); ligeramente superior ($p=0,0015$) a IG (terapia triple); y con diferencias significativas ($p<0,0001$) frente a RO y SI (terapia doble) y EX (terapia doble o triple). Los pacientes tratados con LI experimentaron una reducción de peso comparable a la producida con EX, 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 EA en pacientes tratados con LI fue superior a la observada con cualquiera de los comparadores incluidos en los ensayos clínicos (exceptuando EX), especialmente los relacionados con alteraciones gastrointestinales, que constituyen los EA más frecuentes en pacientes tratados con LI. Su perfil de seguridad es semejante al de EX, asociándose a una incidencia relativamente baja de hipoglucemias (inferior a RO y GL y comparable a otros antidiabéticos), que parece aumentar cuando se combina con una SU. A raíz de los ensayos clínicos, se han planteado interrogantes relacionados con el riesgo de EA tiroideos (incluyendo neoplasias), pancreatitis, inmunogenicidad y EA cardiovasculares; aspectos que constituyen el principal objetivo del plan de riesgos recomendado por la EMA.

Los estudios comparativos realizados con LI 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 morbi-mortalidad como principal medida de la eficacia; y 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 LI sobre la morbi-mortalidad 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 postcomercialización 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 LI frente a otros antidiabéticos (excluyendo EX) estaría relacionada con la reducción del peso corporal de los pacientes. En este sentido, la LI -en asociación doble o triple con ME y/o SU- 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 EX, cabría destacar la ventaja de su administración en una única dosis diaria, independiente de las comidas^{3,17,18,20-23}.

Según recomendaciones del NICE, la LI podría utilizarse en las mismas circunstancias y con los mismos criterios que EX³:

- En terapia doble (junto con ME o SU), en pacientes no controlados adecuadamente con la monoterapia, cuando exista intolerancia o contraindicación a ME o SU; y también a glitazonas e inhibidores DPP-4.
- En terapia triple (junto con ME+SU o ME+glitazona), en pacientes no controlados adecuadamente con la terapia doble, que presenten un importante problema de sobrepeso ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$), el cual 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 LI 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 ME+SU, 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.

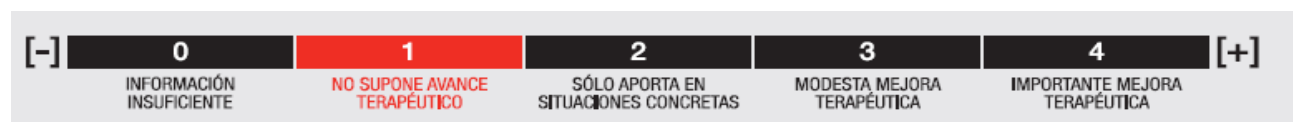
CONCLUSIONES

- Liraglutida (LI) 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 (EX), 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 (ME) y/o una sulfonilurea o con ME y una glitazona.
- Formando parte de terapias dobles o triples, la LI ha mostrado una eficacia comparable a glimepirida (GL), ligeramente superior a insulina glargina (IG) y con diferencias significativas frente a rosiglitazona (RO), sitagliptina (SI) y (EX), para reducir los niveles plasmáticos de HbA1C en pacientes con DM2. No se dispone de estudios comparativos frente a otros antidiabéticos utilizados en asociación doble o triple.
- Los pacientes tratados con LI experimentaron una reducción de peso comparable a la producida con EX, pero significativamente superior a otros antidiabéticos; ésta fue más marcada al inicio del tratamiento y en los pacientes que presentaban mayor IMC.
- La LI se ha asociado a mayor tasa de abandonos por RAM que otros antidiabéticos, exceptuando a EX. Su perfil de seguridad parece semejante al de EX, 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 SU. Existen incertidumbres relacionadas con el riesgo de RAM sobre el tiroides y el de aparición de pancreatitis; así como, con su inmunogenicidad y seguridad cardiovascular. No se dispone de información sobre su seguridad a largo plazo.

- Los estudios comparativos realizados con LI presentan importantes limitaciones que podrían afectar a la validez de sus resultados, destacando su corta duración y la utilización de una variable subrogada como criterio principal de evaluación de la eficacia; y en algunos casos, la utilización de dosis inadecuadas, pequeña población o presentar diseño abierto.
- Se desconoce la posible influencia del tratamiento con LI sobre la morbi-mortalidad asociada a la DM2, la evolución clínica de la enfermedad o el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes.
- El tratamiento con LI -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 EX, la LI presentaría la ventaja de su administración en una única dosis diaria, independiente de las comidas.

FRASE RESÚMEN: Las evidencias disponibles hasta el momento, 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.

