



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de insulina degludec/liraglutida (Xultophy®) en diabetes mellitus tipo 2

IPT, 6/2018. V1

Fecha de publicación: 12 de marzo de 2018[†]

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica que a largo plazo se asocia a complicaciones multiorgánicas, tanto micro como macrovasculares, y cuya prevalencia va aumentando en las últimas décadas. El estudio Di@bet.es realizado en población española mayor de edad, estimó una prevalencia global en torno a un 13,8 % (1), siendo más frecuente la DM2 (2) en el 90% de los casos.

Un control metabólico deficitario se asocia a un aumento de las complicaciones crónicas, a un aumento de la mortalidad prematura, siendo además una de las primeras causas de ceguera, tratamiento sustitutivo renal (diálisis/trasplante) y amputación no traumática en la población activa de los países occidentales. El tratamiento precoz y multifactorial de la hiperglucemia y del riesgo cardiovascular retrasa la aparición de complicaciones crónicas y mejora la calidad y esperanza de vida de los pacientes con DM (3).

El abordaje terapéutico de la enfermedad es multidisciplinar, e incluye tanto estrategias farmacológicas y no farmacológicas, como medidas para la prevención de las comorbilidades y complicaciones a largo plazo (4-7). En el manejo de la DM2 el primer escalón del tratamiento farmacológico consiste en iniciar tratamiento con metformina (MET), asociado a las modificaciones del estilo de vida, pérdida ponderal de un 5-10% del peso y la práctica regular de ejercicio físico. Habitualmente, cuando MET, junto con modificaciones del estilo de vida, no son suficientes para lograr un control adecuado[‡], el siguiente escalón consiste en añadir una sulfonilurea (SU). En aquellos pacientes con DM2 que no se logra alcanzar los objetivos de control metabólico a pesar del tratamiento combinado con doble terapia farmacológica, o en aquellos pacientes con descompensación metabólica y clínica cardinal de diabetes, se inicia terapia farmacológica con insulina subcutánea.

El tratamiento farmacológico se establece de forma escalonada e individualizada, teniendo en cuenta factores intrínsecos del paciente, como su edad, la presencia de comorbilidades asociadas, el grado de control metabólico previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes (4-7).

IDEGLUDEC/LIRAGLUTIDA (XULTOPHY®) (10)

Xultophy® está indicado en el tratamiento de adultos con DM2, para mejorar el control glucémico, en combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales, cuando éstos, por sí solos o en combinación con un agonista del GLP-1 o con insulina basal, no logran un control glucémico adecuado.

Insulina degludec/liraglutida (IDeg/Lira) está disponible en jeringas precargadas multidosis de 3 ml que contienen 300UI de insulina degludec y 10,8 mg de liraglutida (100 UI/ml y 3,6 mg/ml) de administración subcutánea.

La posología recomendada dependerá de las necesidades de cada paciente. Se administra una vez al día, en forma de unidades de dosis (equivalente a 1 UI de insulina degludec y 0,036 mg de liraglutida). La dosis máxima diaria es de 50 unidades de dosis (50 UI insulina degludec y 1,8 mg de liraglutida). Puede utilizarse:

- Añadido a hipoglucemiantes orales, siendo la dosis inicial recomendada de 10 unidades de dosis (10UI de insulina degludec más 0,36 mg de liraglutida). Si se asocia a sulfonilurea debe considerarse la reducción en la dosis de sulfonilurea.
- Cambio desde insulina basal, siendo la dosis inicial recomendada de 16 unidades de dosis (16 UI de insulina degludec más 0,6 mg de liraglutida), debiendo interrumpir previamente el tratamiento con insulina basal.

Farmacología (10,11)

La insulina degludec (IDeg) se une específicamente al receptor de insulina humana produciendo los mismos efectos farmacológicos que ésta.

Liraglutida (Lira) es un análogo del péptido-1 similar al GLP-1 con una semivida plasmática prolongada, que se une al receptor y al activarlo provoca aumento en la liberación de insulina y una disminución de la liberación de glucagón. También actúa retrasando el vaciado gástrico y reduciendo el peso corporal mediante disminución del apetito y de la ingesta calórica.

La exposición total a IDeg/Lira fue equivalente tras la administración de su combinación en comparación con insulina degludec/liraglutida solas, mientras que la C_{máx} fue un 12% superior y un 23% inferior, respectivamente. La exposición a IDeg/Lira aumentó proporcionalmente con la dosis de Xultophy dentro de todo el rango de dosis.

Ambas moléculas se unen en alta proporción a proteínas plasmáticas (>98%).

La IDeg se metaboliza de manera similar a como lo hace la insulina humana siendo todos los metabolitos inactivos. Su semivida de eliminación es de aproximadamente 25 horas. Lira se metaboliza de manera similar al de las grandes proteínas sin que se haya identificado un órgano específico o ruta principal de eliminación. Su semivida de eliminación es de aproximadamente 13 horas.

