



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-ALBIGLUTIDA/V2/10032016

Informe de Posicionamiento Terapéutico de albiglutida (Eperzan®)

Fecha de publicación: 10 de marzo de 2016[†]

RESUMEN

La albiglutida es un medicamento antidiabético de administración subcutánea, perteneciente al grupo de los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1). La eficacia de albiglutida ha sido evaluada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 a lo largo del programa de desarrollo clínico demostrando reducciones de HbA1c de entre -0,70 y -0,90% tras 52 semanas, en monoterapia. En combinación con otros antidiabéticos la reducción alcanzada fue de entre -0,55 a -0,82%. A diferencia de otros fármacos GLP-1, su efecto en la reducción del peso es neutro. Como la mayoría de los antidiabéticos, albiglutida no dispone de ensayos clínicos a largo plazo que reduzcan la morbi-mortalidad.

El perfil de seguridad de albiglutida es similar al resto de los agonistas del GLP-1.

La eficacia de albiglutida en monoterapia es más limitada frente a otras alternativas por lo tanto no debería emplearse en esta situación.

Según su perfil de eficacia y seguridad y en relación a los demás GLP-1, al conjunto de antidiabéticos orales, al uso combinado con insulina basal, albiglutida debe considerarse una opción en pacientes en los que otras alternativas no se consideren adecuadas.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad crónica que a largo plazo se asocia a complicaciones micro y macro vasculares, las cuales afectan a múltiples órganos, y cuya prevalencia está aumentando en las últimas décadas. En la actualidad, se estima que en España la prevalencia global de diabetes mellitus (tipo 1 y tipo 2) en mayores de 18 años es de un 13,8% (1), siendo más frecuente la DMT2 (2) (hasta el 90% de los casos). El mal control metabólico se asocia a un aumento de las complicaciones y a mortalidad prematura, siendo además la primera causa de ceguera, tratamiento sustitutivo renal (diálisis/trasplante) y amputación no traumática en los países occidentales. El tratamiento precoz y multifactorial, retrasa la aparición de complicaciones y mejora la calidad y esperanza de vida (3).

El abordaje terapéutico de la enfermedad es multidisciplinar, e incluye tanto estrategias farmacológicas y no farmacológicas, como medidas para la prevención de las co-morbilidades y complicaciones a largo plazo (4-6). Generalmente, el primer escalón consiste en iniciar tratamiento con metformina (MET), añadida a dieta y ejercicio. Habitualmente, cuando MET, junto con dieta y ejercicio, no son suficientes para lograr un control adecuado[‡], el siguiente escalón consiste en añadir una sulfonilurea (SU). Para aquellos pacientes que no logran alcanzar los objetivos de glucemia a pesar del tratamiento con doble terapia, el tercer escalón consiste en iniciar insulino terapia, o, en caso de problemas para la insulinización, añadir un tercer fármaco. El tratamiento farmacológico se establece de forma escalonada e individualizada, teniendo en cuenta factores dependientes del paciente, como su edad, la presencia de co-morbilidades asociadas, el grado de control previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes (4-6).

ALBIGLUTIDA (EPERZAN®) (9)

Albiglutida está autorizada para el tratamiento de adultos con DMT2, en las siguientes situaciones:

- En 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 contraindicaciones o intolerancia.
- En combinación con otros medicamentos antihiper glucemiantes incluyendo insulina basal, cuando éstos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.

Albiglutida (Eperzan®) está disponible en jeringas precargadas de polvo y disolvente para solución para inyección de 30 mg y de 50 mg de administración subcutánea, que requieren reconstitución previa a su utilización.

La posología recomendada es de 30 mg administrados una vez a la semana pudiéndose aumentar a 50 mg en función del control glucémico.

Farmacología (9)

La albiglutida es un agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) que presenta varias acciones hipoglucemiantes del (GLP-1).

Albiglutida incrementa, de forma glucosa-dependiente, la secreción de insulina de las células beta del páncreas suprimiendo la secreción de glucagón y enlenteciendo el vaciado gástrico.

