



## INFORME DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE NAVARRA

Principio activo	LIXISENATIDA
Nombre comercial y presentaciones	▲ LYXUMIA® (Sanofi-Aventis) 10 µg, solución inyectable, 14 dosis (62,29 €) 20 µg, solución inyectable, 28 dosis (124,57 €)
Excipientes de declaración obligatoria	Metacresol
Condiciones especiales de conservación	Conservar entre 2 y 8°C
Grupo terapéutico	A10BX (Otros fármacos hipoglucemiantes, excluyendo insulinas)
Condiciones de dispensación	Receta médica. Requiere Visado de Inspección
Procedimiento de autorización	Procedimiento centralizado
Fecha de comercialización	Agosto 2013
Fecha de evaluación	Noviembre 2013

### INDICACIONES<sup>1</sup>

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en adultos para alcanzar el control glucémico, en combinación con medicamentos hipoglucemiantes y/o insulina basal cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.

**Medicamento sujeto a condiciones restringidas de prescripción y que requiere visado previo de la Inspección para su financiación por el Sistema Nacional de Salud:** uso restringido a pacientes adultos con DM2 y sobrepeso e índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m<sup>2</sup> para alcanzar el control glucémico, en combinación con medicamentos hipoglucemiantes y/o insulina basal cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado. Prescripción inicial por especialista en endocrinología o médico general.

### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1,2</sup>

Lixisenatida es el tercer fármaco del grupo de los “incretín miméticos” comercializado en España para el tratamiento de la DM2.

Se trata de un análogo del GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1), que al igual que exenatida y liraglutida, se une a los receptores GLP-1 de las células beta del páncreas, estimulando la secreción de insulina cuando aumenta el nivel de glucosa en sangre, pero no en la normoglucemia, lo cual reduce el riesgo de hipoglucemia. Además, suprime la secreción de glucagón y enlentece el vaciado gástrico, reduciendo el ritmo de incorporación al sistema circulatorio de la glucosa aportada por los alimentos.

## FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>

Tras la administración subcutánea de lixisenatida, el pico de concentración plasmática se alcanza en 1 a 3,5 h. No existen diferencias clínicamente relevantes en la tasa de absorción cuando se administra en el abdomen, el muslo o el brazo.

El nivel de unión a proteínas plasmáticas es del 55%. Lixisenatida se elimina por filtración glomerular, seguido de reabsorción tubular y posterior degradación metabólica, con una vida media de eliminación de, aproximadamente, 3 h.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

**Dosis inicial:** 10 µg, una vez al día, durante 14 días.

**Dosis de mantenimiento:** a partir del día 15, una dosis fija de 20 µg, una vez al día.

Lixisenatida se administra exclusivamente por vía subcutánea, una vez al día, dentro de la hora anterior a la primera comida del día o a la cena. Si se olvida una dosis, se deberá inyectar dentro de la hora anterior a la siguiente comida.

Debe inyectarse en el muslo, el abdomen o en la parte superior del brazo.

No está autorizado el uso de la lixisenatida en monoterapia. Si se añade a un tratamiento ya establecido con metformina, no deberá modificarse la dosis de ésta. Si se añade a un tratamiento con sulfonilurea o con insulina basal, puede considerarse disminuir la dosis de éstos para reducir el riesgo de hipoglucemia. La lixisenatida no requiere un control específico de la glucosa en sangre; sin embargo, cuando se administra en combinación con una sulfonilurea o con una insulina basal, sí puede ser necesaria esta monitorización para ajustar las dosis de la sulfonilurea o de la insulina basal.

La lixisenatida no se debe administrar con la combinación de una insulina basal y una sulfonilurea debido al incremento del riesgo de hipoglucemia.

La lixisenatida requiere conservación entre 2 y 8°C antes de su uso. Después del primer uso, se puede conservar por debajo de 30°C con una validez máxima de 14 días.

## EFICACIA CLÍNICA<sup>2-9</sup>

La investigación clínica sobre lixisenatida se ha desarrollado mediante el programa GetGoal<sup>2</sup>, que comprende siete ensayos clínicos principales (GetGoal-Mono<sup>3</sup>, GetGoal-M<sup>4</sup>, GetGoal-F<sup>12</sup>, GetGoal-S<sup>2</sup>, GetGoal-L<sup>5</sup>, GetGoal-L-Asia<sup>6</sup>, GetGoal-X<sup>7</sup>) fase III, aleatorizados, con diseño de grupos paralelos, seis de ellos doble ciego controlados con placebo y uno de diseño abierto comparativo con exenatida (GetGoal-X<sup>7</sup>). No todos estos estudios se han publicado, de manera que la información referente a los no publicados se extrae del informe EPAR<sup>2</sup>.

