

LIXISENATIDA

Paredero Domínguez JM. Farmacéutico de Atención Primaria de la GAI de Guadalajara
Núñez Martín, JM. Área de Farmacia. Servicios Centrales del SESCAM

La lixisenatida es un nuevo medicamento análogo del GLP-1, indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II, que no ha demostrado ofrecer ventajas sobre la exenatida ni sobre la liraglutida.

INDICACIONES

La lixisenatida (LIX) está indicada en el tratamiento de DM2 en adultos para alcanzar el control glucémico, en combinación de medicamentos hipoglucemiantes y/o insulina basal cuando éstos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado¹.

En el ámbito del Sistema Nacional de Salud está sometido a visado de inspección, quedando reservado a paciente con IMC > 30.

POSOLOGÍA

LIX se inyecta una vez al día una hora antes del desayuno o la cena. Si se olvida una dosis, se deberá inyectar dentro de la hora anterior a la siguiente comida. Se administra por vía subcutánea mediante inyección en la pared abdominal, en la zona superior del brazo o en el muslo. La dosis inicial es de 10 mcg/día durante los primeros 14 días que posteriormente, se aumenta hasta 20 mcg/día.

Si el paciente ya está tomando una sulfonilurea o insulina basal, puede considerarse la disminución de sus dosis para reducir el riesgo de hipoglucemia. Este riesgo no existe cuando LIX se añade a metformina¹.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

LIX actúa uniéndose a los receptores fisiológicos del GLP-1, sobre los que muestra una afinidad cuatro veces superior al propio GLP-1. Su efecto incrementa la secreción de insulina, de una forma dependiente de la glucemia, suprimiendo la secreción de glucagón. Adicionalmente, LIX tiende a enlentecer el vaciamiento gástrico y, con ello, la velocidad con la que aumenta la glucemia tras las comidas^{1,2}.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia clínica de LIX ha sido evaluada a través de numerosos ensayos clínicos del programa GetGoal. Para su autorización por la EMA² se utilizaron 7 ensayos principales, con 3.785 participantes. Uno frente a placebo³ (12 semanas de duración), en otros cinco, comparando el resultado de la adición de LIX a otros fármacos hipoglucemiantes (metformina, sulfonilureas e insulina)^{4,5,6,7,8} frente a placebo, de 24 semanas de duración con extensión a 76 semanas. Todos ellos fueron aleatorizados, en grupos paralelos y doble ciego salvo otro estudio llevado a cabo con exenatida⁹, que además fue el único que utilizó otro fármaco del mismo grupo como comparador directo. Los ensayos se han llevado a cabo por todo el mundo, con importante participación de pacientes asiáticos en varios de ellos (ver tabla).

Los pacientes incluidos partían de al menos un año de evolución, con cifras de HbA1c entre 7 y 10%, no controlados con tratamiento previo. La variable principal midió el cambio de HbA1c, en 24 semanas de tratamiento. Como variables secundarias se incluyeron, entre otras, la variación del peso de los pacientes, el porcentaje de ellos que alcanzaron una HbA1c < 7%, cambios en la glucemia e insulina basal en ayunas y cambios en la glucosa postprandial a las dos horas. Todas ellas son variables subrogadas que no están destinadas a medir resultados sobre los pacientes.

En términos absolutos, cuando LIX se comparó frente a placebo obtuvo una reducción media de HbA1c entre -0,36% y -0,88%.

La disminución de peso observada, en términos absolutos tuvo una media de -0,39 kg a -1,28 kg.

En el estudio de no inferioridad con exenatida, la diferencia de reducción de HbA1c fue menor con LIX: -0,79% vs -0,96% con exenatida; siendo la diferencia media entre ambas de 0,17% (IC95% 0,033 a 0,297) a favor de exenatida. La reducción de peso también fue mayor con exenatida: -3,98 kg frente a -2,96 kg con LIX; la diferencia media a favor de exenatida fue de -1,02 kg (IC95% -0,456 kg a -1,581 kg). Para la EMA la no inferioridad frente a exenatida no está suficientemente demostrada.

