



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de insulina glargina/lixisenatida (Suliqua®) en diabetes mellitus tipo 2

IPT, 30/2018. V1

Fecha de publicación: 2 de agosto de 2018[†]

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglucemia que asocia a largo plazo diversas 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 principales 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 en los pacientes con DM (3).

El abordaje terapéutico de la enfermedad es multidisciplinar e incluye estrategias farmacológicas y no farmacológicas, como medidas para la prevención de las comorbilidades y las complicaciones a corto y largo plazo (4-7). En el manejo de la DM2, el primer escalón de tratamiento farmacológico consiste en iniciar tratamiento con metformina (MET), asociado a 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 las modificaciones del estilo de vida, no son suficientes para lograr un control adecuado[‡], el siguiente escalón terapéutico consiste en añadir una sulfonilurea (SU). En aquellos pacientes con DM2 en los que no se logra alcanzar el objetivo de control metabólico a pesar del tratamiento combinado con doble o triple 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 y la expectativa de vida, la presencia de comorbilidades asociadas, el grado de control metabólico previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes (4-7).

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 10 de mayo de 2017

[‡] 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% (5,8,9).

INSULINA GLARGINA/LIXISENATIDA (SULIQUA®) (10)

Insulina glargina/lixisenatida (GLAR/LIXI) está autorizada en combinación con MET para el tratamiento de adultos con DM2, para mejorar el control glucémico en las siguientes situaciones:

- Cuando con MET sola no se consiga un control glucémico adecuado.
- Cuando con MET, asociado a otros antidiabéticos orales (ADO) o insulina, no se consiga un control glucémico adecuado.

Suliqua® está disponible como solución inyectable en pluma precargada en dos presentaciones:

- Suliqua® (10-40), cuyo contenido es de 300 unidades de GLAR y 150 mcg de LIXI en 3 ml de solución (100 UI/ml de GLAR y 50 mcg/ml de LIXI), con una relación de 2 unidades GLAR: 1 mcg LIXI. Cada paso de dosis contiene 1 unidad de GLAR y 0,50 mcg de LIXI.
- Suliqua® (30-60) cuyo contenido es de 300 unidades de GLAR y 100 mcg de LIXI en solución de 3 ml (100 UI/ml de GLAR y 33 mcg/ml de LIXI), con una relación de 3 unidades GLAR: 1 mcg LIXI. Cada paso de dosis contiene 1 unidad de GLAR y 0,33 mcg de LIXI.

La dosis debe individualizarse en base a la respuesta clínica y se modifica según las necesidades de insulina. La dosis final de LIXI viene determinada por las necesidades de insulina.

Para el inicio de tratamiento con Suliqua®, se debe suspender todo tratamiento antidiabético previo incluida la insulina, excepto MET. La dosis de inicio se basa en el tratamiento antidiabético previo, considerando no exceder la dosis inicial recomendada de LIXI de 10 mcg (tabla 1).

Tabla 1. Dosis de inicio de Suliqua®

		Tratamientos previos		
		Tratamiento antidiabético oral (pacientes naive a insulina)	Insulina glargina** (100 UI/ml) ≥20 a <30 unidades	Insulina glargina** (100 UI/ml) ≥30 a ≤60 unidades
Dosis inicial y pluma	Suliqua (10-40)	10 unidades de dosis (10 UI/5 mcg)*	20 unidades de dosis (20 UI/10 mcg)*	
	Suliqua (30-60)			30 unidades de dosis (30 UI/10 mcg)*

* Unidades de insulina glargina (100 unidades/ml) / mcg lixisenatida

**Si se utilizara una insulina basal diferente:

-Para insulina basal dos veces al día o insulina glargina (300 unidades/ml), la dosis total diaria anteriormente utilizada se reduciría un 20% al elegir la dosis de inicio de Suliqua.

-Para cualquier otra insulina basal se deben aplicar las mismas reglas que para insulina glargina (100 unidades/ml).

Es posible utilizar Suliqua® (10-40) hasta un máximo de 40 pasos de dosis. Para dosis superiores a 40 pasos de dosis, el ajuste deberá realizarse con Suliqua® (30-60) hasta un máximo 60 pasos de dosis.