Se han publicado otros dos estudios adicionales comparativos con placebo como terapia añadida en pacientes inadecuadamente controlados con pioglitazona +/- metformina (GetGoal-P<sup>8</sup>) o con metformina (+/-glitazona) + insulina glargina (GetGoal-DUO1<sup>9</sup>). En el informe EPAR se recoge además un estudio adicional no publicado comparativo con sitagliptina en pacientes obesos, ≤ 50 años, inadecuadamente controlados con metformina<sup>2</sup>.

**Ninguno de los estudios realizados incluye criterios de morbimortalidad como variable de medida de la eficacia.** Actualmente, está en marcha el estudio **ELIXA** para evaluar si lixisenatida disminuye la morbimortalidad cardiovascular respecto a placebo en pacientes con DM2 con síndrome coronario agudo reciente (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01147250>) que está previsto que finalice en enero 2015.

**No hay estudios comparativos de lixisenatida frente a los hipoglucemiantes de elección en pacientes con diabetes tipo 2 (metformina +/- sulfonilurea +/- insulina).**

Los siete estudios principales incluyen 3.825 pacientes adultos, con diagnóstico de DM2 de al menos 1 año de evolución, y no controlada (HbA1c entre 7% y 10%), con una mediana de edad entre 54 y 59 años. La mediana de IMC de los pacientes de todos los estudios, excluyendo GetGoal-L Asia, fue entre 28,94 y 32,62 kg/m<sup>2</sup>.

La **variable principal** es la reducción de los niveles plasmáticos de HbA1c (variable subrogada) desde el inicio del tratamiento hasta la semana 24 (semana 12 en el ensayo de monoterapia -GetGoal-Mono<sup>3</sup>) en un análisis por ITTm (intención de tratar modificada). En algunos ensayos se realizó una extensión del seguimiento hasta la semana 76.

Como variables secundarias de eficacia se incluyen, entre otras, la variación en el peso corporal, el porcentaje de pacientes que alcanzan HbA1c < 7%, y distintos parámetros de medida de la glucosa plasmática (glucosa postprandial a las 2 horas, glucosa en ayunas...).

**Lixisenatida en monoterapia, frente a placebo** En el ensayo GetGoal-Mono<sup>3</sup>, de 12 semanas de duración, lixisenatida se mostró más eficaz que placebo (ambos en monoterapia) en la reducción de los niveles plasmáticos de HbA1c (p<0,0001). Como variables secundarias, se observó un mayor porcentaje de pacientes que consiguieron niveles de HbA1C < 7% con lixisenatida. No obstante, los resultados de este estudio no son relevantes para establecer el lugar en terapéutica de lixisenatida, al no estar autorizado su uso en monoterapia.

**Lixisenatida como terapia añadida a otros hipoglucemiantes (doble o triple terapia) y frente placebo**

- **añadida a metformina:** dos ensayos principales: GetGoal-M<sup>4</sup> y GetGoal-F<sup>12</sup> (publicado como póster).
- **añadida a sulfonilurea +/- metformina:** ensayo principal: GetGoal-S<sup>2</sup> (publicado como póster)
- **añadida a pioglitazona +/- metformina:** GetGoal-P<sup>8</sup>. Ensayo adicional.
- **añadida a insulina +/- metformina:** ensayo principal: GetGoal-L<sup>5</sup>.
- **añadida a insulina +/- sulfonilurea:** ensayo principal: GetGoal-L Asia<sup>6</sup>. Se realizó en población asiática y sus resultados no son extrapolables a la población caucásica, principalmente por las diferencias de respuesta a estos fármacos entre ambas poblaciones<sup>2,6,10</sup>.
- **añadida a metformina (+/- glitazona) + insulina glargina:** ensayo adicional: GetGoal-DUO1<sup>9</sup>.

Lixisenatida se mostró más eficaz que placebo en todos los estudios en la variable principal de reducción de los niveles plasmáticos de HbA1c, alcanzando reducciones absolutas entre -0,71% y -0,92% (diferencia frente a placebo: entre -0,32% y -0,74%) (ver tabla 1).

En cuanto a las variables secundarias, la media de peso corporal desde el inicio a la semana 24 se redujo con lixisenatida en todos los estudios excepto en GetGoal DUO-1<sup>9</sup>, en el que hubo un ligero incremento. La diferencia media de peso en todos los estudios comparado con placebo fue de aproximadamente 1 kg<sup>2</sup>.

Igualmente, el porcentaje de pacientes que alcanzaron valores de HbA1c < 7% en la semana 24 fue significativamente mayor con lixisenatida, con valores en el rango de 28-56% frente a 5,2-39% con placebo<sup>11</sup>.