Eficacia (11-13)

La eficacia y seguridad de IDeg/Lira ha sido evaluada en 2 ensayos clínicos (EC) pivotaes (EC 3697 y EC 3912), un estudio realizado para apoyar el cambio de pacientes en tratamiento con un GLP-1 a IDeg/Lira (EC 3851) y dos EC de soporte (EC 3951 y EC 3948). Los EC pivotaes incluyeron un total de 2.047 pacientes de los cuales 1.034 recibieron IDeg/Lira y 1.023 comparador (611 pacientes IDeg y 412 pacientes Lira).

En relación a los EC pivotaes EC 3697 y EC 3912 el primero incluyó pacientes naive a insulina y el segundo pacientes que ya habían sido tratados con insulina. La mayoría de los pacientes era de raza blanca (61,9% y 77,4%).

Diseño de los EC pivotaes (EC3697 y EC 3912)

La variable principal de eficacia fue el cambio de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) en relación al valor basal. La evaluación de la variable principal se hizo en la semana 26.

Las variables secundarias incluyeron % pacientes que alcanzaron HbA_{1c} <7% ó ≤6,5%, cambio en el peso corporal, UI insulina/día utilizadas y riesgo de hipoglucemia (glucemias <56 mg/dl, independientemente de la sintomatología) y valores medios de

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 15 de enero de 2018

[‡] Objetivos de HbA_{1c}: Pacientes jóvenes y recién diagnosticados sin comorbilidad:< 6,5%. Pacientes < 70 años, sin complicaciones ni comorbilidades y con menos de 10 años de evolución: <6,5-7,5%; > 70 años, con complicaciones o comorbilidades avanzadas, con más de 10 años de evolución: <7,5-8,5% (5,8,9)

glucemia obtenidos por auto-medición (con una auto-medición estructurada de la glucemia de 9 puntos).

Las dosis de IDeg/Lira e IDeg se titularon dos veces a la semana con el objetivo de conseguir glucemias basales en ayunas entre 72-90 mg/dl.

Resultados de eficacia en terapia combinada con antidiabéticos orales (ADO)

Asociado a MET sola ± Pioglitazona (PIO). Pacientes naïve a insulina basal.

El estudio 3697, multicéntrico, aleatorizado, abierto en pacientes con DM2 no controlada (HbA1c entre 7-10%) en tratamiento con 1 ó 2 ADO. La edad media fue 55 años (el 78% en el grupo de edad 40-65 años) con un índice de masa corporal (IMC) de 31,3 kg/m² (87,4 kg) y una evolución de la diabetes 6,8 años. Estudio de no-inferioridad, que comparó la eficacia de IDeg/Lira vs IDeg y de superioridad que comparó IDeg/Lira vs Lira. El margen de no-inferioridad utilizado fue de 0,3% para el IC95% de la diferencia de las medias.

Los tres grupos de tratamiento se asociaron con MET (≥1.500 mg/día o la dosis máxima tolerada) ± PIO (≥30 mg/día). En cuanto a las dosis de los fármacos comparados: la dosis máxima de IDeg/Lira fue 50 unidades de dosis, no hubo restricción en la dosis máxima en el grupo IDeg y la dosis máxima de Lira fue 1,8 mg/día.

IDeg/Lira se consideró no inferior a IDeg y superior a Lira en el control de la HbA1c, aunque los resultados obtenidos se consideraron moderadamente relevantes desde el punto de vista clínico (Tabla 1).

Tabla 1. Resultados de eficacia de IDeg/Lira vs IDeg y Lira + MET±pioglitazona (EC 3697), semana 26

Variable principal	IDeg/Lira (n=833)	IDeg (n=413)	Lira (n= 414)
HbA1c			
Valor HbA1c Basal (media±DE)	8,3 (±0,9)	8,3 (±1,0)	8,3 (±0,9)
Variación respecto al valor basal (media±DE)	-1,91 (±1,07)	-1,44 (±1,03)	-1,28 (±1,13)
Diferencia IDeg/Lira-IDeg (95% IC)	-0,47 (-0,58;-0,36) ^a	N/P	N/P
Diferencia IDeg/Lira-Lira (95% IC)	-0,64 (-0,75;-0,53) ^b	N/P	N/P
Variable secundaria			
% pacientes HbA1c <7%	80,6%	65,1%	60,4%
% pacientes HbA1c <6,5%	69,7%	47,5%	41,1%
Diferencia peso corporal (Kg) IDeg/Lira-IDeg (IC95%)	-2,22 (-2,64;-1,80) ^c	N/P	N/P
Diferencia peso corporal (Kg) IDeg/Lira-Lira (IC95%)	2,44 (2,02;2,86) ^c	N/P	N/P
Porcentaje de pacientes con hipoglucemia	31,9%	38,6%	6,8%
Tasa de episodios de hipoglucemia (episodios/100 pacientes/año)	180,2	256,7	22,0
Riesgo de episodios de hipoglucemia IDeg/Lira-IDeg	0,68 (0,53;0,87) ^c	N/P	N/P
Riesgo de episodios de hipoglucemia IDeg/Lira-Lira	7,61 (5,17;11,21) ^d	N/P	N/P
Descenso medio de UI/día de insulina IDeg/Lira vs IDeg (IC95%)	-14,90 UI (-17,14; -12,66) ^e	N/P	N/P

Cambio desde insulina basal

Asociado a MET sola ± sulfonilureas (SU) o glinidas. Pretratados con insulina.basal (Tabla 2).

