



Ebaluazio txosten osoa: _____

www.osakidetza.euskadi.eus/cevime
OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

DULAGLUTIDA (astero)

Eskuragarri dauden beste batzuen aurrean abantailarik ez duen GLP-1 en beste analogo bat

Merkataritza izena eta aurkezpenak:

▼ **TRULICITY®** (Eli Lilly Nederland B.V.)

0,75 mg, aldeztatik kargatutako 4 luma 0,5 ml (150,95 €)

1,50 mg, aldeztatik kargatutako 4 luma 0,5 ml (150,95 €)

Nahitaez aitortu beharreko eszipientiak: Zitrato trisodiko dihidratoa, Manitola (E-421) eta Polisorbato 80

Medikamentua emateko baldintzak: Mediku-errezeta Ikuskapen-oniritzia

Ebaluazio-data: 2016ko martxoa

Merkaturatze-data: 2015eko apirila

Baimentze-prozedura: Zentralizatua

Dulaglutida 1 motako glukagonaren antzeko peptidoaren errezeptoreen agonista berria da (GLP-1). Asero ematen da larruzalpetik, eta 2 motako diabetes mellitus duten helduen tratamendurako baimendu da. Terapia konbinatuan bakarrik finantzatzen da, eta 30 kg/m²-tik gorako gorputz-masaren indizea duten pertsonentzako soilik.

Morbimortalitateari dagokionez, ez dago dulaglutidaren eraginkortasun-daturik. Eskuragarri dauden saiakuntza klinikoei bere eraginkortasuna ebaluatzen dute HbA_{1c}-ren murrizketa erabiliz, aldagai nagusi bezala.

Monoterapiari, dulaglutida ez da metformina baino gutxiago izan, azterketa horren ondoko nagusitasun-analisan, ez zuen esanguratasun klinikorik lortu. Ez da GLP-1 en beste analogo batzuekin konparatu.

Metforminarekin egindako terapia bikoitzean, dulaglutidak, gomendatutako dosi altuena erabiliz, ez du eguneroko liraglutidak baino gutxiago jaitsi HbA_{1c}; bestalde, sitagliptina baino eraginkorragoa da HbA_{1c} jaisten. Metforminarekin eta pioglitazonarekin egindako terapia hirukoitzean, egunero emandako exenatida baino eraginkorragoa zen. Metforminarekin eta glicemipiridarekin egindako terapia hirukoitzean, intsulina glargina baino eraginkorragoa izan zen.

Gorputz-pisuan duen eraginari dagokionez, egunero emandako exenatidaren antzekoa izan zen, eta egunero emandako liraglutidak baino murrizketa txikiagoa eragin zuen gomendatutako dosi altuena erabiliz.

Kontrako ondorioen profila GLP-1 en beste analogo batzuen antzekoa da. Kontrako ondorio ohikoenak gastrointestinalak izan ziren: goragalea (% 17,2), beheakoa (% 12,5), gonbitoa (% 9,2), nasofaringitisa (% 8,8) eta zefalea (% 7,3). Oraingoz ez dakigu epe luzera nolako den bere segurtasuna.

Dulaglutida ez da aukera monoterapiari, metforminaren edo ahoz hartutako beste antidiabetiko batzuen orde. Aukera izan daiteke metforminarekin egindako terapia bikoitzean edo konbinatutako tratamendu hirukoitzean, beste tratamendu batzuk eraginkorrak ez direnean edo toleratzen ez direnean. Ez dago dulaglutida intsulina basalarekin konbinatuta erabili denaren frogarik; beraz, ezin da horren inguruko gomendiorik egin. Eskuragarri dauden datuak ikusita, dulaglutidak ez dakar aurrerapen terapeutikorik 2 motako diabetes mellitusen tratamenduan.