**Lixisenatida como terapia añadida a metformina y frente a exenatida**

Esta combinación se estudió en el GetGoal-X<sup>7</sup>, ensayo principal, abierto, de no inferioridad, con un margen de no inferioridad preespecificado de 0,4% (según las recomendaciones de la EMA en el momento en el que se diseñó el estudio). Se aleatorizaron 639 pacientes inadecuadamente controlados con metformina a recibir tratamiento con lixisenatida 20 µg una vez al día o con exenatida 10 µg dos veces al día durante 24 semanas.

La reducción media de la HbA1c en la semana 24 (variable principal) fue -0,79% para lixisenatida frente a -0,96% para exenatida, siendo la diferencia entre los grupos de 0,17% (IC95%: 0,033 a 0,297), en el análisis por ITTm (ver tabla 1).

Según los autores, lixisenatida consigue demostrar la no-inferioridad respecto a exenatida en términos de reducción de HbA1c. Sin embargo, aplicando el límite de no-inferioridad de 0,3% actualmente recomendado por la EMA, el efecto de lixisenatida podría ser inferior al de exenatida ya que el límite superior del IC95% en la población que completó el estudio es 0,315%. Por ello, la EMA concluye que la

no-inferioridad de lixisenatida respecto a exenatida no ha sido claramente demostrada, aunque afirma que la reducción de la HbA<sub>1c</sub> obtenida con lixisenatida (-0,79%) tiene relevancia clínica<sup>2</sup>.

Hay que destacar que este criterio contrasta con el considerado por organismos como NICE, que establece una reducción mínima de un 1% en la HbA<sub>1c</sub> a los 6 meses (además de una pérdida de peso de un 3%) como criterio para aconsejar la continuación del tratamiento con GLP-1 en terapia doble o triple<sup>10</sup>. Además, no hay que olvidar que se trata de un ensayo abierto, lo que compromete la validez interna del ensayo.

El porcentaje de pacientes que alcanzaron valores de HbA<sub>1c</sub> <7% en la semana 24 fue similar en los grupos de lixisenatida y exenatida (49% y 50%, respectivamente).

La reducción media de peso corporal desde el inicio del tratamiento hasta la semana 24 fue significativamente menor con lixisenatida que con exenatida: -2,96kg vs. -3,98kg; diferencia entre tratamientos de 1,02 kg (IC95%: 0,46 a 1,58), pero de relevancia clínica en ambos grupos, según la EMA<sup>2</sup>.

### Lixisenatida como terapia añadida a metformina y frente a sitagliptina

En un estudio de apoyo no publicado<sup>2</sup>, doble ciego, con comparador activo, se aleatorizaron 319 pacientes obesos de ≤ 50 años inadecuadamente controlados con metformina a recibir tratamiento con lixisenatida o sitagliptina (en el informe EPAR no se especifican dosis) durante 24 semanas. En este ensayo la variable principal fue una combinada del porcentaje de pacientes con HbA<sub>1c</sub> < 7% y con una pérdida de peso ≥ 5% respecto al valor basal en la semana 24. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos.

**Tabla 1. Resultados de la reducción de HbA<sub>1c</sub> en la semana 24 de los ensayos clínicos de lixisenatida.**

La lixisenatida como terapia añadida a otros hipoglucemiantes (doble o triple terapia) y frente a placebo						
Estudio	Terapia de base	Lixisenatida		Placebo		Diferencia entre tratamientos (%) (IC95%)
		N	Reducción media (%)	N	Reducción media (%)	
GetGoal-M4	Metformina	255a	-0,87a	170	-0,38	-0,48 (-0,66 a -0,31)
		255b	-0,75b			-0,37 (-0,54 a -0,19)
GetGoal-F12	Metformina	160c	-0,83c	159	-0,42	-0,41 (-0,58 a -0,23)
		160d	-0,92d			-0,49 (-0,67 a -0,32)
GetGoal-S2 (*)	Sulfonilurea+/- metformina	570	-0,85	286	-0,10	-0,74 (-0,87 a -0,62)
GetGoal-P8	Pioglitazona+/- metformina	320	-0,90	159	-0,34	-0,56 (-0,73 a -0,39)
GetGoal-L5 (*)	Insulina +/- metformina	327	-0,74	166	-0,38	-0,36 (-0,55 a -0,17)
GetGoal-DUO19	Metformina +/-glitazona + insulina glargina	223	-0,71	223	-0,40	-0,32 (-0,46 a -0,17)
Lixisenatida como terapia añadida a metformina y frente a exenatida						
Estudio	Terapia de base	Lixisenatida		Exenatida		Diferencia entre tratamientos (%) (IC95%)
		N	Reducción media (%)	N	Reducción media (%)	
GetGoal-X7	Metformina	315	-0,79	315	-0,96	0,17 (0,033 a 0,297)

**N:** se considera la población de análisis ITT modificada; **a:** lixisenatida por la mañana; **b:** lixisenatida por la tarde; **c:** titulación en dos pasos; **d:** titulación en un paso. **NOTA:** se han excluido los ensayos realizados con 100% de población asiática. **(\*):** ensayo GetGoal-S: 44,7% población asiática; ensayo GetGoal-L: 16,8% población asiática.