Debe administrarse vía subcutánea una vez al día, una hora antes de una comida, preferiblemente antes de la misma comida todos los días, cuando haya elegido la más adecuada.

Farmacología

Insulina Glargina (GLAR) (11)

Es un análogo de insulina humana que tras su inyección en el tejido subcutáneo forman microprecipitados a partir de los cuales se liberan continuamente pequeñas cantidades de insulina GLAR. Actúa reduciendo los niveles de glucemia mediante la estimulación de la captación periférica de glucosa (principalmente en músculo esquelético y tejido adiposo) y la inhibición de la producción hepática de glucosa. Además inhibe la lipólisis en el adipocito, inhibe la proteólisis y estimula la síntesis de proteínas.

Lixisenatida (LIXI) (12)

Es un agonista selectivo del receptor del GLP-1, hormona endógena de tipo incretina que potencia la secreción de insulina dependiente de la glucosa por las células β pancreáticas. Estimula la secreción de insulina cuando aumenta la glucemia, pero no en situación de normogluceemia. Además suprime la secreción de glucagón y enlentece el vaciado gástrico, retrasando así la absorción de alimentos y reduciendo la velocidad de incorporación de glucosa aportada por los alimentos.

Poblaciones especiales (10)

Pacientes de edad avanzada

Puede ser utilizado en pacientes de edad ≥ 65 años, considerando que debido al deterioro en la función renal, pueden requerir dosis más bajas de insulina. En pacientes de edad ≥ 75 años los datos son limitados.

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda el uso en pacientes con enfermedad renal grave o terminal por la falta de experiencia con LIXI. No se requiere ajuste de dosis de LIXI en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal los requerimientos de insulina pueden disminuir por reducción de su metabolismo.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis de LIXI en pacientes con insuficiencia hepática. En estos pacientes la dosis de insulina requerida puede ser menor.

Eficacia (13,14,15)

La eficacia de GLAR/LIXI se basa en dos ensayos clínicos abiertos fase III. El primero de ellos (EFC12404, LixiLan-O) comparó la eficacia y seguridad de GLAR/LIXI frente a GLAR o LIXI en pacientes tratados con MET \pm otro ADO. En el segundo (EFC12405, LixiLan-L) se comparó GLAR/LIXI frente a GLAR independientemente de si estaban tratados o no con MET.

En estos estudios se incluyeron 1.906 pacientes, siendo la mayoría (~90%) de raza blanca, con una edad media de 58-60 años. De los pacientes tratados con GLAR/LIXI un 22,2% (241/995) tenían edades comprendidas entre 65-74 años, un 3,2% (32/995) entre 75-84 años y un 0,2% (2/995) eran mayores de 85 años. La HbA1c basal media estuvo entre 8,2-8,5%, con una media del índice de masa corporal (IMC) superior a 31 kg/m². Un 58,6-63,4% de los pacientes tenía un IMC ≥ 30 kg/m². La duración media de la diabetes fue de 8,8-12,1 años.

Diseño de los estudios pivotales

Ambos estudios fueron multicéntricos, aleatorizados, abiertos, con control activo de 30 semanas de duración.

El estudio EFC12404 fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de GLAR/LIXI vs. la administración de cada uno de los componentes en monoterapia, en pacientes sin control glucémico en tratamiento con MET \pm ADO y naive a insulina. Tras 6 semanas de período de run-in, se suspendían todos los ADO excepto MET que

se mantenía a lo largo de todo el estudio en los tres brazos de tratamiento.

El estudio EFC12405 fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de GLAR/LIXI vs. GLAR en pacientes en tratamiento con insulina basal \pm 1 ó 2 ADO. Tras 6 semanas de período de run-in se procedía igual que en el anterior estudio.

La variable principal de eficacia en los estudios fue el cambio en HbA1c con respecto al valor basal medida a las 30 semanas.

El estudio EFC12404 fue diseñado para demostrar la superioridad de GLAR/LIXI vs. LIXI y la no-inferioridad de GLAR/LIXI vs. GLAR, si se demostraba la no-inferioridad frente a GLAR se buscaba la superioridad. El margen de no-inferioridad fue de $\leq 0,3\%$. Los resultados del mismo se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados estudio EFC12404

Estudio EFC12404			
	GLAR/LIXI (N=468)	GLAR (N=466)	LIXI (N=233)
Variable principal. HbA1c (%)			
Valor Basal (media)	8,08	8,08	8,13
Variación respecto al valor basal (media ajustada \pm DE)	-1,63 \pm 0,04	-1,34 \pm 0,04	-0,85 \pm 0,05
Diferencia respecto al comparador (media ajustada IC95%)	-	-0,29 (-0,38;-0,19) ¹	-0,78 (-0,90;-0,66) ¹
Variable secundaria			
% pacientes HbA1c<7%	73,3	59,4	33,0
Diferencia de la proporción (IC 95%) respecto al comparador		14,3 (8,4;20,2) ¹	40,6 (33,6;47,6) ¹

¹ p<0,0001

El estudio EFC12405 fue diseñado para demostrar la superioridad de GLAR/LIXI vs. GLAR. Los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Resultados estudio EFC12405

Estudio EFC12405		
	GLAR/LIXI (N=366)	GLAR (N=365)
Variable principal. HbA1c (%)		
Valor Basal (media)	8,07	8,08
Variación respecto al valor basal (media ajustada \pm DE)	-1,13 \pm 0,06	-0,62 \pm 0,06
Diferencia respecto a comparador (media ajustada IC95%)	-	-0,52 (-0,63;-0,40) ¹
Variable secundaria		
% pacientes HbA1c<7%	54,9	29,6
Diferencia de la proporción (IC 95%) respecto al comparador		25,5 (18,9;32,1) ¹

¹ p<0,0001

Efectos sobre el peso

En el estudio EFC12404 se observó un mantenimiento en el peso en el grupo que recibió GLAR/LIXI (-0,3 kg) y un descenso en el grupo de LIXI (-2,3 kg), mientras que se observó un aumento del mismo en el grupo que recibió GLAR (1,1 kg). La diferencia respecto a GLAR fue de -1,4 kg (IC 95% -1,9; -0,9) siendo estadísticamente significativa.

En el estudio EFC12405 se observó un descenso en el peso en el grupo que recibió GLAR/LIXI (-0,7 kg) y aumento del mismo en el grupo que recibió GLAR (0,7 kg). La diferencia entre ambos grupos fue de -1,4 kg (IC 95% -1,8; -0,9).

Estudios en poblaciones especiales (13)

No se han llevado a cabo estudios específicos en estas poblaciones con la combinación a dosis fija GLAR/LIXI.

Seguridad (13)

Para la evaluación de la seguridad de GLAR/LIXI vs GLAR se incluyeron los datos aportados por los dos ensayos en fase III ya comentados (EFC12404 y EFC12405) y un ensayo en fase II (ACT12374). Para la comparación de GLAR/LIXI vs LIXI se incluyeron los datos del ensayo fase III (EFC12404).

En relación a la edad de los pacientes expuestos a la combinación fija, la mayoría de ellos (72%) tenían entre 50-65 años, una proporción importante (28%) era >65 años y un número muy reducido (n=34) >75 años.

Reacciones adversas de especial interés

En los ensayos en fase III, el porcentaje de pacientes que experimentó al menos una reacción adversa (RA) entre el grupo que recibió GLAR/LIXI frente a GLAR fue de 55% vs 50% respectivamente e inferior en el grupo GLAR/LIXI frente a LIXI (57% vs 67%).

Las RA más frecuentes ($\geq 5\%$) en los pacientes que recibieron la combinación fija fueron náuseas (10,0%), diarrea (7,0%), nasofaringitis (7,0%), infección del tracto respiratorio superior (5,5%) y cefalea (5,4%).

Los pacientes que recibieron la combinación GLAR/LIXI experimentaron con más frecuencia efectos adversos gastrointestinales en relación a los que recibieron GLAR (10,0% vs 2,3% para náuseas, 7,0% vs 3,6% para diarrea y 3,4 vs 1,1% para vómitos, respectivamente). Por el contrario, los síntomas gastrointestinales fueron menos frecuentes en los pacientes expuestos a GLAR/LIXI en comparación a LIXI (9,6% vs 24% para náuseas y 3,2 vs 6,4% para vómitos, respectivamente).

Efectos gastrointestinales

Para los pacientes tratados con GLAR/LIXI el primer evento de náuseas y vómitos se comunicó durante las primeras 9 semanas tras el inicio del tratamiento. La mayoría de los pacientes tratados con GLAR/LIXI que experimentaron náuseas y vómitos tuvieron 1 o 2 episodios, siendo la mayoría (99%) leves o moderados.

Hipoglucemia

El 25,6% de los pacientes naive a insulina que recibieron GLAR/LIXI y el 23,6% de los que recibieron GLAR (estudio EFC12404), experimentaron al menos un evento de hipoglucemia sintomática documentada (hipoglucemia con síntomas acompañada de glucemias ≤ 70 mg/dl).

En el estudio de pacientes insuficientemente controlados con insulina (estudio EFC12405), estas frecuencias fueron superiores (40,0% en grupo que recibió GLAR/LIXI vs 42,5% en el grupo que recibió GLAR).

Los pacientes que recibieron GLAR/LIXI experimentaron una tasa de eventos hipoglucémicos sintomáticos documentados por paciente-año siendo de 1,44 en el grupo GLAR/LIXI comparado con 1,22 en el grupo con GLAR en el estudio EFC12404 y 3,03 en el grupo GLAR/LIXI comparado con 4,22 en el grupo con GLAR en el estudio EFC12405. El riesgo de hipoglucemia sintomática fue significativamente superior en los pacientes que recibieron la combinación fija en comparación con los que recibieron LIXI (6,4%).

La tasa de eventos hipoglucémicos graves por paciente año fue de 0 y 0,02 para GLAR/LIXI en los estudios EFC12404 y EFC12405 respectivamente, <0,01 para GLAR en ambos estudios y 0 para LIXI en el estudio EFC12404.

Seguridad cardiovascular

No hubo aumento de la tasa de eventos cardiovasculares en los pacientes que recibieron GLAR/LIXI en comparación con aquellos que recibieron los monocomponentes. La mayoría de eventos cardiovasculares en el grupo que recibió GLAR/LIXI y en el grupo de GLAR estuvieron relacionados con procedimientos de revascularización coronaria.

No hay un estudio específico de seguridad cardiovascular con la combinación fija, sin embargo sí los hay con cada uno de los monocomponentes.

Se llevó a cabo un estudio de seguridad cardiovascular con LIXI (estudio ELIXA), controlado con placebo, doble ciego en pacientes que además recibían tratamiento estándar. Se incluyeron 6.068 pacientes con DM2 y con síndrome coronario agudo previo. De los 3.034 pacientes aleatorizados al grupo LIXI, 198 eran de edad ≥ 75 años y 655 pacientes tenían insuficiencia renal moderada. La variable principal compuesta e incluía muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable. La razón de riesgos para la variable principal de LIXI frente a placebo fue de 1,02 (IC 95% 0,89; 1,17) (16,17).

El estudio ORIGIN evaluó la seguridad cardiovascular de GLAR vs tratamiento estándar en 12.537 pacientes con factores de riesgo cardiovascular establecido y DM2, intolerancia a la glucosa o alteraciones de glucemia en ayunas. La variable principal compuesta e incluyó muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal. Como variable secundaria se empleó, además de las variables que comprenden la principal, la hospitalización por insuficiencia cardíaca o la necesidad de revascularización. La razón de riesgos para la variable principal y secundaria fue de 1,02 (IC 95% 0,94; 1,11) y 1,04 (IC 95% 0,97; 1,11), respectivamente (18).

Pancreatitis

Para los agonistas de GLP-1, la pancreatitis se considera un riesgo identificado incluido en el plan de gestión de riesgos. No se encontró ningún evento identificado como pancreatitis en ninguno de los grupos de tratamiento.

Tumores

Hubo 7 pacientes (0,7%) en el grupo GLAR/LIXI, 5 pacientes (0,5%) en GLAR y 1 paciente (0,4%) en el grupo que recibió LIXI que desarrollaron tumores inespecíficos o malignos, aunque no se encontraron diferencias clínicamente relevantes entre éstos.

Errores de medicación

El número de eventos relacionados con el sistema de administración (pluma) por 100 pacientes/año fue ligeramente superior en el grupo que recibió la combinación fija (9,37 en los estudios fase III combinados) que en los que recibieron GLAR (6,31 en los estudios fase III combinados) o LIXI (7,11 en el estudio EFC12404). El principal motivo estuvo relacionado con el uso de la

pluma fuera del rango de dosis para el que estaba diseñada o fuera del rango de dosis definido en el protocolo del estudio. Ninguno de los eventos relacionados con el uso de la pluma se asoció con un evento clínico.

Inmunogenicidad

El desarrollo de anticuerpos anti-LIXI ocurrió en el 36% de los pacientes que recibieron la combinación fija vs 48% de los que recibieron LIXI (estudio EFC12404). Sin embargo, la mayoría (79%) de los que desarrollaron anticuerpos anti-LIXI tuvieron títulos bajos por debajo del límite de cuantificación.

Los pacientes naive a insulina que recibieron GLAR/LIXI (estudio EFC12404) desarrollaron con más frecuencia anticuerpos anti-GLAR (19%) frente a que los que recibieron sólo GLAR (9%). Para los pacientes no naive a insulina (estudio EFC12405) el aumento en los anticuerpos fue menor y similar entre los grupos de tratamiento (15% en grupo GLAR/LIXI vs 12% en GLAR). La titulación de anticuerpos anti-GLAR fue en general baja y comparable en los estudios con LIXI/GLAR, LIXI+GLAR y GLAR sola. No se identificaron aspectos de seguridad relacionados con el desarrollo de anticuerpos anti-GLAR.

Reacciones alérgicas

La incidencia fue similar entre los que recibieron la combinación fija o GLAR (0,7% vs 0,5%) o LIXI (1,3% vs 0,9%), respectivamente.

Reacciones en el lugar de inyección

La incidencia fue similar entre los que recibieron la combinación fija o GLAR (1,7% vs 1,1%) o LIXI (2,6% vs 3,0%), respectivamente considerándose la mayoría de ellos leves.

Reacciones adversas graves

No se mostró un aumento en la incidencia de RA graves entre los pacientes que recibieron la combinación fija y los monocomponentes: GLAR/LIXI vs GLAR, 4,6% y 4,4%, respectivamente en los dos estudios en fase III y GLAR/LIXI vs LIXI, 3,8% y 3,9%, respectivamente en el estudio EFC12404.

En los estudios en fase III se comunicaron 10 eventos mortales y ninguno en los estudios en fase II ó I. De éstos 3, 6 y 1 ocurrieron en los grupos que recibieron GLAR/LIXI, GLAR y LIXI, respectivamente.

Seguridad en poblaciones especiales

No se encontraron diferencias en cuanto a la incidencia de RA entre subgrupos (género, IMC y edad).

Personas de edad avanzada

La proporción total de RA fue similar entre los distintos grupos de edad (<65 vs ≥65 años y <75 vs ≥75 años). Sin embargo en el reducido grupo de pacientes con edad ≥75 años (n=34), el riesgo de náuseas y diarrea fue superior en relación a los de edad <75 años (náuseas 24,2% frente a 9,4% y diarrea 12,1% frente a 6,7%, respectivamente).

Los RA graves fueron más frecuentes en los pacientes ≥75 años (27%) en comparación con los de 65-75 años (6%), y los de 50-65 y <50 años (3%). Sin embargo, los eventos ocurridos en los pacientes de edad muy avanzada no fueron fatales y no se consideraron relacionados con el fármaco en investigación.

Función renal

La incidencia de RA en los pacientes que recibieron la combinación fija fue similar en aquellos con función renal normal (53,8%) en relación a los que presentaron insuficiencia renal leve (56,5%). Los pacientes con descenso moderado del filtrado glomerular que recibieron la combinación fija tuvieron más

porcentaje de RA (76,5%) en comparación a aquellos con filtrado glomerular normal y leve. Sin embargo este grupo de pacientes fue reducido (n=37), lo que hace difícil extraer conclusiones sobre la relevancia clínica de este hallazgo.

En los estudios no se incluyeron pacientes con insuficiencia renal grave.

DISCUSIÓN

GLAR/LIXI (Suliqua®) está autorizado en combinación con MET para el tratamiento de adultos con DM2, cuando MET sola o asociada a otros antidiabéticos orales o insulina no consiga un control glucémico adecuado (10). Para poder posicionar a GLAR/LIXI 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 GLAR/LIXI en la disminución de la HbA1c en relación al valor basal (variable subrogada). GLAR/LIXI, como también sucede con otros fármacos actualmente utilizados en la DM2, no dispone de ensayos clínicos a largo plazo que demuestren una reducción de la morbi-mortalidad.

En el estudio EFC12404 en pacientes naive a insulina se evaluó la contribución de cada uno de los monocomponentes al efecto global de la combinación fija. En este estudio se demostró la superioridad de GLAR/LIXI vs. LIXI y la no-inferioridad y posteriormente superioridad vs. GLAR. Las diferencias fueron más marcadas con respecto a LIXI (-0,78%), que frente a GLAR (-0,29%), rozando en este último caso la relevancia clínica. Estos resultados confirmaron la mayor aportación de GLAR al efecto global de la combinación fija.

En el estudio EFC12405 se evaluó la eficacia de GLAR/LIXI vs. GLAR en pacientes previamente tratados con insulina basal. Se demostró la superioridad de la combinación fija con una diferencia de -0,52% entre los tratamientos. No se permitían dosis de GLAR superiores a 60 U/día. Esto podría haber limitado la eficacia del brazo comparador por no poder optimizar el tratamiento con insulina. Si bien, finalmente se comprobó que las dosis de GLAR al final del estudio (semana 30) no diferían entre los brazos de tratamiento siendo ésta alrededor de 47 U en ambos grupos. Además, el porcentaje de pacientes que requirió tratamiento de rescate con insulina rápida fue bajo en ambos grupos.

En ambos estudios el peso se mantuvo estable o disminuyó ligeramente en el brazo que recibió GLAR/LIXI, si bien en los brazos de tratamiento de GLAR aumentó y en el de LIXI disminuyó. Esto confirma que el aumento del peso que se observa con insulina puede verse compensado con el descenso producido por el agonista del receptor del GLP-1 en GLAR/LIXI.

Desde el punto de vista de la seguridad, no se encontraron RA inesperados con GLAR/LIXI, en relación a los monocomponentes, presentando un perfil de seguridad comparable a éstos.

Sin embargo el patrón de RA difirió en cuanto a la frecuencia de RA gastrointestinales, principalmente náuseas y vómitos. Éstos se consideran derivados del mecanismo de acción de los agonistas del GLP-1, al retrasar el vaciado gástrico (10). En este sentido se observó una menor frecuencia de náuseas y vómitos para la

combinación fija en relación a LIXI, pero una mayor frecuencia para la combinación fija frente a GLAR.

Los pacientes que recibieron GLAR/LIXI experimentaron una mayor frecuencia de eventos hipoglucémicos frente a los que recibieron GLAR en el estudio en el que se incluyeron pacientes naive a insulina pero fue inferior en el estudio con pacientes pretratados con insulina. Cabe resaltar que no se permitió en los estudios evaluados, el uso concomitante de SU, tal y como viene reflejado en la ficha técnica de LIXI por el incremento en el riesgo de hipoglucemia (12).

Los RA de tipo inmunológico (reacciones alérgicas y reacciones en el lugar de inyección) fueron poco frecuentes y se comunicaron en igual proporción entre los diferentes grupos de tratamiento. Los títulos de anticuerpos anti-insulina fueron, en general, bajos, y no se identificaron aspectos relacionados con la seguridad en los pacientes que los desarrollaron.

Para los antidiabéticos agonistas de GLP-1 la pancreatitis se considera un riesgo identificado, aunque en los estudios no se comunicó ningún caso.

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). Por ello el carcinoma de páncreas se incluyó como riesgo potencial (13).

La seguridad cardiovascular de LIXI fue evaluada en el estudio ELIXA (16), que incluyó 6.068 pacientes con DM2 y riesgo cardiovascular establecido. El estudio demostró, utilizando una variable cardiovascular compuesta que el empleo de LIXI no mostraba diferencias significativas en dicha variable compuesta vs placebo (17). De igual forma, la seguridad cardiovascular de GLAR fue establecida en 12.537 pacientes en el estudio ORIGIN (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 GLAR/LIXI.

Los ensayos clínicos no incluyeron pacientes tratados con el monocomponente LIXI por lo que no puede establecerse el uso de la combinación en este grupo.

En relación a los pacientes pretratados con insulina basal distinta a GLAR, en los ensayos clínicos se requirió el cambio a ésta antes de iniciar el tratamiento con GLAR/LIXI.

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 GLAR y LIXI se podría simplificar el tratamiento con la combinación, con el fin de mejorar el cumplimiento y evitar un pinchazo.

Se deberá tener en cuenta que la dosis de LIXI viene determinada por las necesidades de GLAR lo que podría dificultar el manejo del ajuste de dosis del agonista GLP-1.

En comparación con otras asociaciones de insulina basal y un agonista GLP-1 existe autorizada, pero no comercializada en el momento actual, una combinación de insulina degludec/liraglutida (IDeg/Lira). Hay que destacar que no se han comparado entre ellos y que las diferencias en las características basales de los pacientes incluidos en los estudios de IDeg/lira y GLAR/LIXI (por ejemplo en los valores de HbA1c basal) no permiten concluir si existen ventajas de una combinación frente a otra (22).

CONCLUSIÓN

GLAR/LIXI demostró la superioridad vs. LIXI y vs. GLAR en la reducción de HbA1c tras 30 semanas de tratamiento en pacientes naive a insulina (-0,78% y -0,29 respectivamente). A su vez GLAR/LIXI demostró la superioridad vs. GLAR en pacientes en tratamiento previo con insulina basal con una reducción de -0,52% para esta misma variable. Carecemos por el momento de datos que confirmen el efecto de dicha mejora sobre la morbimortalidad.

Desde el punto de vista de la seguridad, no se encontraron RA inesperados con GLAR/LIXI, en relación a los monocomponentes, presentando un perfil de seguridad comparable a éstos.

GLAR/LIXI no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal grave, y los datos disponibles en pacientes de 75 años o más son limitados.

GLAR/LIXI puede considerarse una alternativa más de tratamiento en pacientes adultos con DM2 en tratamiento con MET ± ADO + GLAR sin adecuado control glucémico, para los que la introducción de LIXI, como agonista GLP-1, sea considerada la opción más adecuada de tratamiento.

Así mismo, se puede considerar el uso en pacientes tratados con MET + GLAR + LIXI, cuyas dosis estén establecidas, con el fin de simplificar el tratamiento.

Se ha de tener en cuenta que se deberán suspender los ADO (excepto metformina) y la insulina 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 Suliqua® (insulina glargina/lixisenatida).

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. 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 de Suliqua®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004243/WC500224673.pdf. (Consultado enero 2017).
11. Ficha Técnica de Lantus®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf. (Consultado Enero 2017).
12. Ficha Técnica de Lyxumia®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf. (Consultado Enero 2017).
13. EPAR de Suliqua®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004243/WC500224675.pdf. (Consultado Enero 2017).
14. Rosenstock J et al. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2016 Nov;39(11):2026-2035.
15. Aroda VR et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2016 Nov;39(11):1972-1980.
16. Bentley-Lewis R, Aguilar D, Riddle MC et al. Rationale, design, and baseline characteristics in Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo. *Am Heart J.* 2015;169(5):631-638.
17. Nainggolan L. Medscape Medical News. No CV Benefit with lixisenatide in ELIXA, but results reassure. Disponible en: http://www.medscape.com/viewarticle/846074#vp_3. (Consultado 25/enero/2017).
18. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia: ORIGIN Trial. *N Engl J Med.* 2012 26;367(4):319-28.
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.
22. EPAR de Xultophy®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002647/WC500177659.pdf (Consultado Mayo 2017).



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

María Lía Nattero

Servicio Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

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 Farmacéuticos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Diabetes, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria 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.