



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-DULAGLUTIDA/V1/03032016

Informe de Posicionamiento Terapéutico de dulaglutida (Trulicity®)

Fecha de publicación: 3 de marzo de 2016

RESUMEN

Dulaglutida 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 dulaglutida 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 -0,71 y -0,78% tras 24 semanas en monoterapia. En combinación con otros antidiabéticos la reducción alcanzada fue de entre -0,76 a -1,64%. 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. Como la mayoría de los antidiabéticos, dulaglutida no dispone de ensayos clínicos a largo plazo que reduzcan la morbi-mortalidad.

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

Dulaglutida no se considera una opción terapéutica en monoterapia.

Según su perfil de eficacia y seguridad, el uso de dulaglutida en tratamiento combinado doble con metformina o en tratamiento combinado triple debe considerarse una opción en pacientes en los que otras alternativas no se consideren adecuadas. Con respecto al tratamiento combinado con insulina basal, no se pueden hacer recomendaciones ya que no se han llevado a cabo estudios comparativos para ver el papel de dulaglutida en el control glucémico cuando ésta se asocia a insulina basal.

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. 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 oral. 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. Dulaglutida es un agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). En la actualidad existen otros medicamentos con ese mismo mecanismo de acción: exenatida, liraglutida, lixisenatida y albiglutida (4-6).

DULAGLUTIDA (TRULICITY®) (9)

Dulaglutida está indicado en el tratamiento de adultos con DMT2, en las siguientes situaciones:

- En monoterapia: cuando el ejercicio y la dieta no permiten controlar adecuadamente la glucemia en pacientes para los que el uso de MET es inapropiado por intolerancia o contraindicaciones.
- Combinado con otros antidiabéticos, incluida la insulina, cuando éstos, junto con el ejercicio físico y la dieta no permiten controlar adecuadamente la glucemia.

Trulicity® está disponible en jeringas precargadas con aguja retráctil de 0,75 mg y de 1,5 mg de administración subcutánea.

La posología recomendada es de 0,75 mg administrados una vez a la semana, en caso de tratamiento en monoterapia y como tratamiento inicial en combinación para pacientes de edad ≥ 75 años, y de 1,5 mg una vez a la semana en caso de terapia combinada. El uso de dulaglutida no requiere control glucémico, siendo éste necesario para ajustar la dosis de sulfonilurea o insulina prandial, en el caso de terapia combinada.

Farmacología (9)

Dulaglutida es un GLP-1 pero en contraposición al GLP-1 natural, tiene una vida media más prolongada (4-7 días), al no ser degradada por la acción de la DPP4. Además su tamaño molecular elevado retrasa su aclaramiento renal. Todo ello permite administrarlo una vez a la semana. Debido a su estructura molecular tiene un bajo potencial inmunogénico.

Dulaglutida actúa, como el resto de análogos de GLP-1, estimulando la liberación de insulina en el páncreas, suprime la secreción de glucagón provocando disminución en la producción de glucosa y enlentece el vaciado gástrico.

Tras la administración subcutánea de dosis múltiples de 1,5 mg de dulaglutida en pacientes con DMT2, se alcanzó C_{max} de 114 ng/ml en 48 horas y AUC fue de 14.000 ng/h/ml. El estado

[†] 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).

estacionario se alcanzó en 2-4 semanas tras la administración semanal de 1,5 mg. La biodisponibilidad de dulaglutida tras la administración subcutánea de dosis única de 0,75 mg y 1,5 mg fue de 47% y 65%, respectivamente.

El volumen de distribución una vez alcanzado el estado estacionario y tras la administración subcutánea de 0,75 mg y 1,5 mg fue de 19,2 l y 17,4 l.

Eficacia (10)

La eficacia y seguridad de dulaglutida ha sido evaluada en 6 ensayos clínicos (EC). Los resultados del EC en fase 2/3, (GBCF) en su fase inicial se utilizaron para estimar la dosis óptima de dulaglutida, estimando como dosis alternativa 1,5 mg semanal y 0,75 mg semanal como dosis alternativa en caso de aparición de efectos adversos con la primera. Estas dosis fueron las utilizadas en los EC en fase III.

En los 6 EC en fase III que incluyeron un total de 5.171 pacientes, el objetivo fue establecer la eficacia y seguridad de dulaglutida en pacientes con DMT2 en monoterapia (GBDC ó AWARD-3 vs. MET) y en doble o triple terapia combinada (GBCF ó AWARD-5 vs. sitagliptina; GBDA ó AWARD-1 vs. placebo y exenatida; GBDB ó AWARD 2 vs. insulina glargina) y en combinación con insulina lispro prandial (GBDD ó AWARD-4 vs. insulina glargina). Se diseñaron para establecer la superioridad frente a placebo y la no inferioridad frente a comparadores activos (con un margen de no-inferioridad de 0,4% excepto en el estudio GBCF en el que fue de 0,25%). La seguridad y eficacia de dulaglutida fueron también evaluadas en el ensayo GBDE ó AWARD-6 de 26 semanas de duración controlado con tratamiento activo (liraglutida 1,8 mg una vez al día), ambos en combinación con MET.

