

11/2011

# Liraglutida<sup>▲</sup> (Victoza<sup>®</sup>) en diabetes mellitus tipo 2

## Similar a exenatida



Coste tratamiento DDD (€)



Otro que llega  
sin datos de  
morbimortalidad



### Indicaciones terapéuticas<sup>1,2</sup>

Está indicada en el 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 tiazolidinadiona (glitazona) en pacientes con insuficiente control glucémico a pesar de la terapia doble.

Necesita visado de la Inspección y los pacientes deben tener un IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>.

### Mecanismo de acción y farmacocinética<sup>1</sup>

Análogo del GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo I), que aumenta la secreción de insulina y disminuye la de glucagón, de forma dependiente de la glucosa. Retrasa el vaci-

miento gástrico y produce una sensación de saciedad que reduce ligeramente el apetito<sup>1,2</sup>. Presenta una C<sub>max</sub> = 8-12 h, biodisponibilidad = 55%, unión a proteínas plasmáticas = 98% y vida media = 13 h, no conociéndose con exactitud su forma de eliminación.

### Posología y forma de administración<sup>1</sup>

La dosis inicial es 0,6 mg/d. Tras al menos una semana, se incrementará a 1,2 mg/d. En función de la respuesta y dejando transcurrir al menos una semana, se puede aumentar a 1,8 mg/d<sup>1,2</sup>. La administración es subcutánea una vez al día, independientemente de las comidas y preferiblemente, a la misma hora del día.

Combinada con metformina, sola o con una glitazona, no hay que ajustar la dosis de ninguno. Si se añade a una sulfonilurea (sola o con metformina), habrá que considerar una reducción de la dosis de la sulfonilurea, por riesgo de hipoglucemia<sup>1,2</sup>.

- La liraglutida ha mostrado una eficacia comparable a glimepirida y ligeramente superior a insulina glargina y exenatida, aunque la relevancia clínica es escasa.
- Produce disminución del peso comparable a la exenatida, mayor al inicio del tratamiento y en pacientes con alto índice de masa corporal.
- Los abandonos por efectos adversos y el perfil de seguridad es similar a exenatida. La incidencia de hipoglucemias es baja, aumentando cuando se combina con sulfonilureas.
- Existen incertidumbres sobre su seguridad cardiovascular, acción en tiroides, pancreatitis e inmunogenicidad. 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.

## Eficacia clínica

El programa LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*) comprende 6 ensayos<sup>10-15</sup>, uno de ellos en monoterapia LEAD-3, indicación no autorizada<sup>10</sup>). También se publicó otro estudio de diseño abierto<sup>16</sup>. En total, se han tratado con liraglutida, en monoterapia o asociación, más de 4.000 pacientes diabéticos (18-80 años, con IMC  $\leq$ 40 kg/m<sup>2</sup>). Los estudios tuvieron una duración de 26 semanas<sup>11-16</sup>. La variable principal fue la reducción de HbA<sub>1c</sub>. Excepto en el LEAD-4<sup>13</sup> (frente a placebo), los ensayos son de no inferioridad. Ningún estudio incluye variables de morbimortalidad<sup>2</sup>.

## Liraglutida en terapia doble

LEAD-1 comparó liraglutida con rosiglitazona, que se ha retirado del mercado europeo por problemas cardiovasculares<sup>9,18</sup>. LEAD-2 comparó liraglutida (0,6, 1,2 y 1,8 mg/d) con glimepirida (4 mg/d), asociadas a metformina (2 g/d). La eficacia fue similar (reducción de HbA<sub>1c</sub> = -1%<sup>12</sup>).

Un estudio abierto evaluó la eficacia y seguridad de liraglutida (1,2 y 1,8 mg/d) frente a sitagliptina (100 mg/d), combinadas con metformina ( $\geq$ 1,5 g/d)<sup>16</sup>. La reducción de HbA<sub>1c</sub> fue mayor con metformina+liraglutida (-1,5%) que con metformina+sitagliptina (-0,9%). Diferencia = -0,60% (IC95% = -0,77 a -0,43).

## Liraglutida en terapia triple

LEAD-5 comparó la liraglutida (1,8 mg/d) con insulina glargina (100 UI/ml), asociadas a metformina (2 g/d) y glimepirida (4 mg/d). La reducción de HbA<sub>1c</sub> fue mayor estadísticamente con liraglutida (-1,3%) que con insulina glargina (-1,1%), aunque de escasa relevancia clínica<sup>14</sup>. El tratamiento con insulina glargina no fue ciego.

## Liraglutida frente a exenatida (terapia doble y triple)

LEAD-6 (diseño abierto) comparó liraglutida (1,8 mg/d) con exenatida (10 mcg x 2 veces), asociadas a metformina y/o sulfonilurea<sup>15</sup>. La reducción de HbA<sub>1c</sub> fue ligeramente mayor con liraglutida (-1,1%) que con exenatida (-0,8%), pero de escasa relevancia clínica. Diferencia = -0,33% IC95% = -0,47 a -0,18). La liraglutida produce reducción del peso corporal, mayor al inicio del tratamiento y con IMC elevado (IMC  $\geq$ 25 Kg/m<sup>2</sup>)<sup>2,3</sup>.