En las extensiones hasta 76 semanas de los estudios no se encontraron cambios adicionales significativos si bien, en los estudios que añadieron LIX o placebo a metformina, resultó llamativo que el grupo de placebo obtuviera descensos significativos de HbA1c que fueron desde -0,30% hasta -0,64%.

ENSAYO	TERAPIA BASE	LIX reducción HbA1c (IC95%)	TIEMPO (sem)	% Asiáticos
GetGoal-Mono (3)	Placebo	-0,66% (-0,903% a -0,423%)	12	22%
GetGoal-M(4)	Metformina	-0,48% (-0,65% a -0,312%)	24-76	N/D
GetGoal-F1(5)	Metformina	-0,49% (-0,583% a -0,232%)	24-76	N/D
GetGoal-S(6)	Sulfonilureas	-0,74% (-0,86% a -0,621%)	24-76	100%
GetGoal-L(7)	Insulina/Metform.	-0,36% (-0,55% a -0,174%)	24-76	16,80%
GetGoal-L-Asia(8)	Insulina/Sulfon.	-0,88% (-1,116% a -0,650%)	24	44,70%
GetGoal-X(9)	Exenatida	0,17% (0,033% a 0,297%)	24-76	N/D
GetGoal-P(10)	Pioglitazona	-0,56% (-0,731% a -0,386%)	24-76	N/D

Otros ensayos han comparado la eficacia de LIX frente a placebo como terapia añadida a pioglitazona¹⁰ con o sin metformina, a metformina con o sin sulfonilureas o insulina glargina + metformina con o sin tiazolidindionas¹¹. Añadida a pioglitazona, la diferencia media de reducción de la HbA1c con LIX frente a placebo fue de -0,56% (IC95%: -0,731%, -0,386%).

Está en marcha el estudio ELIXA¹² diseñado para demostrar que LIX puede reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular (variable combinada cardiovascular de muerte, infarto de miocardio no mortal (IM), ictus no mortal, hospitalización por angina inestable) en comparación con placebo en pacientes diabéticos tipo 2 que recientemente experimentaron un evento de síndrome coronario agudo. Se prevén sus resultados a finales de 2014.

SEGURIDAD

Los efectos adversos más frecuentes (observados en más de 1 paciente de cada 10) son: náuseas, vómitos, diarrea y dolor de cabeza, los cuales fueron en su mayoría, leves y normalmente se resolvieron con el tiempo. Cuando se usa junto con una sulfonilurea o a una insulina basal, el efecto adverso más frecuente es la hipoglucemia.

El desarrollo de anticuerpos anti-LIX puede estar detrás del aumento de reacciones alérgicas en el lugar de la inyección y será objeto de estudio postautorización, tal como se describe en el plan de gestión de riesgos aportado por el titular². También son objeto de seguimiento el leve aumento de riesgo cardiovascular detectado frente a placebo, junto con otros efectos investigados en los análogos del GLP-1: pancreatitis aguda y cáncer de tiroides.

La LIX está incluida en la lista de medicamentos sometidos a un seguimiento adicional en materia de seguridad incluyendo un triángulo negro en su prospecto y en la información destinada a los profesionales sanitarios.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La eficacia clínica de LIX, tanto en monoterapia como combinada, con otros antidiabéticos, es modesta, produciendo reducciones significativas de los niveles de HbA1c. También son muy discretos los resultados obtenidos con respecto a la reducción de peso en pacientes, produciendo descensos medios de 1 kg en tratamientos de 6 meses (en relación al placebo), significativamente menores que los de otros análogos de GLP-1. No hay datos que

permitan recomendar su uso en pacientes mayores de 75 años.

Con la información disponible, el paciente que se puede beneficiar de LIX sería aquel que tiene un IMC > 30 kg/m², que no consigue alcanzar los objetivos de HbA1c marcados en función de su situación clínica, con metformina y/o sulfonilureas o pioglitazona. No se recomienda su adición en pacientes con inhibidores de la DPP4 dado su incertidumbre en seguridad a largo plazo y elevado coste. En este sentido el NICE recomienda continuar con el tratamiento con análogos del GLP-1 solo si hay reducción de al menos 1% en HbA1c¹³. Al igual que el resto de análogos del GLP-1, deberían reservarse como tercera línea de tratamiento, en pacientes previamente tratados con dos hipoglucemiantes orales, con IMC > 30 kg/m².