Tras la administración subcutánea de una dosis única de 30 mg a sujetos con DMT2, la C_{máx} alcanzada fue de 1,74 mcg/ml a los 3-5 días después de la administración, la semivida de eliminación es de aproximadamente 5 días.

El metabolismo de albiglutida consiste en la degradación proteolítica.

Eficacia (9-10)

La eficacia y seguridad de albiglutida ha sido evaluada en 8 ensayos clínicos fase III considerados como pivotaes.

Se evaluó la eficacia de albiglutida en monoterapia (GLP112756), en combinación sólo con metformina (MET, estudio GLP112753), en combinación con dos agentes hipoglucemiantes (GLP112754, GLP112755, GLP112757), en combinación con tres agentes hipoglucemiantes (GLP114179), en combinación con

[†] En esta nueva versión se ha introducido el resumen y se han modificado las secciones de eficacia, seguridad y discusión con el fin de armonizar los IPT de todos los antidiabéticos. Además se ha actualizado los objetivos de tratamiento (incluidos en el pie de la primera página) con una nueva referencia bibliográfica incluida.

[‡] Objetivos de HbA1c.: 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% (5,7,8).

insulina glargina (GLP108486) y un estudio en pacientes con insuficiencia renal (GLP114130).

En los estudios pivotaes (10) se incluyeron 6.043 pacientes con DMT2, de los cuales 3.358 pacientes recibieron albiglutida. La mayoría de raza blanca (66,8%) y el 52% fueron varones. La edad media global fue de 55,9 años, con 19% (937 pacientes) ≥ 65 años de edad. La media de hemoglobina glicosilada (HbA1c) al inicio del estudio estuvo en un rango entre 8,09-8,46 con un IMC de 32,62 kg/m².

Diseño de los estudios pivotaes

La variable principal de eficacia en los estudios fue el cambio en la HbA1c con respecto al valor basal. El momento de evaluación de la variable principal se hizo a las 52 semanas de tratamiento (para la mayoría de los estudios), a las 26 semanas (en el estudio de insulina y en el de insuficiencia renal), a las 32 semanas en el estudio comparativo con liraglutida y de 104 semanas en el estudio de combinación con metformina.

Los estudios fase III fueron diseñados para demostrar superioridad frente a placebo o no-inferioridad frente a comparador activo con un margen de no-inferioridad de 0,3% ó 0,4% (para los estudios GLP108486 frente a insulina lispro y GLP114130 frente a sitagliptina).

Monoterapia (Tabla 1)

Estudios controlados con placebo

En el estudio GLP112756 se comparó albiglutida (30 mg y 50 mg semanales) en monoterapia frente a placebo en pacientes naïve. Los descensos de HbA1c alcanzados en la semana 52 frente a placebo fueron de -0,8% (30 mg) y de -1% (50mg) respecto a placebo.

Monoterapia (52 semanas) n=296 Estudio GLP112756			
Variables	Albiglutida		Placebo (N=99)
	30 mg (N=100)	50 mg (N=97)	
HbA1c (%)			
Valor Basal (media)	8,05	8,21	8,02
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,70	-0,89	0,15
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (95% IC)	-0,84 (-1,11; -0,58) ^b	-1,04 (-1,31; -0,77) ^b	N/P ^c

Tabla 1 (9,10): Resultados de eficacia de albiglutida en monoterapia^a

^a Población por intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes del tratamiento de rescate glucémico. ^b p<0,05 frente a placebo. ^c No procede.

Combinación (Tabla2)

Estudios controlados con placebo

Combinación con Pioglitazona (PIO) \pm MET (GLP112755)

Se comparó la eficacia de albiglutida (30 mg semanal) frente a placebo en pacientes en tratamiento combinado con PIO \pm MET. Los resultados mostraron la superioridad frente a placebo con una diferencia ajustada por placebo de -0,75 (IC 95% -0,95; -0,56).

Estudios con control activo

Comparación con insulina lispro (GLP108486)

En este estudio se comparó la eficacia de la albiglutida (30 mg semanal con opción de aumentar a 50 mg semanal) frente a insulina lispro en pacientes en tratamiento con insulina glargina más antidiabéticos orales (MET, glitazonas, inhibidores de la alfa-glucosidasa). La albiglutida demostró la no inferioridad (margen 0,4%) frente a insulina lispro -0,16 (IC 95% -0,32; 0,00).