El estudio 3912 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego en pacientes con DM2 no controlada (HbA1c entre 7,5-10%) en tratamiento con insulina basal + MET ± sulfonilureas o glinidas. La edad media fue de 57,2 años, el IMC de 33,7 kg/m² (94 kg) y diabetes de 10,6 años de evolución.

Estudio de superioridad, que comparó la eficacia de insulina IDeg/Lira vs IDeg.

Los dos grupos de tratamiento se asociaron con MET (≥1.500 mg/día o la dosis máxima tolerada). En cuanto a los fármacos

comparados: la dosis máxima de IDeg/Lira fue 50 unidades de dosis y dosis máxima de IDeg fue de 50 UI.

IDeg/Lira fue superior a IDeg en la reducción de la HbA1c. Se confirmó la relevancia clínica en la contribución de liraglutida en el control glucémico con IDeg/Lira. No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de hipoglucemias.

Tabla 2. Resultados de eficacia de IDeg/Lira + MET vs IDeg + MET (EC 3912), semana 26

Variable principal	IDeg/Lira (n=199)	IDeg (n=199)
HbA1c		
Valor HbA1c Basal (media±DE)	8,7 (±0,7)	8,8 (±0,7)
Variación respecto al valor basal (media±DE)	-1,90 (±1,09)	-0,89 (±1,18)
Diferencia IDeg/Lira-IDeg (95% IC)	-1,05 (-1,25;-0,84) ^a	N/P
Variable secundaria		
% pacientes HbA1c <7%	60,3%	23,1%
% pacientes HbA1c <6,5%	45,2%	13,1%
Peso corporal (Kg) en relación a IDeg/Lira (IC95%)	-2,51 (-3,21;-1,82) ^b	N/P
Porcentaje de pacientes con hipoglucemia ^c	24,1%	24,6%
Tasa de episodios de hipoglucemia (episodios/100 pacientes/año)	153,4	263,3
Riesgo de episodios de hipoglucemia IDeg/Lira vs IDeg (IC95%)	0,66 (0,39;1,13) ^d	N/P
Descenso medio de UI/día de insulina IDeg/Lira vs IDeg (IC95%)	-0,02 UI (-1,88;1,84)	N/P

^ap<0,0001 frente a IDeg/Lira. ^bp<0,0001 frente a IDeg/Lira. ^cDefinida como glucemias <56 mg/dl, independientemente de la sintomatología. ^dNo significativo.

Pacientes en tratamiento con GLP-1 (14)

El estudio 3851 es un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto en 438 pacientes con DM2 en tratamiento con dosis máximas de liraglutida (1,8 mg/día) o exenatida (5 mg dos veces al día) y MET±PIO±SU sin control glucémico y naïve al tratamiento con insulina.

Los sujetos fueron aleatorizados a recibir IDeg/Lira o continuar con el tratamiento con el GLP-1, ambos en combinación con MET±PIO±SU. El objetivo primario fue demostrar la superioridad de IDeg/Lira vs. GLP-1 tras 26 semanas de tratamiento en términos de descenso de HbA1c.

La edad media fue 58,3 años con un IMC de 32,9 kg/m² una HbA1c basal de 7,8% y una evolución de la diabetes de aproximadamente 10 años. Tras 26 semanas de tratamiento se produjo un descenso medio en la HbA1c de 1,3% en el grupo de IDeg/Lira y de 0,3% en el de GLP-1. La diferencia en el descenso de la HbA1c IDeg/Lira vs. GLP-1 fue estadísticamente significativa (-0,94 IC95% [-1,11; -0,78] p<0.001), confirmando la superioridad de IDeg/Lira frente al tratamiento con GLP-1.

Estudios de soporte (EC 3948 y EC 3951)

Asociado a MET.

El estudio 3948 multicéntrico, aleatorizado, abierto en pacientes con DM2. Este estudio es la extensión de otro (NN1250-3643), del que se seleccionaron los pacientes que recibieron IDeg + MET y no alcanzaron HbA1c <7%, tras 104 semanas de tratamiento. Se les randomizó para recibir asociado a IDeg + MET liraglutida o insulina aspartato (IAsp). Un tercer grupo de tratamiento lo constituyeron los pacientes provenientes del estudio NN1250-3643, que tras 104 semanas de tratamiento sí que alcanzaron HbA1c <7%, y que continuaron con IDeg+MET. La edad media de los pacientes fue de 61 años, con un IMC de 32,2 kg/m² (95kg) y una evolución media de la DM de 12 años. La HbA1c basal media fue de 7,7%.

La variable principal de eficacia se midió a la semana 26, y fue la diferencia en la reducción de HbA1c en relación a IDeg+IAsp. (Tabla 3). Como variables secundarias se midió % de pacientes que consiguió alcanzar objetivos de HbA1c <7%, cambio del peso corporal.

Tabla 3. Resultados de eficacia de IDeg+Lira vs IDeg+IAsp + MET (EC 3948), semana 26

Variable principal	IDeg + Lira (n=88)	IDeg + IAsp (n=89)
HbA1c		
Valor HbA1c Basal (media)	7,73%	7,70%
Variación respecto al valor basal	-0,74	-0,40
Diferencia IDeg+Lira-IDeg+IAsp (95% IC)	-0,32% (-0,53;-0,12)	N/P
Variable secundaria		
% pacientes HbA1c <7%	58,0%	44,9%
OR (IC95%) IDeg+Lira-IDeg+IAsp	1,87 (0,96;3,64)	
Peso corporal (Kg) IDeg+Lira- IDeg+IAsp (IC95%)	-3,75 (-4,70;-2,79)	N/P

IDeg+Lira fue estadísticamente superior a IDeg+IAsp en la reducción de la HbA1c, pero la diferencia no fue relevante desde el punto de vista clínico. La disminución de 0,73% en la HbA1c fue menor que en los estudios pivotaes, la HbA1c basal fue inferior a la de los estudios pivotaes y las dosis de IDeg utilizadas fueron del orden de 60 UI/día, 0,65/UI/Kg/día.

No hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que alcanzó objetivos de HbA1c inferiores al 7%. En relación al peso corporal, sí se encontraron diferencias significativas en la reducción del peso a favor del grupo que recibió IDeg/Lira.

Tampoco hubo diferencias significativas entre grupos al final del estudio en los valores de glucemia basal en ayunas, ni en los valores obtenidos por auto-monitorización en el perfil de 9 puntos. No hubo hipoglucemias graves en ninguno de los grupos de tratamiento. No se dispone de datos de hipoglucemias confirmadas.

Asociado a SU ± MET. Pacientes naive a insulina basal.

El estudio 3951 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego en pacientes con DM2 no controlada (HbA1c entre 7-9%) en tratamiento con SU ± MET. Estudio de superioridad, que comparó la eficacia de IDeg/Lira vs placebo (Tabla 4). La edad media fue de 59,8 años (29% >65 años) con un IMC 31,5 kg/m² y una evolución de la diabetes de 9 años.

Tabla 4. Resultados de eficacia de IDeg/Lira vs placebo + SU ± MET (EC 3951), semana 26

Variable principal	IDeg/Lira (n=288)	Placebo (n=146)
HbA1c		
Valor HbA1c Basal (media)	7,9	7,9
Variación respecto al valor basal	-1,45	-0,46
Diferencia en relación a IDeg/Lira (95% IC)	-1,02 (-1,18;-0,87) ^a	N/P
Variable secundaria		
% pacientes HbA1c <7%	79,2%	28,8%
% pacientes HbA1c <6,5%	64,0%	12,3%
Peso corporal (Kg) IDeg/Lira-placebo	1,48 ^b	N/P
Porcentaje de pacientes con hipoglucemia	41,7%	17,1%

^ap<0,001 frente a placebo. ^bp<0,001.

Eficacia en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

La edad media de los pacientes de los ensayos fue menor de 65 años, la información de esta combinación en pacientes mayores de 65 años es limitada y no hay la experiencia en mayores de 75 años.

Insuficiencia renal

Cuando se utiliza IDeg/Lira en pacientes con insuficiencia renal leve, es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis.

Insuficiencia hepática

Actualmente la experiencia terapéutica con IDeg/Lira en pacientes con insuficiencia hepática es demasiado limitada para recomendar su uso en estos pacientes.

Seguridad (10,11)

Para la evaluación de la seguridad se incluyeron datos de los ensayos clínicos de fase III incluyendo un total de 2.047 pacientes, de los cuales 1.300 recibieron al menos una dosis de IDeg/Lira.

Los efectos adversos (EA) más frecuentes de IDeg/Lira vs. los comparadores con una frecuencia ≥ 1% de los pacientes fueron gastrointestinales, siendo los más frecuentes náuseas y diarrea; vómitos y aumento de lipasa.

La incidencia de interrupción del tratamiento por EA fue para IDeg/Lira entre 0,5-3,1%, 1,5-1,9% para IDeg, 5,8% para Lira y 1,4% para placebo.

De forma global parece que el perfil de seguridad de IDeg/Lira es similar al de los monocomponentes por separado no habiéndose identificado nuevos eventos adversos con la combinación.

Eventos adversos de especial interés

Gastrointestinales

Fueron por lo general leves o moderadas en cuanto a gravedad y transitorias. Se notificaron náuseas en el 8,5% de los pacientes, de carácter transitorio en la mayoría de los casos. La proporción de pacientes que notificaron náuseas por semana en cualquier momento del tratamiento fue inferior al 4%. Se notificaron diarrea y vómitos en el 8,3% y 4,2% de los pacientes, respectivamente.

Pancreatitis aguda

La pancreatitis ha sido identificada como un problema de seguridad asociado a los agonistas del GLP-1. Se comunicaron 5 sospechas de eventos de pancreatitis en los ensayos clínicos fase III de los que finalmente sólo se confirmaron dos, 1 con Lira y otro con IDeg. El uso de Lira se asoció con un incremento promedio, en relación a niveles basales de enzimas pancreáticas (lipasa y/o amilasa) del 11% y 21%. En ausencia de otros síntomas de pancreatitis aguda estos incrementos no fueron predictivos de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

El porcentaje de pacientes que experimentaron episodios de hipoglucemia confirmados fue 31,9% en el brazo de IDeg/Lira, 38,6% en el de IDeg y un 6,8% en el de Lira en el estudio 3697. En el estudio 3912 la proporción de pacientes que experimentaron episodios de hipoglucemia fue similar (aproximadamente 24%) en ambos brazos de tratamiento (IDeg/Lira e IDeg). El porcentaje fue más elevado en el estudio 3951, 41,7% en el brazo de IDeg/Lira y 17,1% en el brazo placebo, en el que los pacientes recibían MET+SU como tratamiento de base.

La tasa de hipoglucemia grave, (aquella que requiere la asistencia de otra persona para la administración de glucosa, glucagón u otra intervención) por paciente/año de exposición (porcentaje de pacientes) fue de 0,01 (2 pacientes de un total de 825) en el caso de IDeg/Lira, 0,01 (2 pacientes de un total de 412) en el caso de IDeg y 0 (0 pacientes de un total de 412) en el caso de Lira.

Seguridad cardiovascular

En los ensayos fase III se observó un aumento medio de la frecuencia cardíaca (de 2 a 3 lpm). No se han determinado los efectos clínicos a largo plazo de este aumento de la frecuencia cardíaca.

En el desarrollo clínico de Lira las tasas de eventos cardíacos en el grupo de Lira fue comparable al grupo placebo y ligeramente superior al de los comparadores activos (12). No obstante se dispone de los datos del estudio que evalúa la seguridad cardiovascular de Lira a largo plazo en pacientes con DM2 y riesgo cardiovascular (LEADER TRIAL). En dicho estudio se incluyeron 9.340 pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida (4.668 recibieron liraglutida y 4.672 placebo, asociados ambos a tratamiento estándar).

Se evaluaron pacientes con riesgo cardiovascular con o sin antecedentes de enfermedad cardiovascular. El tiempo medio de seguimiento fue de 3,8 años.

Su objetivo principal fue demostrar en primer lugar la no inferioridad de Lira frente a placebo con respecto a eventos cardiovasculares mayores (muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal) y posteriormente la superioridad. La razón de riesgos (HR) para la variable primaria fue de 0,87 (IC 95% 0,78; 0,97) comparado con placebo. Los resultados de las variables que forman parte de los eventos cardiovasculares mayores (MACE) por separado fueron para la muerte cardiovascular HR 0,78 (IC 95% 0,66;0,93), para infarto de miocardio no mortal HR 0,88 (IC 95% 0,75;1,03) y para ictus no mortal se obtuvo un HR 0,89 (IC 95% 0,72; 1,11). Este resultado demostró la no inferioridad y la superioridad estadística ($p=0,01$) frente a placebo (15).

En el caso de IDeg se llevó a cabo un metaanálisis incluyendo 16 ensayos clínicos controlados con distintos comparadores. Se midieron eventos cardiovasculares mayores (MACE) incluyendo muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal e ingresos hospitalarios por angina inestable. De forma global el HR fue cercano a 1 (1,10 (IC95% 0,68; 1,77). Sin embargo cuando se excluía del análisis la variable ingresos hospitalarios por angina inestable aumentaba el riesgo de MACE asociado a IDeg con un HR 1,39 IC95% (0,76; 2,57) (10). Posteriormente se ha llevado a cabo una nueva actualización de los resultados de seguridad cardiovascular excluyendo del análisis la variable ingresos hospitalarios por angina inestable. En este caso se observó un HR de 1,67 IC 95% (1,01-2,75), alcanzando la significación estadística (16,17).

El estudio DEVOTE evalúa la seguridad cardiovascular de IDeg vs insulina glargina (IGlar), en pacientes con DM2 y riesgo cardiovascular. Se incluyeron 7.637, de los cuales 3.818 recibieron IDeg y 3.819 IGLar, administradas 1 vez/día y asociadas a tratamiento estándar. Se evaluaron pacientes con algún factor de riesgo cardiovascular o con antecedentes de enfermedad cardiovascular o renal. El tiempo medio de seguimiento fue de 1,9 años. Su objetivo principal fue demostrar la no inferioridad de IDeg frente a IGLar con respecto a eventos cardiovasculares mayores (muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal). La razón de riesgos (HR) para la variable primaria fue de 0,91 (IC 95% 0,78; 1,06) comparado con IGLar. Este resultado demostró la no inferioridad ($p<0,001$) de IDeg frente a IGLar (18).

La experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase I y II según la New York Heart Association (NYHA) es limitada y, por lo tanto, IDeg/Lira se debe utilizar con precaución. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase III y IV según la NYHA y, por lo tanto, IDeg/Lira no se recomienda en estos pacientes.

Inmunogenicidad

El 5-8% de los pacientes incluidos en los estudios pivotaes tratados con IDeg/Lira desarrollaron anticuerpos anti-insulina en las 26-52 semanas después de empezar el tratamiento. Ninguno de estos casos tuvo actividad neutralizante.

El 0,5-3% desarrollaron anticuerpos anti-liraglutida, 5 demostraron actividad neutralizante. Durante el programa de desarrollo de LIRA se desarrollaron anticuerpos anti-liraglutida en un 8,6% de los pacientes, si bien este desarrollo de anticuerpos no se asoció con una disminución de la eficacia.

Reacciones en el lugar de inyección

Se han notificado reacciones en la zona de inyección (como hematoma, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, hinchazón, cambio de color, prurito, calor y abultamiento en el lugar de inyección) en el 3,0% de los pacientes tratados con IDeg/Lira. Estas reacciones

fueron por lo general leves y transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuado.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones alérgicas (manifestadas por signos y síntomas tales como urticaria (0,3% de los pacientes tratados con IDeg/Lira), sarpullido (0,8%), prurito (0,6%) y/o hinchazón facial (0,2%) asociadas al uso de IDeg/Lira. Durante la comercialización de liraglutida, se han notificado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas adicionales tales como hipotensión, palpitaciones, disnea y edema. Las reacciones anafilácticas pueden ser potencialmente mortales.

Neoplasias

Se notificaron 48 eventos en 43 (2,1%) sujetos en los estudios 3697 y 3912. De estos finalmente se confirmaron 24. En el estudio 3951 se notificaron 3 eventos. No se notificó ningún cáncer medular de tiroides. Hubo un caso de adenocarcinoma de páncreas metastásico.

Se han notificado acontecimientos adversos tiroideos, que incluyen aumento de calcitonina en sangre, bocio y neoplasia tiroidea, en ensayos clínicos con Lira, especialmente en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente y, por lo tanto, IDeg/Lira se debe utilizar con precaución.

Eventos adversos graves/muertes

La incidencia de eventos adversos graves en los ensayos fase III fue de 2,3%, 1,9% y 3,4% para IDeg/Lira, IDeg y LIRA respectivamente en el ensayo 3697, mientras que en el estudio 3951 se comunicaron eventos adversos graves en <1%.

El número de muertes notificadas durante los ensayos fase III fueron dos en el grupo que recibió IDeg/Lira, clasificadas como de origen cardiovascular.

Poblaciones no estudiadas

No se ha estudiado el cambio a IDeg/Lira desde dosis de insulina basal > 40 unidades.

No se ha estudiado el cambio desde agonistas del receptor de GLP-1, si bien hay un estudio en marcha para evaluarlo.

No se ha estudiado IDeg/Lira en combinación con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), glinidas o insulina prandial.

La información en pacientes mayores de 65 años es muy limitada. Los ensayos clínicos no incluyeron pacientes no obesos.

Combinación de pioglitazona e insulinas

Cuando pioglitazona fue utilizada en combinación con insulinas, se notificaron casos de insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto se debe tener en cuenta si se considera el tratamiento combinado de pioglitazona e IDeg/Lira. Si se utiliza esta combinación, se debe vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

DISCUSIÓN

IDeg/Lira (Xultophy®) está autorizado en el tratamiento de adultos con DM2, para mejorar el control glucémico, en combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales, cuando éstos, por sí solos o en combinación con insulina basal, no logran un control glucémico adecuado (10).

IDeg/Lira es la primera combinación a dosis fijas de un GLP-1 con insulina basal.

Para poder posicionar a IDeg/Lira en el tratamiento actual de la DM2, es necesario considerar su perfil de eficacia y de seguridad,

sus resultados sobre la morbi-mortalidad asociada a la diabetes y seguridad a largo plazo, además de factores dependientes del paciente, como edad, presencia de comorbilidades asociadas, el grado de control glucémico previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes. Actualmente MET sigue siendo el primer escalón en el tratamiento cuando las medidas dietéticas y acompañadas de ejercicio no logran un control glucémico (4-7).

Los ensayos clínicos realizados hasta el momento frente a comparadores activos evalúan la eficacia de IDeg/Lira en la disminución de la HbA1c en relación al valor basal (variable subrogada).

Los dos estudios pivotaes han demostrado el efecto aditivo de los monocomponentes en términos de reducción adicional de HbA1c. Fueron ensayos realizados en pacientes con una edad media de 55-58 años. La HbA1c al inicio de 8,3% ($\pm 0,9$) y 8,8% ($\pm 0,7$), con un IMC de 31,3 kg/m² ($\pm 5,1$) y 33,7 kg/m² ($\pm 5,7$). El tiempo de evolución de la diabetes fue de 6,8 años y de 10,6 años.

En un primer estudio pivotal, en pacientes naïve a insulina y en tratamiento con MET \pm pioglitazona, IDeg/Lira demostró ser no inferior a IDeg y superior a Lira en el control de la HbA1c, consiguiendo diferencias en la reducción de HbA1c de -0,47% y -0,64%, respectivamente. Sin embargo los resultados obtenidos se consideraron moderadamente relevantes desde el punto de vista clínico.

El segundo estudio pivotal evaluó pacientes tratados con insulina basal + MET \pm sulfonilureas o glinidas y mal controlados. Se sustituyó la insulina basal de la que partían por IDeg/Lira + MET o IDeg + MET. IDeg/Lira demostró ser superior a IDeg en el control de la HbA1c, consiguiendo diferencias en la reducción de HbA1c de -1,05%.

Uno de los estudios de soporte, a pesar de sus limitaciones, resulta de interés clínico porque compara estrategias terapéuticas incluidas en el mismo escalón terapéutico en línea con las recomendaciones de las guías de añadir un GLP1 a pacientes tratados con insulina basal (5). Se compara IDeg + Insulina Rápida (IAsp) o IDeg + GLP1, en pacientes en los que la HbA1c no había sido controlada con IDeg + MET. La diferencia en la reducción en la HbA1c fue clínicamente no relevante e inferior a la obtenida en los EC pivotaes (-0,32%), a pesar de que la mayoría de los pacientes recibieron más de 60 UI de IDeg al día, que supera la dosis máxima de 50 UI que es posible administrar en la combinación a dosis fija de IDeg/Lira. Se trataba de pacientes con DM2 de más larga evolución, 12 años, en los que es esperable una menor respuesta a Lira debido a la disminución de la reserva pancreática. Por otro lado las cifras de partida de HbA1c eran de 7,7%, bastante más bajas que en otros ensayos, por lo que el margen de mejora es menor. De hecho, un abordaje conservador en pacientes con DM2 de 12 años de evolución, un valor de HbA1c de 7,7% se podría considerar aceptable (17), si bien es cierto que pacientes jóvenes podía estar justificado el esfuerzo terapéutico añadiendo otro antidiabético con el fin de conseguir niveles más bajos de HbA1c.

Los resultados obtenidos en relación al efecto sobre el peso corporal no son consistentes a lo largo de los estudios. Sin embargo se podría considerar que IDeg/Lira tiene efecto neutro comparado con el incremento de peso de IDeg en monoterapia. Por otro lado, la reducción de peso con IDeg/Lira es menor que la observada con Lira en monoterapia.

En cuanto al perfil de seguridad, uno de los efectos asociados a su mecanismo de acción son los trastornos gastrointestinales, debido al retraso en el vaciamiento gástrico siendo frecuentes las náuseas y vómitos. Estos, al igual que en el resto de GLP-1, son transitorios.

Debido a la combinación con insulina basal la frecuencia de episodios de hipoglucemia es superior en comparación con la

administración de GLP-1 en monoterapia y menor que cuando se administra IDeg en monoterapia, siendo la frecuencia más alta cuando se combinó IDeg/Lira con MET + SU.

Si bien es cierto que durante el desarrollo de IDeg/Lira sólo se ha notificado un caso de adenocarcinoma de páncreas metastásico, los efectos de los GLP-1 sobre las células pancreáticas a largo plazo se desconocen. Tras la publicación del estudio de *Butler et al* (19), la EMA llevó a cabo en el 2013 una revisión sobre el riesgo de desarrollar pancreatitis o cambios celulares en el páncreas asociado al uso de agonistas GLP-1 e IDPP-4. No se identificó un aumento del riesgo, sin embargo los efectos sobre las células pancreáticas a largo plazo se desconocen (20, 21). Es por esto que está incluido como un riesgo potencial de clase en los planes de gestión de riesgos para IDeg/Lira (11).

La seguridad cardiovascular tanto de de Lira como de IDeg ha sido estudiada en pacientes con riesgo cardiovascular establecido, en los estudios LEADER y DEVOTE, respectivamente. Lira redujo las tasas de eventos cardiovasculares y muerte por cualquier causa, en relación al placebo. IDeg fue no inferior a IGlir en cuanto al desarrollo de eventos cardiovasculares (15,18).

En el tratamiento de la DM2, la práctica clínica habitualmente lleva a añadir fármacos de forma escalonada con la finalidad de no exponer a los pacientes a dos nuevos medicamentos simultáneamente, cuando es posible el control glucémico con sólo uno de ellos. Para aquellos pacientes que no logran alcanzar los objetivos de glucemia a pesar del tratamiento con doble terapia, el tercer escalón consiste en añadir un tercer fármaco o iniciar insulino terapia. La elección del fármaco a añadir se realizará de manera individualizada, escalonada y teniendo en cuenta las características del paciente y el momento evolutivo de la enfermedad (4-7). En este sentido un paciente sin control glucémico adecuado con MET o MET+ADO no sería candidato a un tratamiento con la combinación IDeg/Lira.

En el caso de la introducción de la insulina basal de forma precoz, ésta tiene como objetivo conseguir un control glucémico adecuado lo antes posible (7). Sin embargo puede existir cierto rechazo por parte de algunos médicos y pacientes debido a la percepción de una mayor complejidad en el tratamiento asociado a la idea de un mayor riesgo de hipoglucemia y la ganancia de peso. En aquellos pacientes ya en tratamiento con insulina basal sin control glucémico adecuado habría dos posibilidades de intensificación. Una de ellas sería añadir insulina preprandial y la otra añadir un agonista GLP-1. Los datos comparativos entre estas dos estrategias son escasos. En la elección de uno u otro tratamiento pueden considerarse el riesgo de hipoglucemia, el peso del paciente o la afectación sobre la vida diaria del número de administraciones.

En el caso de un paciente tratado con IDeg y Lira se podría simplificar el tratamiento con la combinación, con el fin de mejorar el cumplimiento y evitar un pinchazo. Habría que considerar que, en el caso de pacientes que necesitasen una dosis de insulina superior a 50 UI, como se ha visto en uno de los ensayos de soporte, sería necesario el uso de IDeg como monofármaco para realizar ajustes de dosis sin aumentar la dosis de Lira.

Poblaciones especiales

No hay datos concluyentes para hacer recomendaciones en pacientes de edad avanzada ≥ 75 años, con insuficiencia renal moderada o grave o con insuficiencia hepática.

CONCLUSIÓN

La combinación IDeg/Lira ha demostrado un efecto aditivo de sus componentes, sin que suponga ventajas en lo que se refiere a control de HbA1c frente a alternativas que comparten escalón terapéutico.

En relación a la seguridad, no se encontraron efectos adversos inesperados, en relación a los monocomponentes, presentando un perfil de seguridad comparable a éstos.

En base al perfil de eficacia, IDeg/Lira, podría considerarse una opción de tratamiento en pacientes adultos con DM2 en las siguientes situaciones:

- Pacientes en tratamiento con MET±ADO asociada a un GLP-1 sin control glucémico en los que se plantea la insulinización con una insulina basal de acción prolongada y no se puede hacer con una insulina NPH.
- Pacientes en tratamiento con MET±ADO+insulina basal sin adecuado control glucémico para los que la introducción de Lira como agonista GLP-1 sea considerada la opción más adecuada de tratamiento frente a la adición de insulina preprandrial.
- Pacientes en tratamiento con MET+Lira+IDeg, para los que se considere la simplificación de tratamiento, en pacientes con dosis de IDeg inferiores de 50 UI.

Se ha de tener en cuenta que se deberán suspender los ADO (excepto MET), con el fin de evitar terapias cuádruples.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Xultophy® (IDeg/Lira).

REFERENCIAS

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2011; 55 (1): 88-93.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. Disponible en: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf. Acceso: Diciembre 2013.
3. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases 2010. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/. Acceso: Diciembre 2013.
4. Menéndez Torre et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 (Documento de consenso de la SED). *Av Diabetol.* 2010;26: 331-8.
5. Inzucchi SE et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the ADA and the EASD. *Diabetes Care.* 2015;38(1):140-149.
6. International Diabetes Federation. 2012 Global Guideline for type 2 Diabetes. Disponible en: www.idf.org. Acceso: Febrero 2014.
7. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. In: 2016 Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39: Supplement 1.
8. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, Menéndez E, Sangrós J; en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano. *Med Clin (Barc).* 2013 Feb 2;140(3):134.e1-134.e12.
9. Guía de Práctica Clínica Diabetes tipo 2, septiembre 2013. Osakidetza. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkgpc01/es/contenidos/informacion/gpc_diabetes/es_present/ver_siones_previas.html Acceso: Julio 2015.
10. Ficha técnica autorizada de Xultophy®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002647/human_med_001802.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
11. EPAR de Xultophy®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002647/human_med_001802.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
12. EPAR de Victoza®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001026/human_med_001137.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
13. EPAR de Tresiba®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002498/human_med_001609.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
14. Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB et al. The Efficacy of IDegLira (Insulin Degludec/Liraglutide Combination) in Adults with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with a GLP-1 Receptor Agonist and Oral Therapy: DUAL III Randomized Clinical Trial. *Diabetes Ther.* 2017 Feb;8(1):101-114.
15. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. 2016. *N Eng J Med* 375;4: (311-322).
16. ESNM25: Type 2 diabetes: insulin degludec. Published: 10 September 2013. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/advice/ESNM25> (consultado 16/04/2015).
17. NDA de Insulin Degludec and Insulin Degludec/Aspart. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM327015.pdf> (Consultado 04/11/2014).
18. Marso SP, McGuire DK, Zinman B et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargina in Type 2 diabetes. 2017. *N Eng J Med* 377(8): 723-732).
19. Butler A.E, et al. Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas With Incretin Therapy in Humans With Increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the Potential for Glucagon-Producing Neuroendocrine Tumors. *Diabetes* 2013; 62:2595-2604.
20. Assessment report for GLP-1 based therapies Review under Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004. Procedure no: EMEA/H/A-5(3)/1369.
21. Noel R.A., et al. Increased Risk of Acute Pancreatitis and Biliary Disease Observed in Patients With Type 2 Diabetes A retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2009; 32 (5):834-838.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comité de Medicamentos de Sacyl

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Diabetes, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Sociedad Española de Farmacología Clínica han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.