## Limitaciones de los ensayos

Los estudios comprendidos en el programa GetGoal incluyen un número muy limitado de pacientes mayores de 75 años (n=56) y pacientes con insuficiencia renal moderada (n=28). No hay experiencia clínica con pacientes con insuficiencia renal grave<sup>2</sup>.

Algunos de los ensayos del programa GetGoal se han realizado en población asiática en la que los resultados de lixisenatida son más pronunciados que en los observados en la población caucásica<sup>2</sup>.

El ensayo comparativo frente a exenatida es abierto, el resultado de no-inferioridad de lixisenatida observado en el análisis ITTm no se confirma con un análisis de población por protocolo y, además, su duración es corta para evaluar un tratamiento de una enfermedad crónica.

Todo lo anterior limita la validez interna de los resultados, así como su extrapolación a la población de pacientes con DM2 de nuestro entorno.

## SEGURIDAD

### ► Reacciones adversas<sup>1</sup>

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los estudios clínicos fueron náuseas (26%), vómitos (10,5%) y diarrea (8,3%)<sup>2</sup>. Estas reacciones fueron en su mayoría leves y transitorias. Además, se registró hipoglucemia (cuando se administró combinada con una sulfonilurea y/o una insulina basal) y cefalea.

Se han notificado reacciones alérgicas en el 0,4% de los pacientes que recibieron lixisenatida<sup>1</sup>.

En el ensayo comparativo con exenatida, la incidencia de reacciones adversas fue similar en ambos grupos (69,5% vs. 72,2%, para lixisenatida y exenatida, respectivamente) así como la de reacciones adversas graves (2,8% vs. 2,2%). En el grupo de lixisenatida, fue significativamente menor la incidencia de náuseas (24,5% vs. 35,1%) y de hipoglucemia sintomática (2,5% vs. 7,9%) (p<0,05); no hubo diferencias en la incidencia de vómitos (10,1% vs. 13,3%) y diarrea (10,4% vs. 13,3%); la incidencia de reacciones adversas locales en el punto de inyección fue superior en el grupo de lixisenatida: 8,5% vs. 1,6%<sup>7</sup>.

En el 70% de los pacientes tratados con lixisenatida se han detectado anticuerpos anti-lixisenatida, lo que se ha relacionado directamente con una mayor incidencia de reacciones en el punto de inyección<sup>2</sup>. La pancreatitis aguda se ha identificado como un riesgo potencial para todos los análogos del GLP-1.

Se recogieron 3 casos de carcinoma pancreático con lixisenatida (< 0,1%) y 1 con los comparadores (< 0,1%). Sin embargo, la evaluación de este tipo de efectos requiere estudios de mayor duración<sup>2</sup>.

El tratamiento con lixisenatida se asoció con una mayor incidencia de palpitations frente a placebo (1,5 vs. 0,6%), así como de taquicardia (0,7% vs. <0,1%), arritmias supraventriculares (1,1% vs. 0,7%) y trastornos de la conducción cardiaca (0,6% vs. 0,1%)<sup>2</sup>.

Como ocurre con otros agonistas del GLP-1, no se debería ignorar la relevancia clínica de los tumores de células C tiroideas en los estudios preclínicos<sup>2</sup>. En los ensayos en fase II y III, se recogieron 13 neoplasias tiroideas en 13 pacientes (0,4%) que recibieron lixisenatida y 4 (0,3%) en el grupo placebo. No se describió ningún caso de cáncer de tiroides en los pacientes tratados con lixisenatida<sup>2</sup>.

Sin embargo, los ensayos clínicos no tienen una duración suficiente como para detectar reacciones adversas de esta índole.

### Precauciones especiales de uso<sup>1</sup>

- No hay experiencia terapéutica con lixisenatida en pacientes con DM tipo 1 y no debe usarse en estos pacientes. Lixisenatida no debe utilizarse para tratar la cetoacidosis diabética.

- **Pancreatitis aguda.** Debido al riesgo de desarrollar pancreatitis aguda, debe informarse a los pacientes sobre los síntomas característicos: dolor abdominal intenso y persistente. Si hay sospecha de pancreatitis,

debe interrumpirse el tratamiento con lixisenatida y, en caso de confirmarse, no volver a instaurar el tratamiento.

Precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

**- Enfermedad gastrointestinal grave.**

Lixisenatida no se ha estudiado en pacientes con enfermedades gastrointestinales graves, incluyendo la gastroparesia grave y, por tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes.

