



Informe de evaluación completo:
www.osakidetza.euskadi.net



Principio activo:

LIRAGLUTIDA

Precaución, no vaya a ser que luego pase como con la exenatida y los casos de pancreatitis post-comercialización

Nombre comercial y presentación:

▲ VICTOZA® (Novo Nordisk)

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

Condiciones de dispensación: Con receta médica
Visado de inspección

Fecha de evaluación: Marzo 2011

Fecha de comercialización: Septiembre 2011

Procedimiento de autorización: Centralizado

Calificación: **NO SUPONE UN AVANCE
TERAPEUTICO**

La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

La liraglutida es un nuevo agonista de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (incretín mimético), como la exenatida, que ha sido autorizada para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e insuficiente control glucémico en combinación con metformina y/o una sulfonilurea o con metformina y una glitazona.

En terapia doble o triple, la liraglutida ha mostrado una eficacia comparable a glimepirida, superior a rosiglitazona y a sitagliptina y superior aunque con escasa relevancia clínica frente a insulina glargina y exenatida, para reducir los niveles plasmáticos de HbA_{1c} en pacientes con DM2. No se dispone de estudios comparativos frente a otros antidiabéticos utilizados en asociación doble o triple. Los pacientes tratados con liraglutida experimentaron una reducción de peso comparable a la producida con exenatida pero significativamente superior a otros antidiabéticos; esta pérdida fue más marcada al inicio del tratamiento y en los pacientes que presentaban mayor IMC. Se desconoce el efecto de la liraglutida sobre la morbilidad asociada a la DM2, la evolución clínica de la enfermedad o el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes.

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

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

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

Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Posibilidades de calificación:

Importante mejora terapéutica: ★★★

Modesta mejora terapéutica: ★★

Aporta en situaciones concretas: ★

No supone un avance terapéutico: ●

No valorable: información insuficiente ?

Comité de redacción: Iñigo Aizpurua, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, Luisa Ugedo.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIONES APROBADAS¹

Tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), en combinación con: *i.* 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; *ii.* ME y una SU o ME y una glitazona en pacientes con insuficiente control glucémico a pesar de la terapia doble.

MECANISMO DE ACCIÓN

La liraglutida (LI) es agonista de los receptores del péptido-1 similar al glucagón, incrementa la secreción de insulina de las células β -pancreáticas, disminuye la secreción de glucagón de forma glucosa dependiente y, además, retrasa el vaciado gástrico y produce sensación de saciedad¹⁻³.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea, una vez al día, independientemente de las comidas. Dosis inicial: 0,6 mg/día, que puede aumentarse a 1,2 mg/día y a 1,8 mg/día, en función de la respuesta clínica. No se recomiendan dosis superiores a 1,8 mg/día^{1,2}.

EFICACIA CLÍNICA⁵⁻¹⁵

Se han evaluado seis ensayos clínicos en fase III, aleatorizados, multicéntricos, con diseño de grupos paralelos, cinco de ellos a doble ciego⁵⁻⁹ y uno de diseño abierto¹⁰ (*programa LEAD*), y otro estudio de diseño abierto de publicación posterior¹¹. Estos estudios incluyeron más de 4.000 pacientes con DM2 (18-80 años, con IMC $\leq 40-45$ kg/m²), no controlados previamente con antidiabéticos orales en monoterapia o asociación y su duración fue de 26 semanas⁶⁻¹¹, exceptuando uno de 52 semanas (LI en monoterapia⁵).

En los ensayos clínicos comparativos disponibles^{6,7,9-11}, la LI ha reducido los niveles plasmáticos de HbA_{1c} –variable subrogada– de forma comparable a glimepirida (terapia doble) y superior a rosiglitazona (que estaba infradosificada), sitagliptina (terapia doble, ensayo abierto), insulina glargina (terapia triple, ensayo abierto, relevancia clínica escasa) y exenatida (EX; terapia doble o triple, ensayo abierto, relevancia clínica escasa). Ninguno de estos ensayos incluye criterios de morbilidad.

Entre las variables secundarias de eficacia figura el cambio en el peso corporal de los pacientes. En los pacientes tratados con LI 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^{2,4}; dicha pérdida de peso fue similar a la de EX pero significativamente superior a otros antidiabéticos.

SEGURIDAD

Reacciones adversas (RAM)¹

La tasa de abandonos por efectos adversos en los ensayos clínicos fue mayor con LI que con cualquiera de los comparadores, excepto EX.

La incidencia y perfil de efectos adversos son similares a EX, los más frecuentes alteraciones gastrointestinales: menos persistentes con LI que con EX pero más que con insulina glargina y sitagliptina.