Sendagai berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDERen bitartez, edo Internet bidez, helbide honetan: <https://www.notificaram.es>

Hobekuntza terapeutiko handia

Hobekuntza terapeutiko apala

Ona da egoera konkretuetarako

EZ DAKAR HOBKUNTZA TERAPEUTIKORIK

Ezin da balioetsi: informazio urriegia

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



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

Ebaluazio honetan Andaluzia, Aragoi, Gaztela eta Leon, Katalunia, Nafarroa eta Euskadiko Medikamentu Berrien Ebaluazio Batzordeek parte hartu dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingo eskuragarri dagoen guztia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoen arabera.

INDIKAZIOA ETA POSOLOGIA⁹

Dulaglutida 2 motako diabetes mellitus (DM2) duten paziente helduen gluzemia-kontrola hobetzeko aholkatzen da, honela: (i) monoterapian: dietak eta ariketak bakarrik gluzemia-kontrol egokia ematen ez dutenean eta intolerantzia edo kontraindikazioak direla eta, metforminaren erabilera egokia ez den pazienteen kasuan; (ii) konbinatuta: beste medikamendu hipogluzemiatzaile batzuekin, intsulina barne, dietarekin eta ariketarekin batera, horiek gluzemia-kontrol egokia ematen ez dutenean.

Preskripzioko baldintza mugatuena menpe. Aldez aurreko oniritzia behar du finantzatzeko: DM2ren tratamendua terapia konbinatuan beste anti-diabetiko batzuekin (ez monoterapian), 30 kg/m²-tik gorako gorputz-masaren indizea duten pertsonentzako soilik.

Astean behin ematen da, larruzalpetik. Monoterapian, gomen datutako dosia 0,75 mg da asteko; terapia konbinatuan, 1,5 mg/asteko eta, 75 urtetik gorako kasuan, 0,75 mg/asteko dosia jarri daiteke hasteko.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA¹⁰

Ez da dulaglutidaren eragina ebaluatu DM2ren morbiditalitatean. Dulaglutidaren baimena III. faseko 6 saiakera klinikotan oinarritzen da; horiek 5.171 paziente hartu zituzten barne, eta plazeboaren aurreko nagusitasuna eta konparatzaileen aurreko ez gutxiagotasuna ezartzeko diseinatu ziren. Eraginkortasun aldagai nagusia HbA_{1c}¹⁰-ren murrizketa izan zen. 26 eta 52 aste artean baloratu zen.

Monoterapian, dulaglutida ez zegoen metforminaren azpitik eta, azterketa horren ondoko nagusitasun-analisan, ez zuen esanguratasun klinikorik¹¹ lortu. % -0,71 eta -0,78 arteko HbA_{1c} murrizketak lortu ziren, asteko 0,75 mg-ko eta 1,5 mg-ko dosietarako, hurrenez hurren.

Metforminarekin konbinatutako **terapia bikoitzean**, asteko 1,5 mg dulaglutida eguneko 1,8 mg liraglutidaren aurrean (gomen datutako dosi altuena) ebaluatu zen, eta HbA_{1c}-ren murrizketan % -0,06ko alde aurkitu zen tratamenduen artean. Horrek ez gutxiagotasun irizpidea bete zuen dulaglutida¹³-rako. Beste azterketa batean, metforminarekin ere konbinatuta, dulaglutidak (1,5 eta 0,75 mg) nagusitasuna aurkeztu zuen sitagliptinaren aurrean (aldaketa HbA_{1c}-n: % -1,10, % -0,87 eta % -0,39 dulaglutidaren bi dosietarako eta sitagliptinarako, hurrenez hurren)¹². Nolanahi ere, saiakeraren diseinua dela eta, pazienteen hautaketa-albora-pena izan dezake, dulaglutidaren adarra faboratuta.

Terapia hirukoitzean, metforminarekin eta pioglitazonarekin elkartuta, dulaglutida eguneroko exenatidaren gainetik nagusitu zen (doitutako batez besteko aldaketa HbA_{1c}-n: % -1,51, % -1,30 eta % -0,99)¹⁴. Metforminarekin eta glimepiridarekin konbinatuta, dulaglutida 1,5 mg, glargina intsulinarekin gainetik nagusitu zen, baina ez 0,75 mg-ko dosiaren kasuan (aldaketa HbA_{1c}-n: % -1,08, % -0,76 eta % -0,63).

Lispro intsulina ±metforminari lotutako terapia bikoitzean edo hirukoitzean (saiakera irekia), dulaglutida nabarmen nagusitu zen glargina intsulinarekin gainetik.

Asteko 1,5 mg-ko dosirako pisu-murrizketa -0,35 kg eta -2,88 kg artekoa izan zen; asteko 0,75 mg-ko dosiaren kasuan, -1,07 kg eta -2,77 kg artekoa. Efektu hori eguneroko exenatidaren antzekoa eta eguneroko liraglutidarena (1,8 mg) baino txikiagoa izan zen.

75 urtetik gorako eta giltzurrun-gutxiegitasuna dutenen arteko esperientzia mugatua da.

SEGURTASUNA^{9,10}

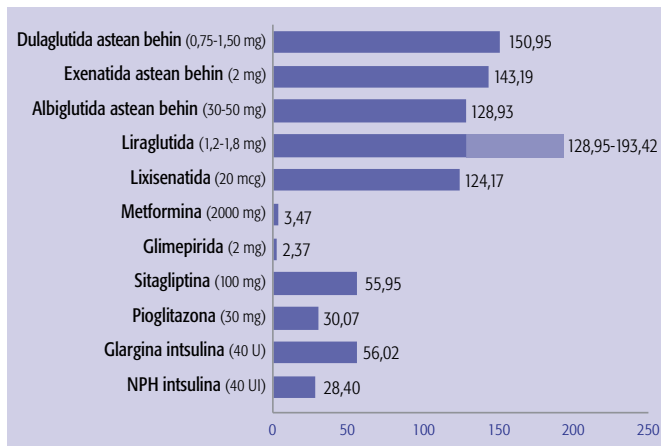
II. eta III. faseko saiakeretan lortutako segurtasun-datuak GLP-1en beste analogo batzuen antzeko kontrako eraginen profila aurkezten dute dulaglutidarako: goragalea: % 17,2, beherakoa: % 12,5, gonbitoia: % 9,2, nasofaringitisa: % 8,8, zefalea: % 7,3.

Azterketetan, **hipogluzemia** larriak komunikatu ziren, GLP-1en

analogorako espero zen intzidentzia baino intzidentzia handixeagoarekin.

Bere segurtasuna epe luzera ezezaguna da. Dulaglutidak GLP-1en gainontzeko analogoekin partekatzen ditu pankreatitisaren eta pankrea zein tiroide minbiziaren arrisku potentzialak.

TRATAMENDUAREN KOSTUA (€)/28 EGUN



Bot Plus, 2016ko ekaina.

TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Gida klinikoek DM2ren tratamendu farmakologiko mailakaturik eta bereizita gomendatzen dute. Metforminaren dosi ezin hobearik eta atxikidura egokiarekin kontrol egokia lortzen ez denean, hurrengo maila sulfonilurea gehitzean datza. Metforminarekiko edo sulfonilureekiko intolerantzia edo kontraindikazio kasuan, paziente bakoitzaren ezaugarrien arabera honako hauek hauta daitezke: metiglinidak, pioglitazona, gliptinak eta glifozinak. Terapia bikoitza erabilita ere kontrol gluzemikoa urria denean, intsulinizazioa aholkatu ohi da. Intsulinizazio-arazoak dituzten pazienteentzat, aho bidezko terapia hirukoitza izaten da ordezko aukera⁸. NICEren arabera, GLP-1en analogoak aukera bat dira terapia hirukoitzean, ahozko beste tratamendu batzuen aurrean eraginkortasun-falta dagoenean edo horiekiko intolerantzia dagoenean, eta intsulinizaziorako arazo larriak dituzten edo, obesitateari lotutako komorbiditateak direla eta, pisua galtzeak onura ekarriko liekeen GMI⁸≥35 kg/m² edo GMI<35 kg/m² duten pazienteen kasuan⁸.

Monoterapian, dulaglutida ez da metforminaren zein DM2ren tratamendurako eskuragarri dauden gainontzeko ahozko farmakoen ordezko aukera. Metforminarekin konbinatutako terapia bikoitzean, eguneroko liraglutida eta sitagliptina baino ez gutxiago agertu zen. Ez da ebaluatu astero ematen diren GLP-1en beste analogo batzuen aurrean (exenatida, albiglutida), ezta gainontzeko konparatzaileen aurrean ere: beste gliptina batzuk, sulfonilureak, pioglitazona, metiglinidak, glifozinak. Metforminari eta sulfonilureari lotutako terapia hirukoitzean, ez da konparatu gliptinen, glifozinen, ezta GLP-1en beste analogo batzuen aurrean ere. Era berean, ez da ebaluatu intsulina basalarekin konbinatuta.

Asteko dulaglutidaren kostua asteko exenatidaren antzekoa da, astero ematen den albiglutida baino handiagoa eta liraglutidaren gehieneko dosia baino txikiagoa (1,8 mg/eguneko).

Horregatik guztiagatik, dulaglutidak ez du aurrerapen terapeutikorik ekarriko DM2ren tratamenduan.

BIBLIOGRAFIA OSAGARRIA

a. NICE. Type 2 diabetes in adults: management. NG 28. 2015.

Erreferentzia bibliografiko guztiak
DULAGLUTIDA-PT-DULAGLUTIDA/V1/03032016
EBALUAZIO TXOSTENEAN daude eskuragarri, helbide
honetan: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime/>



Informe de evaluación completo: _____

www.osakidetza.euskadi.eus/cevime



OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

DULAGLUTIDA (semanal)

Otro análogo de GLP-1 sin ventajas frente a otros disponibles

Nombre comercial y presentaciones:

▼ **TRULICITY®** (Eli Lilly Nederland B.V.)

0,75 mg, 4 plumas precargadas 0,5 ml (150,95 €)

1,50 mg, 4 plumas precargadas 0,5 ml (150,95 €)

Excipientes de declaración obligatoria: Citrato trisódico dihidrato
Manitol (E-421) y Polisorbato 80

Condiciones de dispensación: Receta médica

Visado de inspección

Fecha de evaluación: Marzo 2016

Fecha de comercialización: Abril 2015

Procedimiento de autorización: Centralizado

Dulaglutida es un nuevo agonista de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), de administración semanal por vía subcutánea, que ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Su financiación ha sido restringida a la terapia combinada, exclusivamente en pacientes con un índice de masa corporal mayor de 30 kg/m².

No se dispone de datos de eficacia de dulaglutida en términos de morbimortalidad. Los ensayos clínicos disponibles evalúan su eficacia utilizando como variable principal la disminución de la HbA_{1c}.

En monoterapia, dulaglutida se mostró no inferior a metformina en un estudio en el que un posterior análisis de superioridad no alcanzó la significación clínica. No se ha comparado frente a otros análogos de GLP-1.

En doble terapia con metformina, dulaglutida demostró ser no inferior a liraglutida diaria a la dosis máxima recomendada y superior a sitagliptina. En triple terapia con metformina y pioglitazona fue superior a exenatida diaria.

En terapia triple con metformina y glimepirida mostró ser superior a insulina glargina.

En cuanto a su efecto sobre el peso corporal se mostró similar a exenatida diaria y produjo menos reducción que liraglutida diaria a la dosis máxima recomendada.

Su perfil de efectos adversos es similar al de otros análogos de GLP-1. Los efectos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales: náuseas (17,2%), diarrea (12,5%), vómitos (9,2%), nasofaringitis (8,8%) y cefalea (7,3%). No se conoce su seguridad a largo plazo.