- **Hipoglucemia.** Los pacientes que reciben lixisenatida con una sulfonilurea, o con una insulina basal, pueden tener un riesgo mayor de hipoglucemia. Con el fin de disminuirlo, debe contemplarse la reducción de la dosis de la sulfonilurea o la insulina basal. No debe administrarse con la combinación de una insulina basal y una sulfonilurea.

- No se ha estudiado la combinación de lixisenatida con ***inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)***.

- La experiencia es limitada en ***pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva***.

- **Deshidratación.** Respecto a las reacciones adversas gastrointestinales, debe advertirse a los pacientes tratados con lixisenatida del riesgo potencial de deshidratación y tomar precauciones para evitar la depleción de líquidos.

- **Excipientes.** La marca comercial disponible actualmente contiene metacresol, que puede provocar reacciones alérgicas.

► **Contraindicaciones<sup>1</sup>**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

► **Advertencias y precauciones<sup>1</sup>**

En pacientes con intolerancia

► **Utilización en situaciones especiales<sup>1,2</sup>**

**Mujeres en edad fértil:** no se recomienda utilizar lixisenatida en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

**Embarazo:** no se dispone de datos suficientes. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No debe utilizarse lixisenatida durante el embarazo y debe interrumpirse en pacientes que se queden o deseen quedarse embarazadas. En su lugar, se recomienda el uso de insulina.

**Lactancia:** se desconoce si lixisenatida se excreta en la leche materna. No debe administrarse durante la lactancia.

**Insuficiencia renal:** no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con insuficiencia renal moderada por lo que lixisenatida deberá utilizarse con precaución en esta población. No hay experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal y, por tanto, no se recomienda el uso en esta población.

**Insuficiencia hepática:** no es necesario ajustar la dosis.

**Niños:** no se ha establecido la seguridad y eficacia de lixisenatida en niños y adolescentes menores de 18 años

**Ancianos (pacientes  $\geq$  65 años):** según la Ficha técnica, no es necesario ajustar la dosis en función de la edad. No obstante, hay que tener en cuenta que la experiencia clínica en pacientes de edad  $\geq$  75 años es muy limitada (n=56).

► **Interacciones<sup>1</sup>**

Lixisenatida no se metaboliza por el citocromo P450. El retraso en el vaciado gástrico provocado por lixisenatida puede reducir la tasa de absorción de los medicamentos administrados por vía oral por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes que reciban medicamentos que requieran una rápida absorción gastrointestinal, con un índice terapéutico estrecho o que requieran una cuidadosa monitorización clínica, especialmente al iniciar el tratamiento con lixisenatida. Estos medicamentos deben tomarse de forma estandarizada en relación con lixisenatida. Si tienen que administrarse con alimentos,

debe recomendarse a los pacientes que los tomen con una comida en la que lixisenatida no sea administrada.

Los medicamentos orales particularmente dependientes de las concentraciones umbral para la eficacia, como los antibióticos, y las formulaciones gastroresistentes deben administrarse 1 h antes o 4 h después de la inyección de lixisenatida.

### Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas<sup>1</sup>

Si lixisenatida se administra junto con una sulfonilurea o con una insulina basal, se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar una posible hipoglucemia mientras conducen o manejan maquinaria.

### ► Plan de Riesgos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)

Tanto la aparición de pancreatitis aguda y/o cáncer pancreático como el desarrollo de anticuerpos, los efectos cardiovasculares y el desarrollo de carcinoma medular tiroideo están incluidos en el Plan de Riesgos de la EMA, para su estudio en ensayos post-autorización<sup>2</sup>.

<b>Tabla. VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA<sup>1,7,16</sup></b>			
		<b>LIXISENATIDA</b>	<b>EXENATIDA</b>
VALORACIÓN GLOBAL DE RAM	EA	69,5%	72,2%
	EA GRAVES	2,8%	2,2%
TASA DE ABANDONOS	Abandonos por EA	10,4%	13,0%
LIMITACIONES DE LA POBLACION ESTUDIADA	Niños (SI/NO)	NO	NO
	Ancianos (SI/NO)	SI Experiencia clínica en >75 años muy limitada.	SI Precaución en pacientes > 70 años Experiencia clínica en >75 años muy limitada
	Embarazo (SI/NO)	NO	NO
	Lactancia (SI/NO)	NO	NO
	Comorbilidad: •Insuficiencia hepática (IH) Insuficiencia renal (IR) •Otros	IH: no es necesario ajustar la dosis IR moderada: experiencia limitada. IR grave: no se recomienda el uso	IH: no es necesario ajustar la dosis. IR moderada: proceder cuidadosamente en el escalado de la dosis IR grave: no se recomienda el uso

INTERACCIONES	Impacto sobre la salud (+, ++, +++)	Lixisenatida no se metaboliza por el citocromo P450.  Similar respecto al enlentecimiento del vaciado gástrico.  No se requieren ajustes de la dosis de warfarina cuando se administra conjuntamente con lixisenatida; sin embargo, durante el inicio o el final del tratamiento con lixisenatida, se recomienda una monitorización frecuente del INR en pacientes tratados con warfarina y/o derivados de la cumarina.	Exenatida produce un enlentecimiento del vaciado gástrico.  Desde su introducción en el mercado, se ha comunicado un aumento del INR con el uso concomitante de warfarina y exenatida. Se debe monitorizar frecuentemente el INR al inicio y durante el aumento de la dosis de exenatida en pacientes en tratamiento con warfarina y/o derivados de la cumarina.
EFECTO DE CLASE	Náuseas	24,5% (p<0,05)	35,1%
	Vómitos	10,1%	13,3%
	Diarrea	10,4%	13,3%
	Hipoglucemia sintomática	2,5% (p<0,05)	7,9%
	Pancreatitis	SI	SI
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN	Relacionados con la posología y con la forma de administración	No debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular	No debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular
PLAN DE RIESGOS		SI	SI

## RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

### Fármacos comparadores:

Primera elección: **metformina + sulfonilurea +/- insulina basal.**

Alternativas: asociaciones de **metformina o sulfonilurea con pioglitazona, inhibidores de DPP-4, análogos de GLP-1 y glinidas. No hay estudios comparativos de lixisenatida** frente a los hipoglucemiantes de elección en pacientes con DM tipo 2 (metformina +/- sulfonilurea +/- insulina).

### **Eficacia: INFORMACIÓN INSUFICIENTE**

Se desconoce el efecto de la lixisenatida sobre la morbimortalidad asociada a la DM2. La variable de eficacia utilizada en todos los ensayos es la variable subrogada HbA1c, cuya disminución no se correlaciona claramente con la prevención de complicaciones cardiovasculares en pacientes con DM2<sup>12</sup>.

La lixisenatida se ha comparado frente a placebo como terapia añadida a diversos fármacos hipoglucemiantes, mostrándose más eficaz en todos los estudios en la reducción de los niveles plasmáticos de HbA1c (diferencia frente a placebo: entre -0,32% y -0,74%). La reducción media de peso en todos los estudios comparada con placebo fue de aproximadamente 1 kg. En la comparación frente a exenatida, lixisenatida no demostró claramente la no-inferioridad en la reducción de la HbA1c. La lixisenatida consiguió reducciones de peso menores a exenatida, con una diferencia entre tratamientos de aproximadamente 1 Kg.

### **Seguridad: INFORMACIÓN INSUFICIENTE**

El perfil de efectos adversos parece similar al resto de fármacos GLP-1. Frente a exenatida, lixisenatida presentó menor incidencia de náuseas y de hipoglucemia sintomática y mayor incidencia de reacciones locales en el punto de inyección.

No se dispone de información sobre la seguridad de la lixisenatida a largo plazo (efectos adversos tiroideos, pancreatitis, inmunogenicidad y efectos adversos cardiovasculares).

#### **Pauta:**

Subcutánea 1 vez al día. Los análogos del GLP-1 requieren conservación entre 2 y 8°C antes de su primer uso.

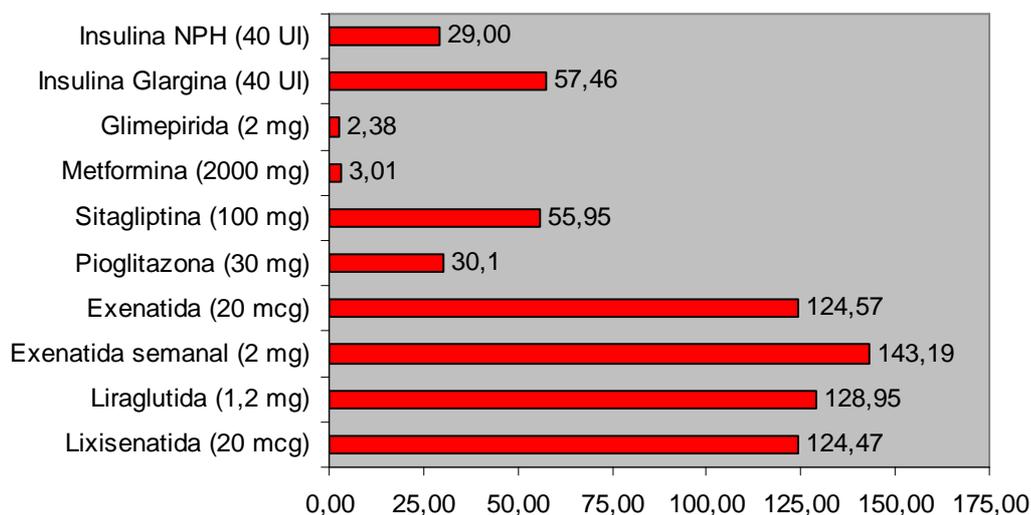
La vía de administración oral de otros antidiabéticos es de elección.

Respecto al resto de GLP-1, es similar a liraglutida, pero liraglutida se administra independientemente de las comidas, y la lixisenatida no. Exenatida es de administración subcutánea 2 veces al día, en función de las comidas, o de administración subcutánea 1 vez a la semana.

#### **Coste:**

Más caro que los hipoglucemiantes orales disponibles y que insulinas. Similar al resto de análogos de GLP-1.

Coste tratamiento 28 días (€)



Fuente: Bot plus mayo 2014.

## **LUGAR EN TERAPÉUTICA**

La DM2 es una enfermedad crónica con un gran impacto en la morbilidad y mortalidad y en el consumo de recursos sanitarios. Su manejo es complejo y requiere un enfoque individualizado, que incluye la promoción de estilos de vida saludables, educación sanitaria, control de la hiperglucemia y de los factores de riesgo cardiovascular. Uno de los objetivos principales es la prevención de complicaciones micro y macrovasculares, ya que la morbimortalidad de la diabetes está relacionada fundamentalmente con la enfermedad cardiovascular.

En el control glucémico de la DM2, las recomendaciones de las guías de práctica clínica<sup>12-15</sup> consideran a metformina como primera opción, si las medidas no farmacológicas han resultado ineficaces para conseguir un control glucémico adecuado.

En pacientes con intolerancia o contraindicación a metformina, la primera opción recomendada es una sulfonilurea.

Cuando la monoterapia resulte ineficaz, se recomienda la doble terapia con la asociación de metformina más sulfonilurea, por su mayor experiencia de uso y mejor relación coste-efectividad frente a otras asociaciones antidiabéticas dobles. En determinadas circunstancias y en función de las características del paciente, las glitazonas (pioglitazona) o los inhibidores de DPP-4 pueden asociarse a metformina o sulfonilurea en terapia doble, cuando exista contraindicación o intolerancia a cualquiera de ellas, o bien, en pacientes que presenten ciertos factores de riesgo (p.ej., riesgo de hipoglucemia y sus consecuencias, sobrepeso, etc.)<sup>12-15</sup>.

En caso de ineficacia de la terapia doble, se recomienda la adición de otro agente antidiabético, preferentemente insulina<sup>12-15</sup> salvo que existan problemas para la insulinización debido a las características del paciente y el uso de la misma pueda ser inadecuado o inaceptable.

Teniendo en cuenta la falta de datos de eficacia, en términos de morbimortalidad, y de seguridad a largo plazo, los análogos del GLP-1 serían una opción en la triple terapia en lugar de insulina en pacientes obesos con IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> o con problemas importantes para la insulinización o en caso de falta de eficacia o intolerancia con otros tratamientos previos<sup>13-15</sup>. El tratamiento debe valorarse a los seis meses y continuarse únicamente si la reducción de la HbA1c es al menos de un 1,0% y la pérdida de peso de al menos 3% del peso inicial<sup>14-15</sup>.

En cuanto a la eficacia comparada con los otros análogos del GLP-1 (exenatida y liraglutida), la lixisenatida sólo se ha comparado frente a exenatida<sup>7</sup> como terapia añadida a metformina, y no ha mostrado claramente ser no inferior a ella en la reducción de la HbA1c y del peso corporal<sup>2</sup>. En cuanto al perfil de seguridad, parece similar al resto de GLP-1, aunque con menor incidencia de náuseas e hipoglucemia que exenatida.