Incidencia relativamente baja de hipoglucemias por LI, mayor al asociarse con una SU, algo inferior a rosiglitazona y glimepirida y similar a otros antidiabéticos.

No hay información sobre seguridad de LI a largo plazo.

Plan de Riesgos de la EMA. Incertidumbre ante el riesgo de efectos adversos tiroideos (incluyendo neoplasias), pancreatitis, inmunogenicidad y efectos cardiovasculares.

Precauciones de uso

- Informar a los pacientes sobre los síntomas indicativos de pancreatitis^{1,14}.
- Si se añade LI a SU (en monoterapia o asociada a ME), reducir la dosis de SU para disminuir el riesgo de hipoglucemia^{1,2}.

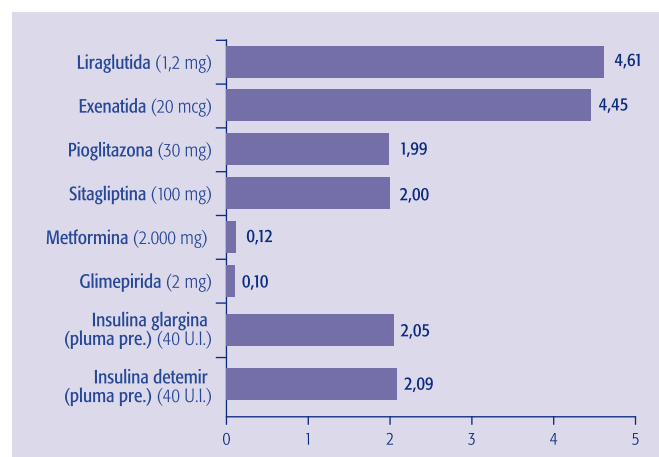
Utilización en situaciones especiales

- **Embarazo y lactancia:** categoría C¹⁸. No utilizar¹.
- **Mayores de 75 años:** experiencia limitada^{1,14}.
- **Menores de 18 años:** no se recomienda su uso^{1,14}.
- **Insuficiencia renal moderada y grave, insuficiencia hepática** (de cualquier grado), **insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética:** uso desaconsejado^{1,2,14}.

Interacciones¹

Al retrasar el vaciado gástrico, la LI puede alterar la absorción de medicamentos administrados por vía oral^{1,17,18}.

COSTE/ DÍA (€)



LUGAR EN TERAPEUTICA

En los casos de DM2 en que la monoterapia de ME resulte ineficaz, se propone la asociación de ME con SU como segunda opción de tratamiento; en determinadas circunstancias y en función de las características del paciente, las glitazonas, los inhibidores de DPP-4, las insulinas o los incretín miméticos pueden asociarse a ME o SU en terapia doble, cuando exista contraindicación o intolerancia a cualquiera de ellas, o bien, ante ciertos factores de riesgo (riesgo de hipoglucemia, sobrepeso, etc.)^{3,13,21-24}.

Si la terapia doble falla, se recomienda la adición de un tercer agente, preferentemente insulina, 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 antidiabético a la terapia doble^{3,13,21-24}.

Con los incretín miméticos, exenatida y liraglutida, no hay necesidad de realizar titulación de dosis ni monitorización de la glucemia. 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 sea determinante para la mejoría del paciente. En ningún caso, estos agentes son considerados como tratamiento antidiabético de primera elección^{4,13,22,23}.

Frente a exenatida, liraglutida presenta la ventaja de su administración única diaria y con independencia de las comidas^{4,12,14,16-19}. Sin embargo, su coste es superior al del resto de antidiabéticos.

Por tanto, parece que la LI no constituye una alternativa con ventajas terapéuticas frente a los antidiabéticos ya disponibles.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE LIRAGLUTIDA en: <http://www.osakidetza.euskadi.net>



Ebaluazio txosten osoa:
www.osakidetza.euskadi.net



Printzipio aktiboa:

LIRAGLUTIDA

Kontuz, ez dadila gertatu exenatidarekin gertatu dena, merkaturatu ondoren pankreatitis-kasuak agertu direla.

Merkatuko izena eta aurkezpenak:

▲ VICTOZA® (Novo Nordisk)

Disoluzio injektagarria (6 mg/ml), aurrez kargatutako
3 ml-ko bolalumatari (138,16 €)

Medikamentua emateko baldintzak:

Mediku-errezeta
Ikuskapen bisatua

Ebaluazio-data: 2011ko martxoa

Merkaturatze-data: 2011ko iraila

Baimentze-prozedura: Zentralizatua

Kalifikazioa:

**EZ DAKAR HOBEKUNTZA
TERAPEUTIKORIK**

Medikamentu berriak ez dakar abantailarik, baimendua izan den indikaziorako lehendik erabilgarri dauden beste medikamentu batzuekin alderatuta.