## Seguridad y precauciones de empleo

### Reacciones adversas

Los efectos adversos (EA) fueron leves a moderados, dosis-dependientes y transitorios, apareciendo sobre todo al inicio del tratamiento<sup>2,18,20</sup>. Los más habituales (10%-40%)

son las alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) y en menor proporción (3-6%), estreñimiento, dolor abdominal y dispepsia<sup>2,17,18,20-23</sup>.

La información sobre la seguridad de la liraglutida a largo plazo es escasa<sup>17,21</sup>. El plan de riesgos de la EMA recomienda ampliar la investigación sobre riesgo cardiovascular, neoplasias, alteraciones tiroideas, pancreatitis, inmunogenicidad y utilización en insuficiencia renal o alteraciones hepáticas<sup>2,18</sup>. Los abandonos por EA fueron mayores con la liraglutida (2,1-15,2%) que con los comparadores<sup>2,17,20</sup>, exceptuando la exenatida (13,4%)<sup>15</sup>. La incidencia de EA graves fue menor con liraglutida que con los antidiabéticos, pero mayor que con exenatida<sup>15,20,21</sup>. En el total de EA, no hubo diferencias significativas entre liraglutida y exenatida (74% y 78,9% respectivamente)<sup>15</sup>.

## Contraindicaciones y precauciones<sup>1</sup>

No utilizar en DM1 o en la cetoacidosis diabética. No se recomienda en enfermedad inflamatoria intestinal ni gastroparesia diabética. Los pacientes deben notificar síntomas como dolor abdominal intenso, náuseas y vómitos persistentes, por el riesgo potencial de pancreatitis, y ante sospecha, suspender el tratamiento<sup>1,18</sup>. Se han notificado EA tiroideos, que incluyen aumento de calcitonina en sangre, bocio y neoplasia tiroidea, especialmente en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente.

Combinada con sulfonilurea puede presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. Se han notificado signos y síntomas de deshidratación que incluyen alteración de la función renal. Se debe advertir a los pacientes del riesgo de deshidratación relacionado con los EA gastrointestinales y que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos.

## Interacciones<sup>1</sup>

La liraglutida no se metaboliza por el citocromo P450<sup>1,21</sup>. Como la exenatida, retrasa el vaciamiento gástrico, pudiendo alterar la absorción de medicamentos<sup>1,21,22</sup>.

## Utilización en situaciones especiales

**Embarazo y lactancia.** No se recomienda su uso. **Personas de edad avanzada.** No es necesario el ajuste de dosis en mayores de 65 años, aunque en mayores de 75 años la experiencia es limitada. **Insuficiencia renal.** No debe utilizarse en insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-59 ml/min) a grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min). **Menores de 18 años.** No debe utilizarse. No debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática, cardiaca congestiva, enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesis diabética.

## Lugar en la terapéutica

La liraglutida está indicada en el tratamiento combinado con metformina o sulfonilurea y en terapia triple con metformina y sulfonilurea/tiazolidindiona, en adultos con DM2, que no consiguen un control adecuado. Para su financiación, los pacientes debe tener un IMC  $\geq$ 30 Kg/m<sup>2</sup>. Su eficacia en terapia doble es similar a glimepirida. En terapia triple y frente a exenatida es ligeramente superior estadísticamente, aunque la relevancia clínica es escasa.

El perfil de seguridad es similar a exenatida. El plan de riesgos de la EMA señala los efectos adversos cardiovasculares, tiroideos (incluyendo neoplasias), pancreatitis e inmunogenicidad. La FDA acaba de publicar una alerta sobre alteraciones tiroideas. La seguridad a largo plazo no está establecida. Los abandonos por efectos adversos fueron superiores a otros comparadores y similares a exenatida. La incidencia de hipoglucemias es relativamente baja y aumenta cuando se combina con una sulfonilurea. No hay estudios comparativos a largo plazo, con variables de morbimortalidad, sobre la calidad de vida de los pacientes y la evolución de la enfermedad.

La liraglutida produce una reducción del peso (mayor al inicio del tratamiento y en pacientes con mayor IMC), a costa de un perfil de seguridad a largo plazo desconocido. La diferencia con exenatida es la dosis única, independiente de las comidas.

El tratamiento combinado con los análogos del GLP-1 podría ser una alternativa en los pacientes con DM2 en los que la pérdida de peso sea necesaria. El NICE señala que sólo se debería continuar el tratamiento si, después de 6 meses, la respuesta es favorable, medida, en terapia doble, como una reducción  $\geq$ 1% de HbA<sub>1c</sub>, junto con una pérdida de peso  $\geq$ 3%, en terapia triple<sup>3</sup>.

Las evidencias actuales no muestran que liraglutida presente ventajas terapéuticas frente a otros antidiabéticos: no ha mostrado beneficios, ni en eficacia ni en seguridad, frente a metformina+sulfonilurea (referencia en terapia doble), ni frente a las posibles alternativas en terapia triple.

## Presentaciones

Victoza® (Laboratorios Novo Nordisk A/S) solución inyectable 6 mg/ml 2 plumas precargadas de 3 ml (138,16 €). Con receta médica. Aportación reducida. Visado de inspección.

## Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre la liraglutida disponible en: <http://www.bit.navarra.es>



Servicio Navarro de Salud  
Osasunbidea

## 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, M<sup>a</sup> José Ariz, Ana Azparren, Juan Erviti, Javier Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal