

El fármaco

Liraglutide (Lg) pertenece a una clase de hipoglucemiantes que tiene como mecanismo de acción la estimulación del receptor del péptido similar glucagón 1 (GLP-1), promoviendo la liberación de insulina dependiente de glucosa e inhibiendo la secreción de glucagón. Además retrasa el vaciado gástrico y disminuye el apetito. En animales se ha demostrado que puede preservar e incluso aumentar la masa de células beta pancreáticas.

Lg está indicado para lograr control glucémico cuando no es posible hacerlo usando metformina o sulfonilureas a dosis máximas como monoterapia o combinadas o con biterapia con metformina y tiazolidinedionas.

Los principales efectos adversos son gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal, vómitos, náuseas, constipación) La hipoglucemia se observa cuando se realiza tratamiento asociado con sulfonilureas.

Se administra a través de un inyector tipo lapicera que contiene 18 mg, las dosis varían entre 0,6 a 1,8 mg y se aplica en forma SC.

Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda en tripdatabase.com, base de datos CRD y MEDLINE. Se consultaron las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes.

Resultados

Informe de ETS del National Institute of Clinical Excellence y guía de utilización del fármaco: Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. 2010.

Las fuentes que utilizó el informe son 6 estudios provistos por el fabricante (LEAD-1, LEAD-2, LEAD-4, LEAD-5, LEAD-6 y el estudio 1860) Los estudios tuvieron un seguimiento de 26 semanas, y algunos tuvieron una fase de seguimiento abierta. El punto final a evaluar fue el cambio en la HbA1C y los puntos secundarios incluían el porcentaje de pacientes que alcanzaron HbA1C menor a 7%, porcentaje de pacientes con HbA1C menor a 6,5% y cambio promedio del peso, y la tolerancia a los efectos adversos.

Los grupos de los trabajos fueron:

Ensayos	Grupos de tratamiento				
LEAD-1 (agregado a MTF o SU en todas las ramas)	Lg 0,6 mg	Lg 1,2 mg	Lg 1,8 mg	Placebo	Rosiglitazona
LEAD-2 (agregado a MTF)	Lg 0,6 mg	Lg 1,2 mg	Lg 1,8 mg	Glimepiride	Placebo
LEAD-4					
LEAD-5 (agregado a MTF y SU)	Lg 1,8 mg	Placebo	Insulina Glargina		
LEAD-6 (agregado a MTF y/o SU)	Lg 1,8 mg	Exenatide 10 mcg			
1860 (agregado a MTF)	Lg 1,8 mg	Sitagliptina			

En estos trabajos Lg demostró un mayor descenso estadísticamente significativo de la HbA1C con respecto a sus comparadores y una reducción de peso del orden de los 3,5 kg aprox. al compararlo con insulina glargina (fue usada en una dosis pequeña: 24 U). Demostró buena tolerancia, siendo los síntomas gastrointestinales los más frecuentes. EL informe considera que los estudios son de buena calidad metodológica y que el análisis de los resultados no está sesgado.

Para dictar sus recomendaciones el Comité de Aplicación tuvo en cuenta la valoración de la evidencia por parte de un grupo revisor y del Consorcio Escocés de Medicamentos, consultó también a médicos especialistas y se discutieron las opciones de tratamiento actuales según las guías de NICE para el control glucémico. Consideraron que el tratamiento debiera individualizarse privilegiando el control metabólico con la menor ganancia de peso y de hipoglucemias posibles, también se hizo notar la naturaleza progresiva de la diabetes llevando a que todos los pacientes requerirán insulina finalmente. El informe señala que los trabajos dejan fuera a mucha evidencia actual disponible con exenatide y con tiazolidinedionas. El Comité entiende que los beneficios en

el peso no son uniformes y son significativos con mayores IMC. El Comité también entiende que el objetivo primario de los hipoglucemiantes es el control glucémico y que las variables del peso y el control de la presión arterial son objetivos secundarios que pueden ser tratados con otras alternativas.

