

INFORME FARMACOTERAPÉUTICO 1/2017

PARA LA ADECUACIÓN TERAPÉUTICA DE AGONISTAS GLP-1

Toledo, 23 de marzo de 2017

1. Introducción

Los análogos / agonistas de la GLP1 son un grupo de fármacos de naturaleza proteica y de administración subcutánea (una o dos veces al día, existiendo preparados semanales).

Su mecanismo de acción se basa en la activación de los receptores de la GLP-1, que puede dividirse en dos grupos:

- El grupo basado en la estructura de la exendina-4, que es el péptido aislado de la saliva del lagarto llamado “monstruo de Gila” y a él pertenece la **exenatida** y la **lixisenatida**. Presenta una homología con la GLP-1 humana del 53%. Es resistente a la inactivación por la DPP-4 y su vida media es de 1,5 a 2 horas.
- El grupo que reúne a los derivados de la molécula de GLP-1 nativa, los llamados análogos de GLP-1 y son proteínas que pueden unirse o asociarse a la albúmina como la **liraglutida**, la **albiglutida** y la **dulaglutida**, lo que prolonga su acción biológica. Ello permite que pueda ser administrada una única vez al día. Muestra una similitud del 97% en la secuencia de aminoácidos de la GLP-1 humana. La incorporación de la cadena acilada permite una unión no covalente con la albúmina, que retrasa la inactivación por la DPP-4.

Producen los siguientes efectos:

- Incremento de la secreción de insulina de las células beta del páncreas, de forma glucosa-dependiente. A medida que la concentración de glucosa sanguínea disminuye, la secreción de insulina se normaliza.
- Supresión de la secreción de glucagón, el cual está anormalmente elevado en la diabetes tipo 2, sin afectar la respuesta normal de glucagón ni de otras hormonas a la hipoglucemia.

Las presentaciones comercializadas, su posología y coste se muestran en la siguiente tabla:

Principio activo	Presentaciones	Dosis inicial	Dosis mantenimiento	Coste anual
Exenatida¹	1 pluma precargada que libera 60 dosis de 5/10 mcg	5 mcg / 12h	5-10 mcg / 12 h	1.368-1.624 €
Exenatida semanal²	4 kits de dosis única (1 vial 2mg de polvo para suspensión + 1 jeringa precargada de disolvente)	2 mg /semana	2 mg / semana	1.867 €
Lixisenatida³	1 pluma precargada de solución que libera 14 dosis de 10/20mcg	10 mcg/día	20 mcg / día	1.624 €
Liraglutida⁴	2 plumas precargadas de 3ml con 6 mg/ml	0,6 mg / día	1,2 -1,8 mg / día	1.681-2.521 €
Albiglutida⁵	4 plumas precargadas de 0,5ml con una dosis única de 30mg / 50mg	30 mg /semana	30-50 mg / semana	1.681 €
Dulaglutida⁶	4 plumas precargadas de 0,5ml con una dosis única de 0,75mg / 1,5mg	0,75-1,5 mg / semana	1,5 mg / semana	1.968 €

Tabla 1.- Presentaciones, posología y costes de los principios activos comercializados del grupo de agonistas de la GLP-1 (Fuente: Fichas técnicas y nomenclátor de facturación enero2017⁷).

2. CRITERIOS DE INDICACIÓN

Conforme a lo contenido en su ficha técnica, resoluciones de financiación por el SNS y a lo recogido en los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), cuyo carácter es vinculante para el Sistema Nacional de Salud⁸:

- **No se consideran una opción en monoterapia:** la liraglutida, la albiglutida y la dulaglutida tienen autorizada dicha indicación en ficha técnica pero su uso no está financiado por el SNS (ver **Tabla 2**).

Fármaco	Uso en monoterapia (Ficha técnica)	Financiado en monoterapia	Consideración IPT
Exenatida	NO	NO	No se ha elaborado IPT.
Lisixenatida			
Liraglutida	<p>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.</p>		Dulaglutida no supone una alternativa en monoterapia.
Dulaglutida ⁹			<p>La eficacia de Albiglutida en monoterapia es más limitada frente a otras alternativas y por lo tanto no tendría cabida en esta situación.</p>
Albiglutida ¹⁰			

Tabla 2.- Condiciones de uso en monoterapia, financiación por el SNS y consideración en el IPT.

- **Se consideran una opción en combinación**, cuando no existe control con dieta, ejercicio, y otros antidiabéticos (priorizándose metformina y sulfonilureas dada la evidencia de su efecto sobre morbi-mortalidad) y se establezca como objetivo terapéutico una reducción de peso (pacientes con IMC >30 kg/m²), a excepción de la albiglutida, que muestra un efecto neutro sobre el peso (ver **Tabla 3**).

Fármaco	Indicación autorizada (Ficha técnica ¹⁻⁶)	Financiado	Consideración IPT ^{9,10}
EXENATIDA	En combinación con metformina, sulfonilureas o tiazolidindionas , o como coadyuvante de insulina basal con o sin metformina y/o pioglitazona, en adultos que no hayan alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de esos tratamientos.	Restringida para aquellos pacientes con IMC > 30 Kg/m²	No se ha elaborado IPT.
LISIXENATIDA			
LIRAGLUTIDA			
DULAGLUTIDA	En combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales y/o insulina basal cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logran un control glucémico adecuado (ver secciones 4.4 y 5.1 para consultar datos disponibles sobre las diferentes combinaciones).		La elección entre Dulaglutida y otros GLP-1 se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia
ALBIGLUTIDA		Cuando se elija un agonista GLP-1 como alternativa antidiabética y no se requiera una disminución de peso .	Con respecto a los demás GLP-1, albiglutida parece presentar menor eficacia en terapia combinada y un efecto neutro sobre el peso .

Tabla 3.-Condiciones de uso en combinación, financiación por el SNS y consideración en el IPT.

- El **uso concomitante de agonistas de GLP-1 e iDPP4 (gliptinas)** así como **agonistas de GLP-1 e iSGLT2** (canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina) son combinaciones no contempladas en ficha técnica ni IPT.

3. SEGURIDAD

- Como efectos adversos asociados a su mecanismo de acción, son frecuentes los **gastrointestinales** (náuseas y vómitos), debido al retraso en el vaciamiento gástrico y aunque transitorios, son la principal causa de abandono del tratamiento. No se recomiendan en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave.
- Durante el desarrollo clínico se han comunicado casos de pancreatitis aunque los efectos sobre las **células pancreáticas** a largo plazo se desconocen, se ha incluido como un riesgo potencial de clase en los planes de gestión de riesgos.
- El **cáncer de tiroides** se ha considerado como un riesgo potencial en el plan de gestión de riesgos. Aunque no se ha podido establecer una relación causal, se han detectado casos en el desarrollo clínico y en roedores.
- En combinación con otros hipoglucemiantes (SU o insulina) pueden incrementar el riesgo de **hipoglucemias**, requiriéndose seguimiento de los inicios y en su caso, ajuste de dosis de insulinas y SU.
- No existe experiencia en pacientes con **Insuficiencia Cardíaca Crónica**.
- No se recomienda su uso en el **embarazo** o **lactancia**.

4. CONCLUSIONES

Los agonistas de la GLP-1 son medicamentos de alto coste y alta prevalencia (MACAP). En el SESCAM se consideran **fármacos sujetos a seguimiento de su adecuación terapéutica**, por lo que **se deben valorar medidas específicas destinadas a su utilización en los términos establecidos en el presente IFT.**

De acuerdo con la bibliografía consultada y referenciada:

1. Los agonistas de la GLP-1 **no se consideran una opción en monoterapia**. Solo la liraglutida, la albiglutida y la dulaglutida tienen autorizada dicha indicación en ficha técnica pero sin estar financiada por el Sistema Nacional de Salud.
2. Los agonistas de la GLP-1 **se consideran una opción terapéutica en combinación**, cuando no existe control con otros antidiabéticos (priorizando metformina y sulfonilureas), dieta y ejercicio, y se establezca como objetivo terapéutico una reducción de peso (pacientes con IMC $>30 \text{ kg/m}^2$), salvo albiglutida que tiene efecto neutro sobre el peso.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Byetta®. DCI: exenatide. EMEA/H/C/000698. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000698/human_med_000682.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Consultado enero 2017.
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Bydureon®. DCI: exenatide. EMEA/H/C/002020. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002020/human_med_001457.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 . Consultado enero 2017.
3. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Lyxumia®. DCI: lixisenatide. EMEA/H/C/002445. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002445/human_med_001615.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 . Consultado enero 2017.
4. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Victoza®. DCI: liraglutide. EMEA/H/C/001026. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001026/human_med_001137.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 . Consultado enero 2017.
5. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Eperzan®. DCI: albiglutide. EMEA/H/C/002735. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002735/human_med_001735.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 . Consultado enero 2017.
6. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Trulicity®. DCI: dulaglutide. EMEA/H/C/002825. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002825/human_med_001821.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 . Consultado enero 2017.
7. Nomenclátor de Facturación .Disponible en:
<http://www.msssi.gob.es/profesionales/nomenclator.do> .Consultado en enero de 2017.
8. Disposición adicional tercera. Posicionamiento de medicamentos. Ley 10/2013, de 24 de julio, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico español las Directivas 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, sobre farmacovigilancia, y 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, sobre prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, y se modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Disponible en :
<http://www.boe.es/boe/dias/2013/07/25/pdfs/BOE-A-2013-8083.pdf>. Consultado en enero de 2017.

- 9.** IPT-DULAGLUTIDA/V1/03032016; Informe de Posicionamiento Terapéutico de dulaglutida (Trulicity®). Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dulaglutida-trulicity.pdf>. Consultado en enero de 2017.
- 10.** IPT-ALBIGLUTIDA/V2/10032016; Informe de Posicionamiento Terapéutico de albiglutida (Eperzan®). Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-albiglutida-eperzan.pdf>. Consultado enero 2017.
- 11.** Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Invokana®. DCI: canagliflozina. EMEA/H/C/002649; Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002649/human_med_001707.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Consultado enero 2017.
- 12.** Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Forxiga®. DCI: dapagliflozin. EMEA/H/C/002322; Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002322/human_med_001546.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Consultado enero 2017.
- 13.** Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Jardiance®. DCI: empagliflozin. EMEA/H/C/002677; Disponible en
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002677/human_med_001764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Consultado enero 2017.
- 14.** IPT-CANAGLIFLOZINA/V2/10032016; Informe de Posicionamiento Terapéutico de canagliflozina (Invokana®). Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-canagliflozina-invokana.pdf>. Consultado enero 2017.
- 15.** IPT-DAPAGLIFLOZINA_MET/V2/10032016; Informe de Posicionamiento Terapéutico de dapagliflozina (Xigduo®). Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dapagliflozina-metformina-xigduo.pdf>. Consultado enero 2017.
- 16.** IPT-EMPAGLIFLOZINA/V2/10032016 Informe de Posicionamiento Terapéutico de empagliflozina (Jardiance®). Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-empagliflozina-jardiance.pdf>. Consultado enero 2017.