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE 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.



INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. Plaza de la Paz s/n, 4ª planta – 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, Mª José Ariz, Ana Azparren, Juan Erviti, Javier Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzabal

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
LI en terapia doble						
Marre M et al. Diabet Med 2009; 26(3): 268-78. (LEAD-1)	<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>Objetivo: Comparar eficacia y seguridad de GL+LI frente a GL+PL y GL+RO en pacientes con DM2</p> <p>Duración: 26 semanas</p>	<p>1.041 pacientes (18-80 años), de peso corporal 82 ± 17 kg (IMC ≤ 45 kg/m²) con DM2, no controlados previamente con AO (≥ 3 meses) en monoterapia (HbA1C 7-11%) o asociación (HbA1C 7-10%)</p> <p>Criterios exclusión: Tratamiento con insulina 3 meses anteriores, alteración hepática o renal, HTA no controlada ($\geq 180/100$ mm Hg), cancer, 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>Eficacia</p> <p>Variable principal Reducción de los niveles de HbA1C desde el inicio hasta el final del tratamiento</p> <p>Diferencia HbA1C LI vs RO (95% IC)</p> <p>Variables secundarias Variación del peso corporal desde el inicio al final del tratamiento</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</p>	<p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 1</p> <p>Total: 4 puntos</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</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	VARIABLES DE MEDIDA (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
						HbA1C fue mayor en todos los grupos de pacientes tratados previamente con AO en monoterapia frente a los
				<p>Seguridad EA muy graves</p> <p>Episodios hipoglucémicos menores (#)</p> <p>Episodios</p>	<p>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>1 (LI 1,8 mg)</p>	<p>tratados con AO en asociación 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</p>

				hipoglucémicos graves		semana de comenzar el tratamiento
				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	(NE)	
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
				vitales, ECG, análisis bioquímico y hematológico, niveles de calcitonina		
				Abandonos Por cualquier causa:	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%	
				Por EA:	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%	

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
Nauck M et al. Diabetes Care 2009; 32(1): 84-90. (LEAD-2)	<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>Objetivo:</p>	<p>1.091 pacientes (25-79 años) con IMC \leq 40 kg/m², con DM2, no controlados previamente con AO (\geq 3 meses) en monoterapia (HbA1C 7-11%) o asociación (HbA1C 7-10%)</p> <p>Criterios exclusión: 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) + L (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>Duración: 26 semanas + 18 meses extensión (diseño</p>	<p>Eficacia</p> <p>Variable principal Reducción de los niveles de HbA1C desde el inicio hasta el final del tratamiento</p> <p>Diferencia HbA1C 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):</p>	<p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1 Total: 5 puntos</p> <p>Estudio pivotal</p> <p>La reducción de los niveles de HbA1C fue mayor en todos los grupos de pacientes</p>

	Comparar eficacia y seguridad de ME+LI frente a ME+PL y ME+GL en pacientes con DM2		abierto)I	<p>Variables secundarias Variación del peso corporal desde el inicio al final del tratamiento</p> <p>Seguridad EA más frecuentes: alteraciones gastrointestinales</p>	<p>-0,02% [-0,2 a 0,2] (NS)</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>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>
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
				<p>Episodios hipoglucémicos menores (#)</p> <p>Episodios hipoglucémicos graves</p> <p>Pancreatitis</p> <p>Otros: signos vitales, ECG,</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>Antes de analizar la superioridad se establece la no-inferioridad de la asociación ME+LI vs ME+GL</p>

				análisis bioquímico y hematológico, niveles de calcitonina Abandonos Por cualquier causa: Debido a EA:	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% 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%	
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	VARIABLES DE MEDIDA (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
Pratley RE et al. Lancet 2010; 375: 1447-56.	EC multicéntrico, aleatorizado, diseño abierto, grupos paralelos. Análisis previo de no inferioridad frente al comparador (margen	665 pacientes (18-80 años) con $IMC \leq 45 \text{ kg/m}^2$, con DM2, no controlados previamente con ME dosis $\geq 1.500 \text{ mg/d}$ durante al menos 3 meses (HbA1C 7,5-10%) Criterios exclusión: Tratamiento con AO 3 meses	ME ($\geq 1.500 \text{ mg/d}$) + LI (1,2 mg/d) (n=225) vs ME ($\geq 1.500 \text{ mg/d}$) + LI (1,8 mg/d) (n=221) vs ME ($\geq 1.500 \text{ mg/d}$) + SI (100 mg/d) (219)	Eficacia Variable principal Reducción de los niveles de HbA1C desde el inicio hasta el final del tratamiento (semana 26) (95% IC)	Análisis por ITT (superioridad) 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%	Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0