A raíz de un metaanálisis realizado por estos revisores con los estudios mencionados se observó que la dosis de 1,8 mg de Lg *no es superior a la de 1,2 mg y, por lo tanto, no justifican su utilización.*

Los trabajos son de poco seguimiento con muchos grupos paralelos y con relativamente pocos pacientes en cada uno de ellos; esto ofrece algunas dificultades de análisis.

El estudio LEAD-5 ofreció un análisis de costo-efectividad comparándolo con insulina glargina, pero no con NPH que es la insulina de primera línea según las guías de NICE. Usando este último comparador la relación costo-efectividad no sería favorable.

El Comité considera que Lg indicado como una tercera droga de tratamiento no es costo-efectivo en relación con glitazonas o sitagliptina. De igual manera piensa con respecto a su indicación como segundo hipoglucemiante. Con respecto a esto, podría decirse que el único beneficio que reporta es su efecto en cuanto al peso.

Por lo expuesto recomiendan a Lg como una opción, agregado a metformina o sulfonilurea, en dosis de 1,2 mg sólo si el paciente es intolerante o tiene contraindicaciones para metformina y sulfonilureas (dependiendo de cuál sea el fármaco que ya está recibiendo) y tiene contraindicaciones o no tolera glitazonas o inhibidores DPP-IV. Agregado como tratamiento triple podría ser usado en pacientes con IMC mayor o igual a 35, con mal control glucémico con tratamiento con metformina y sulfonilureas y se considera agregar una terapéutica de alto costo como insulinas análogas o tiazolidinedionas.

El Comité cree que es razonable suspender el tratamiento con Lg si el paciente no tiene por lo menos, un descenso del 1% en la HbA1c y del 3% del peso corporal dentro de los 6 meses iniciales de tratamiento.

Canadian Agency of Drugs and Technologies in Health (CADTH) Optimal Therapy Report (Vol. 4, Número 3, agosto de 2010) Current Utilization of Second- and Third-Line Therapies in Patients with Type 2 Diabetes:

Lg y exenatide no están aprobados en Canadá (pág. 13)

Standards of Medical Care in 2011 (American Diabetes Association): no se hace recomendación de uso de los agonistas GLP1.

Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy (American Diabetes Association-European Association for the study of Diabetes) Diabetes Care 32:193–203, 2009 :

Incluye entre las terapias menos validadas el uso de exenatide pero no hace mención el documento a liraglutide.

Costo del fármaco

Victoza^R jeringa de 6 mg/ml x 2 x 3 ml \$904,68

Conclusiones y recomendaciones

La evidencia señala que liraglutide es eficaz en disminuir la HbA1C y tiene un perfil favorable con respecto a la disminución relativa de peso en comparación con otros hipoglucemiantes. Presenta un perfil de seguridad aceptable con reacciones adversas gastrointestinales principalmente.

Sin embargo dado que no hay claras ventajas de liarglutide con respecto a otros hipoglucemiantes su papel se encuentra relegado a un segundo o tercer lugar de progresión en el tratamiento cuando no se pueden usar metformina o sulfonilureas o glitazonas o inhibidores DPP IV.

En estas circunstancias su papel comparado con insulina tampoco resulta claro ya que también es inyectable, presenta un techo de dosis (para NICE de 1,2 mg) y, seguramente como otros hipoglucemiantes, resultará insuficiente y no evitará la necesidad de insulina con el paso del tiempo.

No se recomienda su cobertura debido a que es un hipoglucemiante más entre otros, con la desventaja que es de administración SC, que no previene el deterioro de la función de la célula beta y que es incierto que su efecto sobre el peso pueda ser relevante en el largo plazo, sobre todo teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes requerirán insulina aunque sean obesos.

Bibliografía

- Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. 2010. NICE
- Canadian Agency of Drugs and Technologies in Healt (CADTH) Optimal Therapy Report (Vol. 4, Número 3, agosto de 2010) Current Utilization of Second- and Third-Line Therapies in Patients with Type 2 Diabetes.
- Standards of Medical Care in 2011 (American Diabetes Association
- Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy (American Diabetes Association-European Association for the study of Diabetes) Diabetes Care 32:193–203, 2009