La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (69,1%) siendo aproximadamente un 51% varones. La edad media global fue de 55,9 años con un 18,5% \geq 65 años de edad y un 1,9% \geq 75 años. La media de HbA1c al inicio del estudio fue de 8,1% (DS 1,1%) con una media de IMC de 32,3 kg/m² (DS 5,2 kg/m²).

La mayoría de los EC excluyen, entre otros, pacientes con insuficiencia renal grave, insuficiencia cardiaca avanzada, historia de pancreatitis o eventos cardiovasculares recientes.

Diseño de los EC pivotaes

La variable principal de eficacia fue el cambio de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en relación al valor basal. La evaluación de la variable principal se hizo en la semana 26 ó semana 52.

Tabla 1: Resumen de las características generales de los EC pivotaes

EC	Terapia previa	Control con placebo 26 semanas	Comparador activo (dosis)	Duración total tratamiento (Tiempo hasta variable principal)
GBDC (AWARD-3)	N/A		MET (1.500-2.000 mg/día)	52 (26) semanas
GBCF (AWARD-5)	MET	Si	Sitagliptina (100 mg/día)	104 (52) semanas
GBDE (AWARD-6)	MET		Liraglutida 1,8 mg/día	32 (26) semanas
GBDA (AWARD-1)	MET + TZD	Si	Exenatida (10 µg/12h)	52 (26) semanas
GBDB (AWARD-2)	MET + SU		Insulina Glargina a	78 (52) semanas
GBDD (AWARD-4)	Insulina Lispro ± MET		Insulina Glargina a	52 (26) semanas

MET=metformina; SU= sulfonilurea; TZD = tiazolidindiona; N/A = no aplica; a Dosis de Insulina glargina ajustada para niveles de glucemia en ayunas <100 mg/dl (<5,6mmol/l).

Las variables secundarias incluyeron cambio en la glucosa plasmática en ayunas, % pacientes que alcanzaron HbA1c <7% ó \leq 6,5% y cambio en el peso corporal.

Los EC se desarrollaron en tres fases: primera fase de estabilización en la cual a todos los pacientes se les suspendió el tratamiento con ADO previo y se inició tratamiento con la medicación basal (generalmente MET); segunda fase en la que se aleatorizaron a recibir la medicación de estudio (26 a 52 semanas); tercera fase de seguimiento, de duración variable. En la Tabla 1 se resumen las características generales de los EC pivotaes.

Monoterapia (MET vs. dulaglutida)

Se llevó a cabo un estudio de no inferioridad que comparó dulaglutida (1,5 mg/semana ó 0,75 mg/semana) vs. MET en monoterapia (1.500-2.000 mg/día). La variable principal se midió en la semana 26 (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados de eficacia de dulaglutida en monoterapia vs. MET (Estudio GBDC-AWARD-3)

Variable principal	Monoterapia (26 semanas) n= 807 ^a		
	Dulaglutida		MET (n=268)
	1,5 mg (n=269)	0,75 mg (n=270)	
HbA1c (%)			
Valor Basal (media)	7,63	7,58	7,60
Variación respecto al valor basal	-0,78	-0,71	-0,56
Diferencia respecto a MET (95% IC)	-0,22 (-0,36; -0,08) ^b	-0,15 (-0,29; -0,01) ^c	N/Pd

^a Población por intención de tratar. ^b p<0,001 para no inferioridad y p=0,002 para superioridad vs. MET. ^c p<0,001 para no inferioridad y p=0,02 para superioridad vs. MET. ^d No procede.

El estudio GBDC (11), multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, incluyó pacientes diabéticos de corta evolución que no estaban adecuadamente controlados con dieta y ejercicio o un ADO (excepto tiazolidindonas) a dosis inferiores a las máxima recomendada (HbA1c entre 6,5-9,5%) y un IMC entre 23-45 kg/m². Tras un periodo de estabilización del tratamiento de 2 semanas, los pacientes se aleatorizaron a recibir dulaglutida (1,5 mg/semana ó 0,75 mg/semana) o MET en monoterapia, durante 52 semanas.

Dulaglutida demostró la no inferioridad y además fue estadísticamente superior a MET tanto en la dosis de 1,5 mg como en la dosis de 0,75 mg.

Terapia combinada

Doble terapia en asociación con MET (MET + dulaglutida vs. MET + sitagliptina)

En el estudio GBCF (12), adaptativo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y comparado con sitagliptina de 104 semanas de duración se incluyeron pacientes en tratamiento con dieta y ejercicio o ADO con una HbA1c entre 7-9,5% y con IMC entre 25-40 kg/m².

Previo a la aleatorización de los pacientes, todos tuvieron un periodo de estabilización del tratamiento de 11 semanas con MET, hasta alcanzar dosis máximas toleradas. A partir de aquí el estudio se dividió en dos fases: fase 1, en la que los pacientes se aleatorizaron a recibir durante 26 semanas y añadido a MET, sitagliptina (100 mg/día), dulaglutida (distintas dosis, para seleccionar en esta primera fase la dosis óptima de dulaglutida) o placebo. Finalizada esta fase se seleccionaron como óptimas las dosis de 0,75 y 1,5 mg/semanales de dulaglutida. Los pacientes no incluidos en la fase 1 en alguna de estas dosis discontinuaron el estudio. Sólo los pacientes incluidos en los brazos de tratamiento de 1,5 y 0,75 mg/semana continuaron el estudio en la fase 2 se llevó a cabo un estudio de no inferioridad (margen de no inferioridad 0,25%) que comparó la doble terapia con dulaglutida (1,5 mg/semana) vs. doble terapia con sitagliptina (100 mg/día), en la semana 52. También se llevó a cabo un estudio de superioridad de que comparó la doble terapia con dulaglutida (0,75 y 1,5 mg/semana) frente a la monoterapia con MET y placebo en la semana 26. La doble terapia incluyó tratamiento combinado con

≥1.500 mg/día de MET (Tabla 3). Ambas dosis de dulaglutida demostraron la superioridad frente a sitagliptina.

Tabla 3. Resultados de eficacia de dulaglutida +MET vs. sitagliptina+MET (Estudio GBCF AWARD-5)

Doble terapia (52 semanas) n= 1.098 ^a				
Variable principal	Dulaglutida		Sitagliptina 100 mg/día (n=315)	Placebo (n=177)
	1,5 mg (n=304)	0,75 mg (n=302)		
HbA1c (%)				
Valor Basal (media)	8,12	8,19	8,09	8,10
Variación respecto al valor basal	-1,10	-0,87	-0,39	0,03
Diferencia respecto a sitagliptina (IC 95%)	-0,71 (-0,87; -0,55) ^b	-0,47 (-0,63; -0,31) ^b	N/P ^d	N/P ^d
Diferencia respecto a placebo (IC 95%)	-1,26 (-1,42; -1,09) ^c	-1,05 (-1,21; -0,88) ^c	N/P ^d	N/P ^d

^a Población por intención de tratar. ^b p<0,001 para no-inferioridad sitagliptina. ^c p<0,001 para superioridad de dulaglutida vs. placebo. ^d No procede

El porcentaje de pérdidas al año para dulaglutida y sitagliptina fue del 22 y 25% respectivamente.

Doble terapia en asociación con MET (MET + dulaglutida vs. MET + liraglutida)

En el estudio GBDE (10,13), multicéntrico, aleatorizado, abierto, se incluyeron pacientes diabéticos no adecuadamente controlados con dieta, ejercicio y con MET a dosis superiores a 1.500 mg/día (HbA1c entre 7 y 10%) y con un IMC menor de 45 kg/m². El periodo de estabilización del tratamiento fue de 2 semanas, tras el cual se aleatorizaron los pacientes a recibir dulaglutida 1,5 mg/semana o liraglutida (0,6 mg/día la primera semana, 1,2 mg/día la segunda semana y 1,8 mg/día desde la tercera semana), durante 26 semanas.

Se llevó a cabo un estudio de no inferioridad que comparó dulaglutida (1,5 mg/semana) vs. liraglutida (1,8 mg/día), en pacientes en tratamiento combinado con MET. La variable principal se midió en la semana 26 (Tabla 4). Dulaglutida 1,5 mg/semana demostró ser no inferior a liraglutida 1,8 mg/día.

Tabla 4. Resultados de eficacia de dulaglutida + MET vs. liraglutida + MET (Estudio GBDE o AWARD-6)

Doble terapia (26 semanas) n= 599 ^a		
Variable principal	Dulaglutida 1,5 mg/semana (n=299)	Liraglutida 1,8 mg/día (n=300)
HbA1c (%)		
Valor Basal (media)	8,06	8,05
Variación respecto al valor basal	-1,47	-1,40
Diferencia respecto a liraglutida (95% IC)	-0,06 (-0,19; 0,07) ^b	N/P ^c

^a Población por intención de tratar. ^b p<0,001 para no inferioridad y p=0,17 para superioridad.

Triple terapia en asociación con MET y tiazolidindiona: (MET + PIO + Dulaglutida vs. MET + PIO + EXE)

En el estudio GBDA (14), multicéntrico, aleatorizado, doble ciego vs. placebo y abierto vs. exenatida de 52 semanas de duración, se incluyeron pacientes con IMC entre 23-45 kg/m² y HbA1c entre 7-11% si estaban en tratamiento previo con un ADO o entre 7-10% si lo estaban con dos o más ADO. El periodo de estabilización fue de 12 semanas sólo con MET + pioglitazona (PIO) hasta alcanzar las dosis máximas toleradas. Los pacientes que tras este periodo presentaron HbA1c superior a 6,5% fueron aleatorizados a recibir dulaglutida (1,5 mg/semana ó 0,75 mg/semana), exenatida (10 mcg/día primeras 4 semanas y 20 mcg/día en adelante) o placebo,

durante 26 semanas. Posteriormente el grupo que recibió placebo modificó el tratamiento a dulaglutida 1,5 mg/semana ó 0,75 mg/semana). Todos los grupos de tratamiento recibieron además dosis máximas toleradas de MET+PIO (Tabla 5).

El objetivo principal consistió en demostrar la superioridad de la triple terapia con dulaglutida frente a la terapia doble (grupo placebo), en la semana 26. El objetivo secundario fue demostrar la no inferioridad de dulaglutida 1,5 mg/semana vs. exenatida diario en la semana 26 de tratamiento (margen de no inferioridad 0,4%). Ambas dosis de dulaglutida demostraron la superioridad frente a placebo y frente a exenatida cuando ambos se asociaron a MET+PIO (Tabla 5).

Tabla 5. Resultados de eficacia de dulaglutida + MET + PIO vs. Placebo + MET + PIO o exenatida + MET + PIO (Estudio GBDA o AWARD-1)

Doble terapia (26 semanas) n= 976 ^a				
Variable principal	Dulaglutida		Exenatide 20 mcg/día (n=278)	Placebo (n=141)
	1,5 mg (n=279)	0,75 mg (n=280)		
HbA1c (%)				
Valor Basal (media)	8,10	8,05	8,07	8,06
Variación respecto al valor basal	-1,51	-1,30	-0,99	-0,46
Diferencia respecto a exenatide (IC 95%)	-0,52 (-0,66; -0,39) ^b	-0,31 (-0,44; -0,18) ^b	N/P ^d	N/P ^d
Diferencia respecto a placebo (IC 95%)	-1,05 (-1,22; -0,88) ^c	-0,84 (-1,01; -0,67) ^c	N/P ^d	N/P ^d

^a Población por intención de tratar. ^b p<0,001 para no-inferioridad de dulaglutida vs. exenatide. ^c p<0,001 para superioridad de dulaglutida vs. placebo. ^d No procede.

Triple terapia en asociación con MET y sulfonilurea: (MET + GLIM + dulaglutida vs. MET+GLIM+ insulina glargina)

El estudio GBDB, multicéntrico, aleatorizado y abierto vs. insulina glargina (GLAR) incluyó pacientes con IMC entre 23-45 kg/m² y HbA1c entre 7-11% si estaban en tratamiento previo con un ADO o entre 7-10% si estaban con dos o más ADO. El periodo de estabilización del tratamiento fue de 10 semanas sólo con MET+glimiperida (GLIM) a dosis máximas toleradas, tras el cual los pacientes se aleatorizaron a recibir dulaglutida 1,5 mg/semana ó 0,75 mg/semana o GLAR, durante 72 semanas.

Tabla 6. Resultados eficacia dulaglutida + MET + GLIM vs. GLAR + MET + GLIM (Estudio GBDB ó AWARD-2). Doble terapia (52 semanas) n= 807

Monoterapia (26 semanas) n= 807 ^a			
Variables	Dulaglutida		GLAR (n=262)
	1,5 mg (n=273)	0,75 mg (n=272)	
HbA1c (%)			
Valor Basal (media)	8,18	8,13	8,10
Variación respecto al valor basal	-1,08	-0,76	-0,63
Diferencia respecto a insulina glargina (IC 95%)	-0,22 (-0,36; -0,08) ^b	-0,15 (-0,29; -0,01) ^c	N/P ^d

^a Población por intención de tratar. ^b p<0,001 para no-inferioridad y para superioridad de dulaglutida vs. insulina glargina. ^c p<0,001 para no-inferioridad y p=0,05 para superioridad de dulaglutida vs. Insulina glargina. ^d No procede.

Se llevó a cabo un estudio de no inferioridad que comparó terapia triple con dulaglutida (1,5 mg/semana ó 0,75 mg/semana) vs. terapia triple con GLAR (dosis ajustada para alcanzar una glucemia en ayunas de <100 mg/dl). La variable principal se midió en la semana 52. Dulaglutida 1,5 mg demostró la no-inferioridad y además fue superior a insulina glargina, mientras que la dosis de 0,75 mg demostró la no-inferioridad (Tabla 6).

Doble/triple terapia asociado a insulina ± MET: (Dulaglutida + Insulina Lispro ± MET vs. Insulina Lispro + Insulina glargina ± MET)

El estudio GBDD, abierto vs. insulina glargina (GLAR), que incluyó pacientes en tratamiento previo con insulina sola o en combinación con un ADO, con una HbA1c entre 7 y 11%. El periodo de estabilización del tratamiento fue de 10 semanas con insulina lispro prandial con o sin MET. Tras este periodo los pacientes se aleatorizaron a recibir dulaglutida 1,5 mg/semana ó 0,75 mg/semana o GLAR, durante 52 semanas.

Se llevó a cabo un estudio de no inferioridad (margen de no inferioridad de 0,4%) que comparó dulaglutida (1,5 mg/semana o 0,75 mg/semana) vs. GLAR, en pacientes en tratamiento con insulina lispro prandial con o sin MET.

La variable principal se midió en la semana 26. Ambas dosis de dulaglutida demostraron la superioridad estadística vs. insulina glargina (Tabla 7).

Tabla 7. Resultados eficacia dulaglutida + insulina lispro prandial ± MET vs. GLAR + insulina lispro prandial ± MET (Estudio GBDD o AWARD-4)

Doble terapia (26 semanas) n= 884			
Variables	Dulaglutida		
	1,5 mg (n=295)	0,75 mg (n=293)	GLAR (n=296)
HbA1c (%)			
Valor Basal (media)	8,46	8,40	8,53
Variación respecto al valor basal	-1,64	-1,59	-1,41
Diferencia respecto a insulina glargina (IC 95%)	-0,22 (-0,38; -0,07) ^b	-0,17 (-0,33; -0,02) ^c	N/P ^d

a Población por intención de tratar. b p<0,001 para no-inferioridad y p= 0,005 para superioridad de dulaglutida vs. insulina glargina. c p<0,001 para no-inferioridad y p= 0,015 para superioridad de dulaglutida vs. insulina glargina. d No procede.

Eficacia en poblaciones especiales

Pacientes edad avanzada

Los EC pivotaes (GBDC, GBCF, GBDA, GBDB, GBDD), incluyeron un total de 847 pacientes (18,5%) de edad superior a 65 años y 86 pacientes de edad superior a 75 años (1,9%). Los resultados de los EC no muestran los resultados de eficacia de forma estratificada para este subgrupo de pacientes. La experiencia en pacientes mayores de 75 años es limitada.

Pacientes con insuficiencia renal

En los EC pivotaes se excluyeron a pacientes con insuficiencia renal avanzada, por lo que los datos de eficacia en este grupo de pacientes son limitados. Actualmente existe un estudio en marcha para evaluar la eficacia en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave que tendrá los primeros resultados en el 2016.

Otros efectos

Efecto sobre el peso

En los cinco EC en fase III, dulaglutida 1,5 mg/semanal se asoció a una reducción del peso corporal en relación al dato basal, incluyendo en el EC de mayor duración (GBCF, 104 semanas), mientras que dulaglutida 0,75 mg/semana mostró reducción en el peso corporal en relación al dato basal en 3 EC. Debido a la variabilidad en la terapia anti diabética concomitante utilizada, la reducción en el peso para la dosis de 1,5 mg/semana en relación al dato basal fue variable entre los distintos EC: de -0,35 Kg (GBDD 52 semanas) a -2,88 Kg (GBCF, 104 semanas). La reducción de peso para la dosis de 0,75 mg/semana en 3 de los 5 los EC en los que hubo reducción de peso fue de -1,07 Kg (GDCF, 52 semanas) a -2,77 Kg (GBDB, 52 semanas).

Seguridad (9-10)

Para la evaluación de la seguridad se incluyeron datos de los ensayos clínicos de fase II y III incluyendo un total de 6.005 pacientes, de los cuales 4.006 recibieron al menos una dosis de dulaglutida.

Los efectos adversos (EA) más frecuentes de dulaglutida frente a todos los comparadores con una frecuencia $\geq 5\%$ de los pacientes fueron gastrointestinales, siendo los más frecuentes náuseas (17,2%) y diarrea (12,5%); vómitos (9,2%), nasofaringitis (8,8%) y cefalea (7,3%).

En estudios de 26 semanas de duración la incidencia de interrupción del tratamiento por EA fue para dulaglutida 0,75 mg, 1,5 mg y placebo de 2,6%, 6,1% y 3,7%, respectivamente. Cuando el seguimiento se realizó hasta la semana 104, la incidencia de interrupción del tratamiento por EA para dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg fue de 5,1% y 8,4%, respectivamente. La causa más frecuente de interrupción del tratamiento fueron, respectivamente, las náuseas (1% y 1,9%), diarrea (0,5% y 0,6%) y vómitos (0,4% y 0,6%), y fueron la mayoría notificadas hasta las semanas 4 y 6 de tratamiento.

Eventos adversos de especial interés

Gastrointestinales

Fueron por lo general moderadas en cuanto a gravedad y transitorias. Fueron notificados durante las dos primeras semanas de tratamiento y se fueron reduciendo tras la cuarta semana, a partir de la cual permanecieron estables. Los efectos adversos gastrointestinales fueron más frecuentes en aquellos pacientes que recibieron dosis de 1,5 mg que en los que recibieron 0,75 mg (náuseas 21,2% y 12,9%, diarrea 13,7% y 10,7% y vómitos 11,5% y 6,9% respectivamente).

Pancreatitis aguda

La incidencia en EC en fase II y III fue de 0,07% para dulaglutida comparado con 0,14% en grupo placebo y 0,19% para los comparadores en monoterapia o asociados a otros antidiabéticos.

El uso de dulaglutida 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

La incidencia de hipoglucemia grave (glucemias capilares ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l) que requirieron ayuda de terceras personas para superarlas) fue superior cuando dulaglutida 0,75 mg ó 1,5 mg se asoció a insulina prandial (2,4% y 3,4%, respectivamente, representando 0,05 y 0,06 episodios/paciente/año), que cuando se asoció a SU+MET (0% y 0,7%, respectivamente, representando 0 y 0,01 episodios/paciente/año). Cuando se administró en monoterapia o asociada a MET o asociada a MET+PIO, no se reportó ningún caso de hipoglucemia grave.

La incidencia de hipoglucemia sintomática también fue superior cuando dulaglutida 0,75 mg ó 1,5 mg se asoció a insulina prandial (85,3% y 80%, respectivamente, representando 35,7 y 31,1 episodios/paciente/año), que cuando se asoció a SU+MET (39,0% y 40,3%, respectivamente, representando 1,67 y 1,67 episodios/paciente/año). Cuando dulaglutida se utilizó en monoterapia o en combinación con MET o MET+PIO la incidencia de hipoglucemia sintomática fue de 5,9 a 10,9% (0,14-0,62 episodios/paciente/año).

Seguridad cardiovascular

En los ensayos fase II y III se observaron aumentos de la frecuencia cardíaca (de 2 a 3 lpm), así como una incidencia de taquicardia sinusal de 1,3% y 1,4% para dulaglutida 0,75 mg y 1,5

mg respectivamente. Asimismo se observaron incrementos en el intervalo PR en 2-3 milisegundos con una incidencia de bloqueo AV de primer grado de 1,5% y 2,4% para la dosis de 0,75 mg y de 1,5 mg, respectivamente.

Se llevó a cabo un meta-análisis de seguridad cardiovascular incluyendo los estudios fase II y fase III, es decir, un total de 9 EC controlados con distintos comparadores. El meta-análisis no incluyó pacientes con episodio reciente de enfermedad CV inestable, presión arterial no controlada, creatinina sérica elevada ya que fueron excluidos de los EC. Se midió eventos cardiovasculares mayores (MACE) incluyendo muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal e ingresos hospitalarios por angina inestable. Se incluyeron 6.010 pacientes de los cuales 2.125 recibieron alguno de los comparadores y 3.885 dulaglutida. Un total de 51 pacientes experimentaron al menos un evento MACE (1,18% comparadores vs. 0,67% dulaglutida). Los resultados de este meta-análisis mostraron que el tratamiento con dulaglutida no está asociado con un aumento del riesgo de presentar alguno de los eventos MACE: (hazard ratio, HR) para dulaglutida frente a los comparadores para MACE+ fue 0,57 (IC ajustado al 98% 0,30; 1,10 $p=0,046$). Se estableció como objetivo un límite superior del IC 95% ajustado de $HR < 1,8$.

Inmunogenicidad

En los EC se notificó una incidencia del 1,6 % de desarrollo de anticuerpos anti dulaglutida. En los estudios en fase III, el título de dichos anticuerpos fue bajo. Los datos revelaron que no existió relación clara entre los anticuerpos anti-dulaglutida y los cambios en los niveles de HbA1c.

Reacciones en el lugar de inyección

Se notificaron un mayor número de eventos en el grupo de dulaglutida (38; 1,7%) en comparación con placebo (6; 0,9%) si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Hipersensibilidad

En los EC en fase II y III fueron notificados casos de urticaria, edema y eritema en el 0,5% de los pacientes que recibieron dulaglutida. Ninguno de estos pacientes desarrolló anticuerpos anti-dulaglutida.

Infecciones

El número total de infecciones fue bajo, pero ocurrió con más frecuencia en los pacientes que recibieron dulaglutida que en los que recibieron comparador, incluyendo neumonía e infección del tracto urinario. Un mayor número de pacientes que recibió dulaglutida sufrió otros tipos de infecciones (dermatitis y absceso subcutáneo) que los que recibieron comparador.

A pesar de ello la incidencia total de infecciones fue similar en ambos grupos. Por lo tanto los datos existentes no indican que dulaglutida se asocie con un aumento de la incidencia de infecciones.

Neoplasias

Se encontraron 15 pacientes con bocio (2 pacientes recibieron placebo, 1 GLAR, 1 sitagliptina, 2 exenatida, 4 dulaglutida 0,75 mg y 5 dulaglutida 1,5 mg); 15 pacientes con neoplasia de tiroides (3 pacientes recibieron GLAR, 1 sitagliptina, 1 exenatida, 5 dulaglutida 0,75 mg y 4 dulaglutida 1,5 mg y 1 dulaglutida >1,5 mg). De los 15 pacientes con neoplasia de tiroides 3 fueron diagnosticados de carcinoma de tiroides (1 carcinoma medular de tiroides que recibió dulaglutida 2 mg que se determinó como pre-existente al inicio del tratamiento; 2 carcinomas papilares de tiroides que recibieron 1,5 mg de dulaglutida).

El cáncer de tiroides se ha considerado como un riesgo potencial en el plan de gestión de riesgos y al igual que otras alternativas de su grupo se deberán presentar datos post-autorización a este respecto.

Dulaglutida no se asoció a una mayor incidencia de otras neoplasias en comparación con placebo o con el resto de comparadores activos.

EA graves/muertes

Se notificaron 15 muertes durante los EC en fase II y III, en pacientes que habían recibido al menos, 1 dosis de tratamiento (3 pacientes recibieron sitagliptina (0,68%); 5 GLAR (0,90%); 3 dulaglutida 0,75 mg (0,17%); 4 dulaglutida 1,5 mg (0,23%)). La principal causa de muerte fueron los EA cardiovasculares (fallo cardíaco, fibrilación ventricular, accidente cerebrovascular, shock cardiogénico) no existiendo diferencias significativas entre el grupo dulaglutida y los comparadores. Ninguna de las muertes se relacionó con el uso de dulaglutida.

DISCUSIÓN

Dulaglutida (Trulicity[®]) está indicado para el tratamiento en adultos de la DMT2, para mejorar el control glucémico en monoterapia cuando la MET se considera inapropiada por intolerancia o contraindicaciones. También está indicado en combinación con otros antidiabéticos, incluida la insulina, cuando éstos no han conseguido control glucémico adecuado.

Para poder posicionar a dulaglutida en el tratamiento actual de la DMT2, es necesario considerar su perfil de eficacia y seguridad, sus resultados de morbi-mortalidad y seguridad a largo plazo. También es importante considerar los factores dependientes del paciente como edad, presencia de comorbilidades asociadas, grado de control previo de la enfermedad y la existencia o no de otros tratamientos concomitantes.

Los ensayos clínicos disponibles hasta el momento evalúan la eficacia de dulaglutida utilizando como variable principal la disminución de la HbA1c en relación al dato basal (variable subrogada). Dulaglutida, al igual que la mayoría de los antidiabéticos no dispone de ensayos clínicos a largo plazo que ofrezcan resultados de morbi-mortalidad.

Dulaglutida demostró ser no inferior a MET cuando se utilizó en monoterapia, mientras que el estudio de superioridad no demostró una diferencia clínicamente relevante en la reducción de la HbA1c. En los estudios de no inferioridad se consideran relevantes las diferencias en HbA1c de 0,3- 0,4%.

En terapia combinada con MET, dulaglutida demostró ser superior a sitagliptina (inhibidor DPP4). No obstante, debido al diseño del EC, podría tener un sesgo de selección de pacientes favoreciendo la rama de dulaglutida, ya que sólo los pacientes incluidos en los brazos de tratamiento de 1,5 y 0,75 mg/semana, continúan en el estudio accediendo a la fase 2.

Así mismo y en relación a la doble terapia combinada con MET, dulaglutida demostró ser no-inferior a liraglutida (GLP-1) a dosis plenas.

En triple terapia en asociación con MET+PIO, ambas dosis de dulaglutida fueron superiores a exenatida diario. Igualmente y en triple terapia con MET+GLIM, dulaglutida 1,5 mg/semana fue superior a GLAR mientras que dulaglutida 0,75 mg/semana fue no-inferior a GLAR.

En otro ensayo clínico de diseño abierto también comparado con insulina glargina, en pacientes en tratamiento con insulina lispro ± MET, dulaglutida demostró ser superior estadísticamente a insulina glargina en la disminución de la HbA1c, aunque estas diferencias no fueron relevantes desde el punto de vista clínico. Además se consideró en este ensayo clínico que la asociación de dulaglutida con insulina lispro prandial no forma parte de una práctica clínica

habitual en nuestro medio, ya que en el control de la glucemia se establece la introducción, en primer lugar, de insulina basal.

Un efecto asociado al mecanismo de acción de los GLP-1 es la reducción de peso, sin embargo este efecto es menos patente con la dosis de 0,75 mg/semana. La dosis de 1,5 mg/semana mostró reducción en el peso corporal en relación al dato basal en comparación con insulina glargina y sitagliptina. No se encontraron diferencias en monoterapia respecto a metformina, ni en terapia combinada frente a exenatida diario. Por otro lado, liraglutida a dosis plenas consiguió mayores reducciones de peso que dulaglutida.

Otros efectos asociados a su mecanismo de acción son los gastrointestinales; debido al retraso en el vaciamiento gástrico son frecuentes las náuseas y vómitos, que aunque son transitorios son las principales causas de abandono del tratamiento. Durante el desarrollo de dulaglutida se han comunicado dos casos de carcinoma de páncreas, los efectos sobre las células pancreáticas a largo plazo se desconocen, por lo que se ha incluido como un riesgo potencial de clase en los planes de gestión de riesgos.

A lo largo del desarrollo clínico se detectaron 15 neoplasias de tiroides sin observarse diferencias entre los grupos que recibieron dulaglutida, placebo u otros comparadores. Sin embargo, se detectaron tres casos de carcinoma de tiroides entre los pacientes que recibieron dulaglutida, sin poder establecerse una relación causal directa por la limitada exposición al fármaco cuando éstos fueron diagnosticados. Estos efectos han sido detectados en otros GLP-1, al menos en roedores, sin saber la relevancia de estos hallazgos en humanos.

En general, se observaron más episodios de hipoglucemia grave de los esperados para los GLP-1, alcanzando una mayor frecuencia cuando dulaglutida se combinó con SU o insulina, por lo que es recomendable disminuir la dosis de éstas cuando se dan en combinación con dulaglutida.

Cabe destacar que la vía de administración subcutánea de dulaglutida puede suponer una limitación a la hora de elegir la combinación más adecuada para cada paciente, sin embargo su frecuencia de administración semanal puede ser una ventaja.

No se han llevado a cabo estudios comparativos frente a SU, tiazolidindionas, ni inhibidores SGLT-2.

Poblaciones especiales

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

Tratamiento en monoterapia

Actualmente la MET sigue siendo el primer escalón en el tratamiento cuando las medidas dietéticas acompañadas de ejercicio no logran un control glucémico adecuado (14-16). La MET ha demostrado su eficacia en la reducción de la morbimortalidad de la DMT2 y sus complicaciones a largo plazo; debido a su mecanismo de acción el riesgo de hipoglucemia es mínimo; no produce un aumento de peso y mejora el perfil lipídico y otros marcadores de riesgo cardiovascular.