Comparación con insulina glargina (GLP112754)

En este estudio se evaluó la eficacia de la albiglutida (30 mg semanales con opción de aumentar a 50 mg semanales) frente a insulina glargina en pacientes que estaban recibiendo tratamiento de base con MET \pm SU. Se demostró la no-inferioridad frente a insulina con una diferencia respecto a insulina glargina de 0,11 (IC 95% -0,04; 0,27)

Comparación con liraglutida (GLP114179)

En este estudio se comparó la eficacia de la albiglutida (30 mg semanales con ajuste de dosis a 50 mg semanales en la semana 6) frente a liraglutida (0,6 a 1,8 mg diarios) en pacientes en tratamiento con MET, SU, glitazonas en monoterapia o en combinación. La albiglutida no pudo demostrar la no inferioridad frente a liraglutida con una diferencia en la reducción de HbA1c basal de 0,21 % (IC95% 0,08-0,34, p=0,0846).

Estudios controlados con placebo y con control activo

En los estudios incluidos a continuación el análisis principal fue frente a placebo.

Combinación con MET (GLP112753)

En este estudio albiglutida (30 mg/semana con posibilidad de aumentar a 50 mg/semana) se comparó frente a sitagliptina (100 mg/día), glimepirida (2-4 mg/día) y placebo como terapia combinada doble con MET. El cambio en el valor de HbA1c ajustado por placebo fue de -0,91% para la albiglutida, -0,35% para la sitagliptina y -0,27% para la glimepirida. Los resultados mostraron la superioridad frente a placebo y frente a ambos comparadores.

Combinación con MET \pm glimepirida (GLP112757)

En este estudio se comparó la eficacia de albiglutida (30 mg/semanal con posibilidad de aumentar a 50 mg/semanal) frente a placebo y a pioglitazona (30 mg/día con posibilidad de ajustar a 45 mg/día) en pacientes en tratamiento combinado con MET + glimepirida. La variable principal fue el cambio de HbA1c a las 52 semanas en comparación con placebo, observándose reducciones estadísticamente significativas en HbA1c con respecto al valor basal en comparación con placebo si bien no cumplió el margen de no inferioridad (0,3%) frente a pioglitazona.

Con respecto al peso, a lo largo del desarrollo clínico se observó una mínima reducción del mismo en los pacientes que recibieron albiglutida sin diferencias respecto a placebo. Por esto, el efecto de albiglutida sobre el peso se considera neutro.

Comparación con sitagliptina y glimepirida como tratamiento combinado con MET (104 semanas) Estudio GLP112753				
	Albiglutida 30 mg/50 mg sem +MET (N=297)	Placebo + MET (N=100)	Sitagliptina 100 mg/día + MET (N=300)	Glimepirida 2 a 4 mg/día + MET (N=302)
HbA1c (%)				
Valor Basal (media)	8,1	8,1	8,1	8,1
Variación vs. valor basal (media ajustada)	-0,63	0,27	-0,28	-0,36
Diferencia vs. PCB (media ajustada) (95% IC)	-0,91 (-1,16; -0,65) ^b			
Diferencia vs. sitagliptina (media ajustada) (95% IC)	-0,35 (-0,53; -0,17) b			
Diferencia vs. glimepirida (media ajustada) (95% IC)	-0,27 (-0,45; -0,09) b			