Liraglutida glukagoiaren antzeko 1-peptido-hartzaileen agonista (inkretin mimetiko) berri bat da, exenatida bezala. 2 motako diabetes mellitus (DM2) eta kontrol gluzemiko txikia duten paziente helduak tratatzeko baimena jaso du, metforminarekin eta/edo sulfonilurea batekin edo metforminarekin eta gliptazona batekin batera konbinatuta.

Terapia bikoitza edo hirukoitza eginez, liraglutidak glimepiridarekin alderatzeko moduko eraginkortasuna erakutsi du DM2 duten pazienteetan, HbA_{1c}-ren kontzentrazio plasmatikoa murrizteko; eraginkortasun hori errosiglitazonarena eta sitagliptinarena baino handiagoa da, eta handiagoa baina garrantzi kliniko urrikoa glargina intsulinarekin eta exenatidarekin alderatuz gero. Ez dago elkarte bikoitzean edo hirukoitzean erabilitako beste antidiabetiko batzuekin alderatzen dituen azterketarik. Liraglutidarekin tratatutako pazienteek exenatidaren ondoriozko pisu-galeraren antzekoa izan zuten, baina beste antidiabetiko batzuen ondoriozkoa baino nabarmen handiagoa. Galera handiagoa izan zen tratamenduaren hasieran eta GMI handiena zuten pazienteetan. Ez da ezagutzen liraglutidak DM2ri lotutako morbiditatean eta heriotza-tasan duen eragina, ezta gaixotasunaren bilakaera klinikoan duen eragina edo pazienteen bizi-kalitatean duen inpaktua ere.

Botikek eragindako kontrako erreakzioen ondorioz tratamendua bertan behera utzi dutenen tasa handiagoa izan da liraglutidarekin beste antidiabetiko batzuekin baino, exenatidarekin izan ezik. Liraglutidaren segurtasun-profilak exenatidarenaren antzekoa dirudi, eta kontrako erreakzioetan ohikoak urdail-hesteetako arazoak dira. Hipogluzemien intzidentzia nahiko txikia izan da, baina haren maiztasuna areagotu egiten da sulfonilurearekin konbinatuz gero. Ziurtasuna falta da botikak tiroidean eragin ditzakeen kontrako erreakzioei eta pankreatitisa izateko arriskuari dagokionez, baita botikaren immunogenizitateari eta segurtasun kardiobaskularri dagokionez ere. Ez dago epe luzeko segurtasunari buruzko informaziorik.

Liraglutidarekin egindako tratamendua —ahoz hartzen diren beste antidiabetiko batzuekin batera, eta terapia bikoitz edo hirukoitz gisa— alternatiba izan daiteke, tratamendu antidiabetikoa hautatzean pisu-galera irizpide esanguratsua denean. Liraglutidak abantaila bat du exenatidarekiko, egunean dosi bakarrean har baitaiteke otorduekin zerikusirik izan gabe.

Oraingoz eskura dauden aztarnek ez dute frogatzen liraglutidak lehendik dauden antidiabetikoekiko abantaila terapeutiko esanguratsurik duenik; gainera, liraglutidarekin egindako tratamendua beste edozeinekin egindakoa baino garestiagoa da.

Oso inportantea da Euskal Herriko Farmazia-zainketako Unitateari notifikatzea medikamentu berrien kontrako erreakzio-susmoak.

Kalifikatzeko aukerak:

Ona da egoera konkretuetarako: *

Hobekuntza terapeutiko handia: ***

Ez dakar hobekuntza terapeutikorik: ●

Hobekuntza terapeutiko apala: **

Ezin da balioetsi: informazio urriegia ?

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpuru, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^{re} Teresa Santamarta, Luísa Ugedo.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu gutzien eskumenera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@ej-gv.es

Kalifikazioa Andaluziako, Kataluniako, Euskal Herriko, Aragoiko eta Nafarroako MBEBek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen gutzia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

ERABILERA ONARTUAK^{1,2}

2 motako diabetes mellitus (DM2) duten helduentzako tratamendua, hauekin konbinatuta: *i.* metformina (ME) edo sulfonilurea (SU) bat, monoterapiari ME edo SU gehienezko dosi jasagarria onartzen duten arren kontrol gluzemiko txikia duten pazienteetan; *ii.* ME eta SU bat edo ME eta glitazona bat, terapia bikoitza jaso arren kontrol gluzemiko txikia duten pazienteetan.