Si bien dulaglutida se ha estudiado en monoterapia frente a MET, no ha mostrado resultados considerados de relevancia clínica en la superioridad frente a ésta. Además, las situaciones en las que la MET estaría contraindicada, es decir, en insuficiencia renal moderada-grave, dulaglutida no dispone de datos de eficacia. Por todo ello no supone una alternativa a MET en monoterapia.

Tratamiento combinado

Los estudios clínicos realizados con dulaglutida han evaluado la eficacia en la reducción de HbA1c en relación al valor basal. Desde el punto de vista de la eficacia, dulaglutida ha demostrado ser no-

inferior a liraglutida a dosis plenas (en asociación con MET) y superior a sitagliptina (en asociación con MET) y a exenatida (en combinación con MET+PIO). Dulaglutida 1,5 mg demostró también la superioridad frente a a insulina basal GLAR (en asociación con MET+SU).

Tratamiento combinado doble con MET

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 dos fármacos, MET junto con otro con mecanismo de acción diferente y complementario, 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 (14-16).

Dulaglutida puede considerarse una alternativa a SU, cuando exista contraindicación o intolerancia al uso de éstas en pacientes diabéticos en los que la dieta, el ejercicio y MET no sean suficientes para conseguir un adecuado control glucémico. La combinación MET + dulaglutida podría aportar como ventaja en relación a MET + SU un menor riesgo de hipoglucemia y podría ser una alternativa a IDPP4 en aquellos pacientes que precisen una disminución del peso.

Tratamiento combinado triple

En combinación con MET + SU, como una alternativa más a otros antidiabéticos orales, cuando éstos no se consideren adecuados, pudiendo suponer una alternativa a PIO y a IDPP4 como tercer fármaco en pacientes en los que el aumento de peso no sea recomendable o no sean candidatos a insulinización.

Con respecto a la comparación con insulina glargina en pacientes con tratamiento de base con MET + SU, dulaglutida demostró ser superior a dosis de 1,5 mg semanal.

La administración una vez a la semana supone una comodidad posológica, sin embargo no se dispone de estudios que confirmen que aumente el cumplimiento del tratamiento aunque es plausible que mejore la adherencia terapéutica en pacientes polimedicados y con dosis diarias de distintos fármacos. En la actualidad existen otros análogos de GLP-1 comercializados de administración semanal.

Su perfil de seguridad a largo plazo comparte los riesgos potenciales de los análogos GLP-1. Los efectos adversos más frecuentes fueron los relacionados con su acción farmacológica (aumento de la motilidad intestinal) y su forma de administración (reacciones en el sitio de inyección). En relación a las hipoglucemias, aún con las limitaciones de las comparaciones indirectas, los datos sugieren una mayor incidencia que para los fármacos de su mismo grupo, aumentando cuando se administra en combinación con SU o insulina, si bien esto último es esperable (10).

CONCLUSIÓN

En base al perfil de eficacia y seguridad observado, dulaglutida, puede considerarse una opción de tratamiento en las siguientes situaciones:

Monoterapia: dulaglutida no supone una alternativa en monoterapia.

Tratamiento combinado doble con MET: dulaglutida se considera una alternativa más a SU, cuando exista contraindicación o intolerancia al uso de éstas, en pacientes diabéticos en los que dieta, ejercicio y MET no sean suficientes para conseguir un control glucémico. Se podría considerar una alternativa a los IDPP4 y

tiazolidindionas en aquellos pacientes que precisen una disminución de peso y como una alternativa más al resto de fármacos de su grupo y a los SGLT2.

Tratamiento combinado triple: en combinación con MET + SU, como una alternativa más a otros antidiabéticos orales o insulina, cuando éstos no se consideren adecuados.

Con respecto al tratamiento combinado con insulina basal no se pueden hacer recomendaciones ya que no se han llevado a cabo estudios comparativos para ver el papel de dulaglutida en el control glucémico cuando ésta se asocia a insulina basal.

Dulaglutida, al igual que la mayoría de los antidiabéticos no dispone de ensayos clínicos a largo plazo que ofrezcan resultados de morbi-mortalidad.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Dulaglutida ha sido financiado en el tratamiento de la diabetes mellitus 2 en terapia combinada con otros antidiabéticos (no en monoterapia), exclusivamente para obesos con un índice de masa corporal mayor de 30 Kg/m².

La elección entre dulaglutida y otros GLP-1 se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

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. 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 Trulicity. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product_Information/human/002825/WC500179470.pdf
10. EPAR de Trulicity. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Public_assessment_report/human/002825/WC500179473.pdf
11. Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*. 2014 Aug;37(8):2168-76.
12. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivaneck Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care*. 2014 Aug;37(8):2149-58.
13. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JG, Atisso C, Sealls W, Fahrback JL. Once-weekly versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014 Oct 11;384 (9951):1349-57.
14. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, Kuhstoss D, Lakshmanan M. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1).
15. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. Clinical Practice Recommendations: American Diabetes Association. Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S14.extract. (Consultado 04/11/2014).
16. Nuevo Algoritmo de Tratamiento de DM2. Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS). Disponible en: <http://www.redgdps.org/index.php?idregistro=948> (Consultado 04/11/2014).



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Miguel Brito

Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid

Comunidad Autónoma de Andalucía

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid

Servicio Aragonés de Salud

Concepción Payares

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

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

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