Dulaglutida no se considera una opción en monoterapia como alternativa a metformina ni a otros antidiabéticos de administración oral. Puede ser una opción en terapia doble con metformina o en tratamiento combinado triple cuando otras alternativas no son eficaces o no se toleran. No se dispone de evidencia de la utilización de dulaglutida en combinación con insulina basal, por lo que no se pueden hacer recomendaciones al respecto. A la vista de los datos disponibles, dulaglutida no supone un avance terapéutico en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

Aporta en
situaciones
concretas

**NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO**

No valorable:
información
insuficiente

Comité de redacción: Iñigo Aizpuru, María Armendariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



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@euskadi.eus

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Aragón, Castilla y León, Cataluña y País Vasco. 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.

INDICACIÓN Y POSOLOGÍA⁹

Dulaglutida está indicada para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) como: (i) monoterapia: cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no proporcionan un control glucémico adecuado, en pacientes para los cuales el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o contraindicaciones; (ii) en combinación: con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina, cuando éstos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.

Sujeto a condiciones restringidas de prescripción. Requiere visado previo para su financiación: tratamiento de la DM2 en terapia combinada con otros antidiabéticos (no en monoterapia) exclusivamente para pacientes con un índice de masa corporal mayor de 30 kg/m².

Se administra vía subcutánea, una vez a la semana. En monoterapia, la dosis recomendada es 0,75 mg/ semana; en terapia combinada, 1,5 mg/ semana, pudiéndose considerar en mayores de 75 años una dosis inicial de 0,75 mg/semana.

EFICACIA CLÍNICA¹⁰

No se ha evaluado el efecto de dulaglutida en la morbilidad de la DM2.

La autorización de dulaglutida se basa en 6 ensayos clínicos fase III, que incluyeron 5.171 pacientes y que se diseñaron para establecer superioridad frente a placebo y la no inferioridad frente a los comparadores. La variable principal de eficacia fue la reducción de HbA_{1c}¹⁰. Se valoró entre las 26 y las 52 semanas.

En **monoterapia**, dulaglutida se mostró no inferior a metformina en un estudio en el que un posterior análisis de superioridad no alcanzó la significación clínica¹¹. Se alcanzaron reducciones de HbA_{1c} de entre -0,71 y -0,78% para las dosis de 0,75 mg y de 1,5 mg semanales, respectivamente.

En **doble terapia** en combinación con metformina, dulaglutida 1,5 mg semanal se evaluó frente a liraglutida 1,8 mg/día (dosis máxima recomendada), obteniéndose una diferencia entre tratamientos de -0,06% en la reducción de HbA_{1c} que cumplió el criterio de no inferioridad para dulaglutida¹³. En otro estudio, también en combinación con metformina, dulaglutida (1,5 y 0,75 mg) mostró superioridad frente a sitagliptina (cambio en HbA_{1c}: -1,10%, -0,87% y -0,39% para las dos dosis de dulaglutida y sitagliptina, respectivamente)¹². No obstante, debido al diseño del ensayo, podría tener un sesgo de selección de pacientes favoreciendo la rama de dulaglutida.

En **triple terapia**, en asociación con metformina y pioglitazona, dulaglutida fue superior a exenatida diaria (cambio medio ajustado en HbA_{1c}: -1,51%, -1,30% y -0,99%)¹⁴. En combinación con metformina y glimepirida, dulaglutida 1,5 mg fue superior a insulina glargina, pero no la dosis de 0,75 mg (cambio en HbA_{1c}: -1,08%, -0,76% y -0,63%).

En doble o triple terapia asociado a insulina lispro±metformina (ensayo abierto) dulaglutida resultó superior a insulina glargina.

La reducción en el peso para la dosis de 1,5 mg/semana fue de -0,35 kg a -2,88 kg y de -1,07 kg a -2,77 kg para la dosis de 0,75 mg/semana. Este efecto fue similar al de exenatida diaria y menor que el de liraglutida diaria 1,8 mg.