JARDUERA-MEKANISMOA

Liraglutida (LI) glukagoiaren antzeko 1-peptidoaren hartzaileen agonista da. Zelula β -pankreatikoen insulina-jariaketa areagotu egiten du, glukagoia glukosarekiko mendekotasunean jariatzea murrizten du, eta, gainera, urdailaren hustea atzeratu eta asetasun-sentsazioa sortzen du¹⁻³.

POSOLOGIA ETA BOTIKA EMATEKO MODUA

Azal azpitik, egunean behin, otorduekin zerikusirik izan gabe. Hasiarako dosia: egunean 0,6 mg, eta, erantzun klinikoaren arabera, dosia handitu daiteke egunean 1,2 mg eta 1,8 mg-raino. Ez da gomendatzen egunean 1,8 mg baino gehiago hartzea^{1,2}.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA⁵⁻¹⁵

III. faseko sei azterketa kliniko ebaluatu dira. Azterketak ausazkoak dira, multizentrikoak, talde paraleloen diseinuarekin. Horietatik bost itsu bikoitzekoak dira⁵⁻⁹, eta bat, diseinu irekikoa¹⁰ (*LEAD programa*). Halaber, geroago argitaratutako diseinu irekiko beste azterketa bat¹¹ ere ebaluatu da. Azterketa horietan, DM2 zuten 4.000 paziente baino gehiagok parte hartu zuten (18-80 urte, GMI \leq 40-45 kg/m²). Paziente horiek aldeztu aurretik kontrol gluzemiko txikia zuten ahoz hartzeko antidiabetikoekin, monoterapiari edo elkartearekin. Azterketen iraupena 26 astekoa izan zen⁶⁻¹¹, batean izan ezik, horrek 52 iraun baitzuen (LI monoterapiari⁵).

Eskura dauden konparaziozko azterketa klinikoetan^{6,7,9-11}, LIk HbA_{1c}-ren kontzentrazio plasmatikoa (aldagai subrogatua) murriztu du, glimepiridaren maila berean (terapia bikoitza), eta hauek baino gehiago: errosiglitazona (behar baino dosia txikiagoa), sitagliptina (terapia bikoitza, azterketa irekia), glargina intsulina (terapia hirukoitza, azterketa irekia, garrantzi kliniko gutxikoa) eta exenatida (EX; terapia bikoitza edo hirukoitza, azterketa irekia, garrantzi kliniko gutxikoa). Azterketa horietako batean ere ez da sartzen morbillitatearen eta heriotza-tasaren irizpiderik.

Eraginkortasunaren aldagaien artean, pazienteen pisuaren aldatzea dago. LIrekin tratatutako pazienteetan, pisua galtzen da (2-3 kg, azterketaren arabera) batez ere tratamenduaren hasieran; GMI handia duten pazienteetan galera handiagoa izan da^{2,4}. EX terapiako pisu-galeraren antzekoa izan zen, baina beste antidiabetikoekin galtzen dena baino handiagoa.

SEGURTASUNA

Kontrako erreakzioak¹

Azterketa klinikoetan, kontrako erreakzioak izateagatik azterketa bertan behera utzi zuten pazienteen tasa handiagoa izan zen LIrekin, gainerako botikekin baino, EXekin izan ezik.

Kontrako erreakzioen intzidentzia eta profila EXekin izaten diren antzekoak dira, eta kontrako erreakzioak ohikoak urdailhesteetako arazoak dira. Kontrako erreakzioek gutxiago irauten dute LIrekin EXekin baino, baina glargina intsulinarekin eta sitagliptinarekin baino gehiago.

LIren ondoriozko hipogluzemien intzidentzia erlatiboki txikia da, eta igo egiten da SU batekin batera hartzean; apur bat jaisten da errosiglitazonarekin eta glimepiridarekin alderatuta, eta beste antidiabetiko batzuen antzekoa da.

Ez dago informaziorik LI epe luzean erabiltzearen segurtasunari buruz.

EMaren arrisku-plana. Ziurtasuna falta da kontrako erreakzio tiroideoak (neoplasiak barne), pankreatitisa, immunogenizitatea eta eragin kardiobaskularrak izateko arriskuari dagokionez.

Erabiltzean kontuan hartu beharrekoak

– Pazienteek pankreatitisa adierazten duten sintomen berri eman behar zaie^{1,14}.