Comparación con pioglitazona como tratamiento combinado con MET+SU (52 semanas) Estudio GLP112757			
	Albiglutida 30 mg/50 mg sem+MET+Glimepirida 4 mg día (N=269)	Placebo + MET + Glimepirida 4 mg día (N=115)	Pioglitazona + MET + Glimepirida 4 mg día (N=273)
HbA1c (%)			
Valor Basal (media)	8,2	8,3	8,3
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,55	0,33	-0,80
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (95% IC)	-0,87 (-1,07;-0,68) b		
Diferencia respecto a PIO (media ajustada) (95% IC)	0,25 (0,10; 0,40) c		
Comparación con placebo como tratamiento combinado con pioglitazona ± MET(52 semanas) Estudio GLP112755			
	Albiglutida 30 mg sem + PIO +/- MET (N=150)	Placebo + PIO+/-MET (N=149)	
HbA1c (%)			
Valor Basal (media)	8,1	8,1	
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,81	-0,05	
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (95% IC)	-0,75 (-0,95; -0,56) b		
Comparación con insulina lispro como tratamiento combinado con insulina glargina (26 semanas) Estudio GLP108486			
	Albiglutida (30mg/50 mg sem) + Insulina glargina (≥ 20 unidades día) (N=282)	Insulina lispro + Insulina glargina (≥ 20 unidades día) (N=281)	
HbA1c (%)			
Valor Basal (media)	8,4	8,4	
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,82	-0,66	
Diferencia respecto a INSULINA LISPRO (media ajustada) (95% IC)	-0,16 (-0,32; 0,00) b		
Comparación con insulina glargina como tratamiento adicional a ±SU±MET (52 semanas) (Estudio GLP112754)			
	Albiglutida 30 mg/50 mg sem ± MET (con o sin SU) (N=493)	Insulina glargina ± MET (con o sin SU) (N=238)	
HbA1c (%)			
Valor Basal (media)	8,2	8,3	
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,67	-0,79	
Diferencia respecto a INSULINA GLARGINA (media ajustada) (95% IC)	0,11 (-0,04; 0,27) b		
Comparación con liraglutida en combinación con metformina, tiazolidindiona o sulfonilurea (en monoterapia o tratamiento doble) (32 semanas) Estudio GLP114179			
	Albiglutida 30 mg/50 mg sem + ADO (N=402)	Liraglutida 1,8 mg día + ADO (N=403)	
HbA1c (%)			
Valor Basal (media)	8,2	8,2	
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,78	-0,99	
Diferencia respecto a liraglutida (media ajustada) (95% IC)	0,21 (0,08; 0,34)c		

Tabla 2 (9,10). Resultados de estudios en combinación ^a

^a Población por intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes del tratamiento de rescate glucémico. ^b Estadísticamente significativo. ^c No significativo; ^d No procede.

Eficacia en poblaciones especiales:

Insuficiencia renal

En el estudio GLP114130 se comparó la eficacia de la albiglutida (30 mg semanales con opción de aumentar a 50 mg semanales) frente a sitagliptina (25 mg, 50 mg o 100 mg; ajustado según función renal) en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave en tratamiento con MET, SU o glitazonas en monoterapia o en combinación, y sin control glucémico adecuado. La disminución media de HbA1c ajustada a modelo desde el valor basal con la albiglutida fue de -0,80 (n=125), -0,83 (n=98), y -1,08 (n=19) en pacientes con insuficiencia renal leve (filtrado glomerular (eGFR) 60 a 89 ml/min/1,73 m²), moderada (eGFR 30 a 59 ml/min/1,73 m²) y grave (eGFR <30 ml/min/1,73 m²), respectivamente.

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave (<30 ml/min/1,73 m²) o en diálisis es muy limitada y por lo tanto albiglutida no está recomendado en esta población.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Personas de edad avanzada

No se han llevado a cabo estudios específicos en esta población, si bien en todos los estudios se incluyó un 19,1% de pacientes ≥65 años con resultados similares a los obtenidos para el resto de la población. La experiencia clínica en pacientes >75 años es muy limitada.

Seguridad (9-10)

En total, 6.258 pacientes fueron incluidos en el programa de desarrollo clínico de albiglutida, y 3.122 pacientes con DMT2 recibieron albiglutida.

Las reacciones adversas más frecuentes durante los ensayos clínicos, que aparecieron en ≥5% de pacientes que recibieron albiglutida fueron diarrea (13%), náuseas (12%) y reacciones en el lugar de inyección (8,8%) incluyendo erupción, eritema o picor en el lugar de inyección.

En los ensayos clínicos de al menos 2 años de duración, el 7,8% de sujetos en el grupo que recibió albiglutida interrumpió el tratamiento por un acontecimiento adverso en comparación con un 5,7% en el grupo de todos los comparadores. Los acontecimientos adversos que más frecuentemente llevaron a una interrupción de albiglutida fueron las reacciones en el lugar de inyección (2%) y las reacciones gastrointestinales (<2%).