<p>preestablecido 0,4 %) y una vez demostrada ésta, se analiza la superioridad (ITT)</p> <p>Objetivo: Comparar eficacia y seguridad de ME+LI frente a ME+SI en pacientes con DM2</p>	<p>anteriores (exceptuando ME), hipoglucemia grave o recurrente, uso concomitante de medicamentos que pudieran afectar la glucemia, alteración hepática o renal, enfermedad cardiovascular, cancer.</p>	<p>Duración: 26 semanas + 26 semanas extensión</p>	<p>Diferencia HbA1C LI vs SI (95% IC)</p> <p>Variables secundarias Variación del peso corporal desde el inicio al final del tratamiento</p> <p>Seguridad Episodios hipoglucémicos menores (#)</p> <p>Episodios hipoglucémicos graves</p> <p>Pancreatitis</p> <p>EA</p>	<p>[-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>Total LI (1,8 mg): 73% LI (1,2 mg): 66% SI: 58%</p>	<p>Total: 3 puntos</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>
--	---	--	--	---	---

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	VARIABLES DE MEDIDA (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
					<p>Muy graves LI (1,8 mg): 3% LI (1,2 mg): 3% SI: 2% Graves: LI (1,8 mg): 3% LI (1,2 mg): 3% SI: 4%</p> <p>EA más frecuentes: alteraciones gastrointestinales Náuseas: LI (1,8 mg): 27% LI (1,2 mg): 21% SI: 5% Diarrea: LI (1,8 mg): 11% LI (1,2 mg): 7% SI: 5% Vómitos: LI (1,8 mg): 10% LI (1,2 mg): 8% SI: 4%</p> <p>Otros: análisis bioquímico y hematológico, niveles de calcitonina (Dif. NS)</p> <p>Abandonos Por cualquier causa LI (1,8 mg): 27 LI (1,2 mg): 52 SI: 25</p>	

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
				Debido a EA:	LI (1,8 mg): 15 LI (1,2 mg): 14 SI: 4	
LI en terapia triple						
Zinman B et al. Diabetes Care 2009; 32(7): 1224-30. (LEAD-4)	EC fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, diseño de grupos paralelos Objetivo: 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/m2, con DM2, no controlados previamente con AO (≥ 3 meses) en monoterapia (HbA1C 7-11%) o asociación (HbA1C 7-10%) Criterios exclusión: Tratamiento con insulina 3 meses anteriores, enfermedad cardíaca, 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) Duración: 26 semanas	Eficacia Variable principal Reducción de los niveles de HbA1C desde el inicio hasta el final del tratamiento Diferencia HbA1C LI vs PL (95% IC) Variables secundarias Variación del peso corporal desde el inicio al final del tratamiento Seguridad EA más frecuentes: alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos,	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)	Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1 Total: 5 puntos 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

				diarrea)		cardiovasculares y la suspensión de su comercialización en Europa.
--	--	--	--	----------	--	--

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
				Episodios hipoglucémicos menores (#)	LI (1,2 mg): 9% (p=0,004 vs PL) LI (1,8 mg): 7,9% PL: 5,1%	
				Episodios hipoglucémicos graves	0	
				Pancreatitis	0	
				Otros: signos vitales, ECG, análisis bioquímico y hematológico, niveles de calcitonina	(Dif. NS)	
				Abandonos Por cualquier causa:	Total: 23,6% LI (1,2 mg): 14% LI (1,8 mg): 25,3% PL: 31,6%	
				Debido a EA:	Total: 8,3% LI (1,2 mg): 6,2% LI (1,8 mg): 15,2%	

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	VARIABLES DE MEDIDA (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
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) Objetivo: Comparar eficacia y seguridad de ME+GL+LI frente a ME+GL+PL y	581 pacientes (18-80 años) con IMC ≤ 45 kg/m ² , con DM2, no controlados previamente con AO (≥ 3 meses) en monoterapia (HbA1C 7,5-10%) o asociación (HbA1C 7-10%) Criterios exclusión: Tratamiento con insulina 3 meses anteriores (excepto tratamientos puntuales), alteración hepática o renal, enfermedad cardiovascular, retinopatía proliferativa o maculopatía, HTA (≥ 180/100 mm Hg), cancer, embarazo, hipoglucemia recurrente o no controlada, seropositivos hepatitis B, anticuerpos hepatitis C, tratamientos concomitantes (no AO) que pudieran afectar los niveles plasmáticos de glucosa.	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 Duración: 26 semanas	Eficacia Variable principal Reducción de los niveles de HbA1C desde el inicio hasta el final del tratamiento Diferencia HbA1C LI vs IG (95% IC) Variables secundarias Variación del peso corporal desde el inicio al final del tratamiento (95% IC) Seguridad Episodios hipoglucémicos	PL: 3,4% 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)	Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0 Total: 3 puntos 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