– LIrekin batera SU ematen bada (monoterapiari edo MErekin batera), SU horren dosia murriztu egin behar da, hipogluzemia-arriskua txikitzeko^{1,2}.

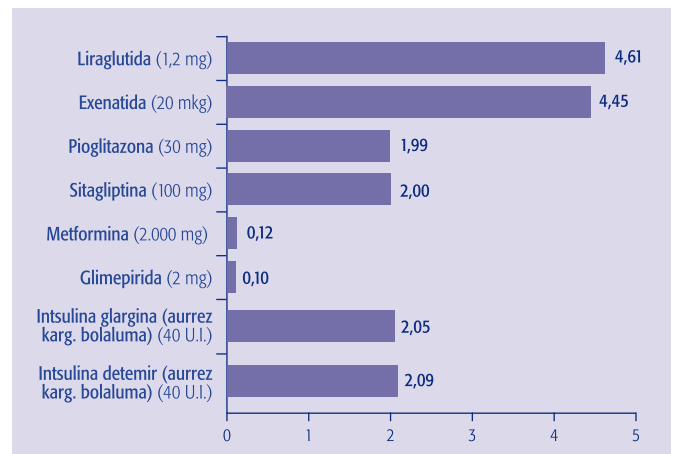
Erabilera egoera berezietan

- **Haurdunaldia eta edoskitzaroa:** C kategoria¹⁸. Ez erabili¹.
- **75 urtetik gorakoak:** ez dago nahikoa esperientziarik^{1,14}.
- **18 urtetik beherakoak:** ez da gomendatzen erabiltzea^{1,14}.
- **Giltzurrun-gutxiegitasun ertaina eta larria, gibelego gutxiegitasuna (edozein mailatakoa), kongestioa eragiten duen bihotz-gutxiegitasuna, hesteetako hantura eta gastroparesia diabetikoa:** ez da gomendatzen erabiltzea^{1,2,14}.

Interakzioak¹

Urdailaren hustea atzeratzen duenez, ahoz emandako botiken absortzioa alda dezake LIk^{1,17,18}.

EGUNEKO KOSTUA (€)



TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

MErekin egindako monoterapiari eraginkorra ez den DM2 pazienteen kasuan, ME SUREkin elkartzeara proposatzen da, bigarren tratamendu-aukera gisa. Egoera jakinetan, eta pazientearen ezaugarrien arabera, glitazonak, DPP-4ren inhibitzaileak, intsulinak edo inkretin mimetikoak ME edo SUREkin elkartu daitezke terapia bikoitzean, haietako edozeinetarako kontraindikazioak edo intolerantzia dagoenean edo arrisku-faktore jakin batzuk daudenean (hipogluzemia-arriskua, gehiegizko pisua eta abar)^{3,13,21-24}.

Terapia bikoitzak huts egiten badu, hirugarren agente bat gehitzea gomendatzen da, intsulina nagusiki; nolahi ere, pazientearen ezaugarriak direla-eta intsulinizazio-arazoak badaude eta intsulina erabiltzea desegokia edo onartezina bada, terapia bikoitzari intsulina gehitu ordez beste antidiabetiko bat gehitzeko aukera azter daiteke^{3,13,21-24}.

Inkretin mimetikoekin (exenatida eta liraglutida) ez da beharrezkoa dosien titulazioa egitea ez eta gluzemiaren ohiko monitorizazioa ere. Inkretin mimetikoak erabilgarritzat jotzen dira —MErekin eta/edo SUREkin elkarte bikoitza edo hirukoitza osatuta—, gehiegizko pisu nabarmena duten pazienteetan (GMI \geq 30-35 kg/m²) eta/edo pisu-galera pazienteak onera egiteko erabakigarria denean. Hala ere, agente horiek ez dira inoiz hartzen lehen aukerako tratamendu antidiabetiko gisa^{4,13,22,23}.

Exenatidarekin alderatuz gero, abantaila bat du liraglutidak: egunean behin bakarrik hartu behar da eta, otorduekin zerikusirik izan gabe^{4,12,14,16-19}. Hala ere, liraglutida beste antidiabetikoak baino garestiagoa da.

Horrenbestez, badirudi liraglutida ez dela aukera terapeutiko askoz hobea, lehendik eskura zeuden antidiabetikoekin alderatuta.

Bibliografia-erreferentzia guztiak eskuragarri daude «INFORME DE EVALUACIÓN DE LIRAGLUTIDA» izeneko txostenean, web-orri honetan: <http://www.osakidetza.euskadi.net>