Eventos adversos de especial interés

Pancreatitis

La pancreatitis ha sido identificada como un problema de seguridad asociado a los agonistas del GLP-1. En los ensayos clínicos, la incidencia de pancreatitis (adjudicada como probablemente relacionada con el tratamiento) fue de 0,3% para albiglutida en comparación a un 0% con placebo y un 0,1% para los comparadores con o sin tratamiento antidiabético adicional de base.

Trastornos gastrointestinales

Los trastornos gastrointestinales tuvieron lugar con más frecuencia con albiglutida que con los comparadores en el análisis conjunto de todos los estudios (38% vs. 32%). Los notificados con mayor frecuencia fueron diarrea (13% vs. 9%), náuseas (12% vs. 11%), vómitos (5% vs. 4%) y estreñimiento (5% vs. 4%), y la mayoría de los acontecimientos tuvieron lugar en los primeros 6 meses. La obstrucción intestinal se observó con una frecuencia ligeramente superior en el grupo de albiglutida (0,3%) frente a los comparadores (0,2%).

Los trastornos gastrointestinales con albiglutida tuvieron lugar con más frecuencia en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave que en aquellos con insuficiencia renal leve o función renal normal.

Reacciones en el lugar de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección (normalmente incluyen erupción, eritema o picor en el lugar de inyección) ocurrieron en el 15% de pacientes tratados con albiglutida en comparación con el 7% con todos los comparadores y llevaron a la interrupción del tratamiento en el 2% de todos los pacientes tratados con albiglutida. La mayoría de las reacciones fueron leves (72,8%) y sólo hubo 3 pacientes con una reacción grave (1,9%).

Inmunogenicidad

El porcentaje de pacientes que desarrollaron anticuerpos frente a albiglutida durante el tratamiento fue de un 4% (128/2.934) con relevancia clínica incierta.

Hipoglucemia

Los episodios de hipoglucemia grave (definidos como glucemias capilares de ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l) o episodios sintomáticos graves que requirieron asistencia sanitaria) fueron 0,3% entre los pacientes que recibieron albiglutida y 0,4% entre los pacientes que recibieron un comparador.

Cuando se utilizó la albiglutida en monoterapia, la incidencia de hipoglucemia sintomática ($< 3,9$ mmol/l) fue similar para albiglutida 30 mg (2%), albiglutida 50 mg (1%) y placebo (3%). La tasa de hipoglucemia sintomática fue más alta para albiglutida cuando se utilizó en combinación con una sulfonilurea (15% a 22%) o con insulina (18%) en comparación con combinaciones que no incluían una sulfonilurea o insulina (1% a 4%).

Neumonía

Se observó neumonía en un 2% de pacientes que recibieron albiglutida en comparación con un 0,8% de pacientes en el grupo de todos los comparadores. El mecanismo implicado en el desarrollo de neumonía asociado al uso de albiglutida no ha podido ser establecido.

Seguridad cardiovascular

En los ensayos fase III se observó una mayor incidencia de fibrilación/flutter auricular en el grupo de albiglutida (1,3%) que en el grupo de los comparadores (0,5%). En sujetos sanos no se observó una prolongación del QT, sin embargo sí se observaron aumentos en la frecuencia cardíaca (de 6 a 8 lpm) tras dosis repetidas con albiglutida 50 mg en comparación con los valores basales. En los ensayos fase III en pacientes con diabetes tipo 2, se observaron con albiglutida pequeños aumentos en la frecuencia cardíaca (1 a 2 lpm).

No se observaron diferencias en la presión arterial en el grupo de albiglutida frente a los comparadores.

Se llevó a cabo un metanálisis de seguridad cardiovascular del estudio fase IIb GLP110932 y de los estudios fase III, que incluyó eventos cardiovasculares mayores (MACE) incluyendo muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal e ingresos hospitalarios por angina inestable. Los resultados de este metanálisis demostraron una distribución equilibrada de eventos cardiovasculares entre los distintos grupos de albiglutida y el grupo de comparadores activos (1,2 y 1,1/100 sujetos-año en el grupo de albiglutida y en el grupo de los comparadores respectivamente). La razón de riesgo (hazard ratio) para albiglutida frente a los comparadores para MACE+ fue 1,0 (IC 95% 0,68; 1,49 no inferioridad $p=0,0019$).

Accidentes isquémicos transitorios (AIT) y accidentes cerebrovasculares (ACV)

Los AIT ocurrieron en una mayor proporción en los pacientes que recibieron albiglutida vs. el grupo de los comparadores (0,6% vs.

0,2%). Hubo 7 ACV (0,33%) en los pacientes que recibieron albiglutida vs. 4 (0,18%) en el grupo de los comparadores.

Neoplasias

Durante los ensayos de fase III se notificó un caso mortal de carcinoma pancreático metastásico en un paciente que recibió albiglutida. También se notificó un caso de tumor neuroendocrino localizado en el páncreas en un paciente que recibió albiglutida.

Así mismo, se notificaron 2 casos de cáncer tiroideo en pacientes que recibieron albiglutida durante el desarrollo clínico. Uno de ellos fue un carcinoma papilar y otro un carcinoma medular de tiroides.

Eventos adversos graves/muertes

La incidencia de eventos adversos graves en los ensayos fase III fue similar en el grupo de albiglutida frente al grupo de comparadores (11,2% y 10,9%, respectivamente).

El número de muertes notificadas durante los ensayos fase III fue similar en el grupo que recibió albiglutida frente al grupo de los comparadores (18 [0,8%] y 16 [0,8%] respectivamente).

DISCUSIÓN

Albiglutida (Eperzan®) está autorizada para el tratamiento de adultos con DMT2, en las siguientes situaciones:

- en 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 contraindicaciones o intolerancia.
- en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina basal, cuando éstos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado (9).

Para poder posicionar a albiglutida en el tratamiento actual de la DMT2, es necesario considerar su perfil de eficacia y de seguridad, sus resultados sobre la morbi-mortalidad asociada a la diabetes y su seguridad a largo plazo, además de factores dependientes del paciente, como edad, presencia de co-morbilidades asociadas, el grado de control previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes.

Los ensayos clínicos realizados hasta el momento frente a comparadores activos evalúan la eficacia de albiglutida mediante la disminución de la HbA1c en relación al dato basal (variable subrogada). Albiglutida, al igual que la mayoría de los antidiabéticos en el momento de su autorización, no dispone de ensayos clínicos a largo plazo que demuestren una reducción de la morbi-mortalidad.

La albiglutida consiguió reducciones en la HbA1c estadísticamente significativas en comparación con placebo en monoterapia (-0,84% y -1,04 % para la dosis de 30 mg y 50 mg, respectivamente) sin conseguir reducciones de peso significativas. Cuando se usó la albiglutida en combinación con otros antidiabéticos orales también se observaron reducciones estadísticamente significativas en los valores de HbA1c (-0,75 a -0,91 %), sin obtener descenso en el peso en comparación con placebo. En los estudios fase III con comparador activo se mostró la superioridad de albiglutida frente a sitagliptina y glicempirida y la no inferioridad frente a insulina lispro y frente a insulina glargina. Sin embargo, la albiglutida no demostró la no-inferioridad frente a liraglutida y pioglitazona en la variable principal de reducción de la HbA1c aunque sí mostró una menor proporción de pacientes con náuseas y vómitos que liraglutida (7,2% vs. 35,3%) (9-10).

Un efecto relevante en el grupo de los GLP-1 es la reducción del peso. Sin embargo, con albiglutida se observó una mínima reducción del mismo, sin diferencias respecto a placebo. Esto podría ser explicado por la menor frecuencia de náuseas y vómitos y la menor

difusión al SNC, ejerciendo sólo su efecto sobre el aparato digestivo para disminuir la sensación de hambre. Por esta razón el efecto de albiglutida, a diferencia de los demás GLP-1, se considera neutro con respecto a su efecto sobre el peso (10).

Otros efectos asociados a su mecanismo de acción son los gastrointestinales, debido al retraso en el vaciamiento gástrico son frecuentes las náuseas y vómitos. Por otro lado, aunque la frecuencia es baja, se han comunicado casos de pancreatitis durante el desarrollo clínico, así como tumores pancreáticos. En el 2013 se llevó a cabo una revisión por parte de la EMA del riesgo de pancreatitis y cambios celulares en el páncreas en pacientes con DMT2 en tratamiento con agonistas del GLP1 y con IDDP4 tras la publicación del estudio de Butler et al (13), sin identificarse claramente un aumento del riesgo con los datos actualmente disponibles, sin embargo los efectos sobre las células pancreáticas a largo plazo se desconocen (12-15).

En el tratamiento con albiglutida, la frecuencia observada de hipoglucemia fue baja (<5%), siendo muy similar a las de los comparadores. Cuando la albiglutida se combinó con tratamientos de conocido potencial hipoglucemiante (SU o insulina), se observó un aumento en la incidencia de hipoglucemias, siendo este efecto esperable (9,10).

Se ha realizado un solo estudio de comparación directa con otro fármaco de la misma clase, liraglutida (administrada una vez al día), no demostrándose la no-inferioridad de albiglutida frente a liraglutida tanto en la reducción de HbA1c como en la reducción de peso. Aunque no se han realizado comparaciones directas con el resto de antidiabéticos de la misma clase, y a pesar de las limitaciones de las comparaciones indirectas los resultados de eficacia de albiglutida serían comparables a los obtenidos con lixisenatida, si bien la administración de ésta es una vez al día, e inferiores a los obtenidos para exenatida (administrado dos veces al día o una vez a la semana) (16-19).

En comparación con exenatida administrado dos veces al día, en un estudio fase II albiglutida resultó en una menor frecuencia de náuseas (20% vs. 12%) y de desarrollo de anticuerpos (11,6% vs. 4%) (10).

Tratamiento en monoterapia

Para pacientes con HbA1c basal entre 6,5-8,5%, se recomienda iniciar tratamiento con MET en monoterapia, en asociación a modificaciones del estilo de vida (cuando éstas solas no son suficientes para lograr un control adecuado) (4).

La albiglutida es el único GLP-1 que actualmente tiene la indicación en monoterapia consiguiendo descensos con respecto a placebo de -0,84% ó -1,04% para las dosis de 30 mg y de 50 mg respectivamente.

Puesto que están disponibles otros antidiabéticos de administración oral en casos de intolerancia o contraindicación a MET, el uso de albiglutida en monoterapia no parece una opción terapéutica en el momento actual.

Tratamiento combinado doble

Se trata de un segundo escalón terapéutico para pacientes que no logran un control aceptable según recomendaciones clínicas con la monoterapia, o para aquellos que tras un periodo de buen control, presentan un empeoramiento. En general se recomienda combinar 2 fármacos, MET junto con otro entre las diferentes opciones disponibles, con mecanismos de acción diferentes y complementarios, teniendo en cuenta el perfil de seguridad de cada fármaco por separado, ya que si son similares, al combinarlos pueden potenciarse las reacciones adversas comunes a ambos. Aunque el abanico de posibilidades a añadir a MET es amplio, parece razonable añadir SU a MET, como primera opción en

aquellos pacientes con una HbA1c entre 6,5-8,5% por la amplia experiencia de uso y su coste reducido (4-6).

Combinación con MET

La combinación de albiglutida con MET podría aportar algunas ventajas como alternativa a SU, como son un menor riesgo de hipoglucemia y un efecto neutro sobre el peso corporal en pacientes con bajo riesgo de padecer los efectos secundarios de los GLP-1.

Sin embargo, los resultados obtenidos y su administración parenteral hacen más razonable el uso de otras alternativas disponibles.

Tratamiento combinado triple

En aquellos pacientes en los que el tratamiento combinado con dos fármacos no alcanza un control metabólico aceptable, las guías clínicas recomiendan la insulinización. En ocasiones se emplea el tratamiento oral combinado triple como alternativa a la insulinización, considerándose adecuado en aquellos pacientes reticentes a la insulinización o que pueden presentar dificultades para la correcta realización de la misma.

Combinación con MET+SU

Las guías clínicas (4-6) recomiendan habitualmente añadir PIO a MET + SU, como primera opción en estos pacientes. Teóricamente, albiglutida podría asociarse a MET + SU, como alternativa a PIO, en aquellos pacientes en los que el aumento de peso no sea recomendable y no se consideren candidatos a insulinización, si bien albiglutida no consiguió demostrar la no inferioridad frente a pioglitazona en pacientes que estaban recibiendo MET+SU como tratamiento de base (10).

Comparación con insulina glargina

Los resultados de eficacia en el estudio en el que se comparaba frente a insulina glargina en pacientes en tratamiento de base con MET + SU cumplieron la no-inferioridad (diferencia respecto a insulina glargina 0,11% IC95% (-0,04; 0,27) (10).

Combinación con insulina glargina frente a insulina lispro

La combinación MET + insulina suele recomendarse en las guías clínicas para pacientes con fracaso a los antidiabéticos orales con cifras de HbA1c por encima de su objetivo (4-6).

Cuando se comparó frente a insulina lispro en pacientes con tratamiento previo con insulina glargina más otros antidiabéticos orales, se alcanzó la no-inferioridad (-0,16 IC95%(-0,32; 0,00)) (10).

Otras combinaciones

La albiglutida no se ha estudiado en combinación con insulina prandial, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) o inhibidores del cotransportador sodio-glucosa (SGLT2) (9).

Poblaciones especiales

En el estudio en pacientes con insuficiencia renal se comparó la eficacia de albiglutida frente a sitagliptina en pacientes en tratamiento con MET, SU o glitazonas en monoterapia o en combinación demostrándose la superioridad frente a sitagliptina.

Los pacientes ≥ 65 años presentaron unos resultados similares a los obtenidos en el resto de la población, sin embargo la experiencia clínica en los >75 años es limitada (9,10).

CONCLUSIÓN

Si bien es el único GLP1 que actualmente tiene la indicación en monoterapia, parece que su eficacia es más limitada frente a otras alternativas por lo tanto no tendría cabida en monoterapia.

Con respecto a los demás GLP-1, albiglutida parece presentar resultados de eficacia en terapia combinada menores y un efecto neutro sobre el peso.

En relación al conjunto de antidiabéticos orales, el uso de otras alternativas antes que albiglutida parece más razonable.

Con respecto al tratamiento combinado con insulina basal, albiglutida mostró una eficacia limitada, por lo que podría considerarse como una alternativa viable en pacientes en los que las alternativas disponibles no se consideren adecuadas.

Albiglutida, al igual que la mayoría de los antidiabéticos no dispone de ensayos clínicos a largo plazo que demuestren una reducción de la morbi-mortalidad.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Albiglutida ha sido financiado en el tratamiento en combinación de diabetes mellitus tipo 2 cuando se elija un agonista de receptor GLP-1 como alternativa antidiabética y no se requiera una disminución de peso.

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 et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-centered Approach. Position Statement of the ADA and the EASD. *Diabetes Care.* 2012; 35:1364-1379.
6. International Diabetes Federation. 2012 Global Guideline for type 2 Diabetes. Disponible en: www.idf.org. Acceso: Febrero 2014.
7. 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.
8. 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/version_es_previas.html Acceso: Julio 2015
9. Ficha técnica autorizada de Albiglutida. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002735/WC500165117.pdf
10. EPAR de Albiglutida. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002735/human_med_001735.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
11. Stuart A. Ross Incretin agents in type 2 diabetes. *Can Fam Physician* 2010; 56:639-48.
12. 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.
13. 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.
14. Garg R., et al. Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Treated With Exenatide or Sitagliptin. *Diabetes Care* 2010; 33(11):2349-2354.
15. 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.
16. EPAR de Lysumia. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002445/human_med_001615.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
17. EPAR de Bydureon. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002020/human_med_001457.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
18. EPAR de Byetta. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000698/human_med_000682.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
19. 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.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión de armonización en el ámbito de la atención primaria y comunitaria pueden consultarse en la página web www.gencat.cat/catsalut.

Servicio Aragonés de Salud

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Diabetes, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria y la Federación de Diabéticos Españoles han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.