La experiencia en mayores de 75 años y en insuficiencia renal es limitada.

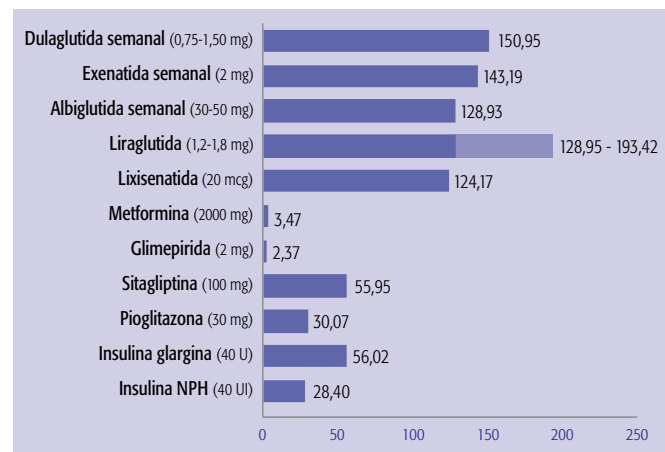
SEGURIDAD^{9,10}

Los datos de seguridad obtenidos de los ensayos fase II y III muestran para dulaglutida un perfil de efectos adversos similar al de otros análogos de GLP-1: náuseas: 17,2%, diarrea: 12,5%, vómitos: 9,2%, nasofaringitis: 8,8%, cefalea: 7,3%.

En los estudios se comunicaron **hipoglucemias** graves con incidencia ligeramente mayor a la esperada para un análogo de GLP-1.

Su seguridad a largo plazo es desconocida. Dulaglutida comparada con el resto de análogos de GLP-1 los riesgos potenciales de pancreatitis y cáncer de páncreas y tiroides.

COSTE TRATAMIENTO (€) / 28 DÍAS



Bot Plus, septiembre 2016.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Las guías clínicas recomiendan un tratamiento farmacológico escalonado e individualizado de la DM2. Cuando no se logra un control adecuado con metformina, a dosis óptima y con adherencia adecuada, el siguiente escalón consiste en añadir una sulfonilurea. En caso de intolerancia o contraindicación a metformina o sulfonilureas puede seleccionarse como alternativa, según las características de cada paciente: metiglinidas, pioglitazona, gliptinas y gliflozinas. Ante un deficiente control glucémico a pesar de la doble terapia la recomendación es la insulinización. La triple terapia oral constituye la alternativa en pacientes con problemas para la insulinización⁸. NICE considera los análogos de GLP-1 como una opción en triple terapia en caso de falta de eficacia o intolerancia a otros tratamientos orales en: pacientes con IMC≥35 kg/m² o en pacientes con IMC<35 kg/m² con problemas importantes para la insulinización o que se beneficiarían de una pérdida de peso por comorbilidades asociadas a obesidad^a.

Dulaglutida en monoterapia no supone una alternativa ni a metformina ni al resto de fármacos orales disponibles para el tratamiento de la DM2. En doble terapia en combinación con metformina se mostró no inferior que liraglutida diaria y que sitagliptina. No se ha evaluado frente a otros análogos de GLP-1 de administración semanal (exenatida, albiglutida) ni frente al resto de comparadores: otras gliptinas, sulfonilureas, pioglitazona, metiglinidas, gliflozinas. En triple terapia en asociación con metformina y sulfonilurea no se ha comparado frente a gliptinas, gliflozinas ni frente a otros análogos de GLP-1. Tampoco se ha evaluado en combinación con insulina basal.

Por todo lo anterior, dulaglutida no supone un avance terapéutico en el tratamiento de la DM2.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

a. NICE. Type 2 diabetes in adults: management. NG 28. 2015.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE DULAGLUTIDA PT-DULAGLUTIDA/V1/03032016 en: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime/>