	ME+GL+IG en pacientes con DM2			menores (#)	5 (LI)	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.
				Episodios hipoglucémicos graves	0	
				Pancreatitis	Náuseas: LI: 14%	
				EA más frecuentes: alteraciones gastrointestinales	PL: 3,5% IG: 1,3% (p<0,0001) Diarrea: LI: 10% PL: 5,3% IG: 1,3% (p<0,0001)	

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
				Otros: dispepsia, vómitos, nasofaringitis, cefalea, desarrollo anticuerpos LI, signos vitales, ECG, análisis bioquímico y hematológico, niveles de calcitonina Abandonos Por cualquier causa:	Resultados variables (Dif. NS en la mayoría de los casos). Los resultados no se describen de forma clara ni sistemática Total: 10,2% LI: 10,8% PL: 16,5% IG: 6,4%	

				Debido a EA:	Total: 2,9% LI: 4,7% PL: 0,9% IG: 2,1%	
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
LI vs EX: terapia doble y triple						
Buse JB et al. Lancet 2009; 374(9683): 39-47. (LEAD-6)	EC fase III, multicéntrico, aleatorizado, diseño abierto, grupos paralelos.	464 pacientes (18-80 años) con $IMC \leq 45 \text{ kg/m}^2$, con DM2, no controlados previamente con ME y/o SU a las dosis máxima tolerada durante al menos 3 meses (HbA1C 7-10%)	ME ± SU + LI (1,8 mg/d) (n=233) vs ME ± SU + EX (10 mcg x 2 veces/d) (n=231)	Eficacia Variable principal Reducción de los niveles de HbA1C desde el inicio hasta	Análisis por ITT (superioridad) ME±SU+LI: -1,1% ME±SU+EX: -0,8%	Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1

<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>Objetivo: Comparar eficacia y seguridad de ME+SU+LI frente a ME+SU+EX en pacientes con DM2</p>	<p>Criterios exclusión: 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.</p>	<p>Duración: 26 semanas + 14 semanas extensión (LI) Fase previa de ajuste de dosis de LI (2 semanas) y EX (4 semanas)</p>	<p>el final del tratamiento (semana 26)</p> <p>Diferencia HbA1C LI vs EX (95% IC)</p> <p>Variabes secundarias Variación del peso corporal y PA desde el inicio al final del tratamiento (semana 26)</p> <p>Seguridad Episodios hipoglucémicos menores (#)</p> <p>Episodios hipoglucémicos graves</p> <p>Pancreatitis</p> <p>EA</p>	<p>-0,3% [-0,5 a -0,2] (p<0,0001)</p> <p>LI vs EX (Dif. NS)</p> <p>LI: 26% EX: 34% (p=0,0131)</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>Total LI: 74,9% EX: 78,9%</p> <p>Muy graves LI: 5,1% EX: 2,6%</p> <p>Graves: LI: 7,2% EX: 4,7%</p>	<p>Ciego apropiado: 0</p> <p>Total: 3 puntos</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>Antes de analizar la superioridad se establece la no-inferioridad de la asociación ME±SU+LI vs ME±SU+EX</p>
--	---	---	--	--	---

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
				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:	Náuseas: LI: 25,5% EX: 28% Diarrea: LI: 12,3% EX: 12,1% Vómitos: LI: 6% EX: 9,9% (Dif. NS) LI: 14% EX: 19,4% LI: 9,8% EX: 13,4%	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; 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

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Droglican. Bioibérica S.A. Sep 2009.
2. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354(8):795-808.
3. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Ann Rheum Dis* 2010;69(8):1459-64.
4. Messier SP, Mihalko S, Loeser RF, et al. Glucosamine/chondroitin combined with exercise for the treatment of knee osteoarthritis: a preliminary study. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15(11):1256-66.
5. Wandel S, Juni P, Tendal B, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c4675.
6. Fransen M, Day R, Bridges-Webb C, Edmonds J, Norton R, Woodward M, et al. The long-term evaluation of glucosamine sulphate study (LEGS). 2009. [Disponible en <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00513422>].
7. Osteoarthritis: The care and management of osteoarthritis in adults. National Institute for Health and Clinical Excellence. 2008 [Disponible en <http://guidance.nice.org.uk/CG59>].
8. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(2):137-62.