CONCLUSIONES

1. Lixisenatida ha demostrado reducir la HbA1c frente a placebo pero de manera discreta frente a comparadores activos.
2. La reducción de peso observada con LIX es discreta, sin superar 1 kg de peso a las 24 semanas.
3. Su no inferioridad frente a exenatida no está suficientemente demostrada y no existe información frente a liraglutida.

Presentaciones: Lyxumia® 10 mcg, 1 pluma precargada (62,29 €); Lyxumia® 20 mcg, 2 plumas precargadas (124,57 €).

Grupo terapéutico: A10BX. Otros antidiabéticos orales excluida insulina.

Condiciones de dispensación: Receta médica. Visado de inspección. Aportación reducida.

COSTE TRATAMIENTO/AÑO COMPARATIVO

Lixisenatida 20 mcg/24 h.	1.623,86 €
Sitagliptina 100 mg/24 h.	680,72 €
Linagliptina 5 mg/24 h.	729,27 €
Saxagliptina 5 mg/24 h.	729,27 €
Vildagliptina 100/24 h.	729,27 €
Exenalida 10 mcg/12 h.	1.623,88 €
Liraglutida 1,2 mg/24 h.	1.680,25 €

Fuente: Nomenclátor de Facturación marzo 2014.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Lyxumia®. Laboratorio Sanofi. Autorizada 1 de febrero de 2013.
2. Agencia Europea del Medicamento. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Lyxumia®. Scientific Discussion. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002445/human_med_001615.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. [Consultado febrero de 2014].
3. Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccach D, et al. Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1225-31.
4. Ahren B, Dimas AL, Miossec P. Efficacy and safety of lixisenatide QD morning and evening injections vs placebo in T2DM inadequately controlled on metformin (GetGoal-M) [abstract no. O-0591]. In: 21st World Diabetes Congress, Dubai; 4-8 Dec 2011.
5. Bolli G, Munteanu M, Dotsenko S, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once-daily versus placebo in patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled on metformin (GetGoal-F1) [abstract no. 784]. *Diabetologia*. 2011;54(Suppl. 1):S316-7.
6. Ratner RE, Hanefeld M, Shamanna P, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once-daily versus placebo in patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled on sulfonylurea ± metformin (GetGoal-S) [abstract no. 785]. *Diabetologia*. 2011; 54(Suppl. 1):S317.
7. Riddle M, Home P, Marre M, et al. Efficacy and safety of oncedaily lixisenatide in type 2 diabetes insufficiently controlled with basal insulin ± metformin: GetGoal-L study [abstract no. 983-P]. *Diabetes*. 2012;61(Suppl. 1):A251
8. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(10):910-7.
9. Rosenstock J, Raccach D, Kora'nyi L, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once-daily versus exenatide twice-daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin (GetGoal-X) [abstract no. 786]. *Diabetologia*. 2011;54(Suppl. 1):S317-8.
10. Pinget M, Goldenberg R, Niemoeller E, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P) [abstract no. 810]. *Diabetologia*. 2012;55(Suppl. 1):S334
11. Rosenstock J, Forst T, Aronson R, et al. Once-daily lixisenatide added on to consistently titrated insulin glargine plus oral agents in type 2 diabetes: the GetGoal-Duo 1 study [abstract no. 807]. *Diabetologia*. 2012;55(Suppl. 1):S333
12. EFC11319: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study to evaluate cardiovascular outcomes during treatment with lixisenatide in type 2 diabetic patients after an Acute Coronary Syndrome event.
13. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008. Disponible en <http://www.nice.org.uk/CG66> (visitado en febrero de 2014).

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Flor García A, Lara García-Escribano S, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM.

Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 E-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: TO-602-2012