## CONCLUSIONES

- La lixisenatida es el tercer análogo del GLP-1 comercializado en España, tras exenatida y liraglutida. Está autorizado para el tratamiento de la DM2 en adultos en combinación con medicamentos hipoglucemiantes y/o insulina basal cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.
- No se han realizado ensayos clínicos que evalúen su impacto sobre la mortalidad y las complicaciones micro y macrovasculares asociadas a la diabetes.
- La lixisenatida se mostró más eficaz que placebo en la reducción de los niveles plasmáticos de HbA1c, siendo la diferencia frente a placebo de entre -0,32% y -0,74%. La duración máxima de los ensayos clínicos es de 24 semanas.
- No hay estudios comparativos de la lixisenatida frente a los hipoglucemiantes de elección en pacientes con DM2 (metformina +/- sulfonilurea +/- insulina).
- En el único ensayo frente a un comparador activo (exenatida) como terapia añadida en pacientes inadecuadamente controlados con metformina, la lixisenatida no demostró claramente la no-inferioridad en la reducción de la HbA1c y consiguió reducciones de peso menores a exenatida.
- No se dispone de información sobre su seguridad a largo plazo (efectos adversos tiroideos, cardiovasculares, pancreatitis, inmunogenicidad).
- El perfil de efectos adversos parece similar al resto de fármacos GLP-1. Frente a exenatida, presentó menor incidencia de náuseas (24,5% vs. 35,1%; p<0,05) y de hipoglucemia sintomática (2,5% vs. 7,9%; p<0,05) y mayor incidencia de reacciones locales en el punto de inyección (8,5% vs. 1,6%).
- Se administra por vía subcutánea una vez al día, en relación con las comidas.
- El coste es similar al resto de GLP-1 y muy superior al de los antidiabéticos orales disponibles y la insulina NPH y glargina.
- Las evidencias actuales no justifican que la lixisenatida aporte ventaja terapéutica alguna respecto a los antidiabéticos disponibles, ni frente a los de su propio grupo de los GLP-1, tanto en eficacia como en seguridad, pauta o coste.
- Por el contrario, son importantes las incertidumbres relacionadas con su eficacia en términos de morbimortalidad y su seguridad a largo plazo.

**FRASE RESÚMEN:** No hay evidencia de ventaja terapéutica de Lixisenatida respecto a los antidiabéticos disponibles.

**CALIFICACIÓN:** “NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO”

4	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA
3	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA
2	SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS
<b>1</b>	<b>NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO</b>
0	INFORMACIÓN INSUFICIENTE

*La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.*

*Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, País Vasco y Navarra.*

*La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.*

*Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.*

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
Rosenstock, et al. Diabetes Care. 2013;36(10): 2 945-51 (GetGoal-X). Ref. 7 Financiado por Sanofi.	EC fase III, de no inferioridad, aleatorizado, grupos paralelos, abierto y multicéntrico  Objetivo: comparar la eficacia y la seguridad de lixisenatida una vez al día frente a exenatida dos veces al día en pacientes con DM2 mal controlados con metformina en monoterapia.  Duración: 24 semanas. Fase de extensión de al menos 52 semanas (resultados no incluidos en esta tabla)	N= 634 (población de seguridad) N= 630 (población ITT modificada) <b>Criterios de inclusión:</b> hombres y mujeres de 21 a 84 años con DM2, en tratamiento con $\geq 1,5$ g/día de metformina y con HbA1c 7-10%. - HbA1c medio basal= $8,0 \pm 0,8$ - Peso medio basal= $95,0 \pm 21,1$ - IMC medio basal= $33,6 \pm 6,4$ <b>Criterios de exclusión:</b> uso de hipoglucemiantes orales o inyectables distintos a metformina en los 3 meses previos al ensayo, glucosa en ayunas $>250$ mg/dl, antecedentes de pancreatitis no explicada, pancreatitis crónica, pancreatectomía, cirugía gástrica, enfermedad inflamatoria intestinal, historia de acidosis metabólica, incluyendo cetoacidosis diabética 1 año antes de la selección; infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o fallo cardíaco con hospitalización en los 6 meses anteriores al comienzo del ensayo; enfermedad gastrointestinal, con náuseas y vómitos prolongados durante los 6 meses anteriores.	Lixisenatida n=317  Placebo n=313  LIXI (n=315): 10 $\mu$ g una vez al día durante 1 semana, 15 $\mu$ g una vez al día durante 1 semana y 20 $\mu$ g una vez al día (dosis de mantenimiento) EXE (n=315): 5 $\mu$ g dos veces al día durante 4 semanas y 10 $\mu$ g dos veces al día (dosis de mantenimiento) LIXI: se administró en la hora previa a la comida y EXE antes de la comida y de la cena.	<b>Variable principal:</b> Respuesta  cambio absoluto en HbA1c desde el inicio hasta la semana 24.  <b>Variables secundarias:</b> Respuesta  porcentaje de pacientes que alcanzan HbA1c $<7,0\%$ en la semana 24.  <b>Seguridad:</b> Incidencia de reacciones adversas Incidencia de reacciones adversas graves  <b>Reacciones adversas:</b>  LIXI: 69,5% EXE: 72,2% LIXI: 2,8% EXE: 2,2%  LIXI vs. EXE: Vómitos: 10,1% vs. 13,3% Diarrea: 10,4% vs. 13,3%	<b>Variable principal:</b> PLB: 60,1% GLU: 64,0 (0,30)  <b>Variables secundarias</b> PLB: 56,9% GLU: 60,6% (0,35)  <b>Resultados con ITT modificado</b> (preespecificado en ensayo) LIXI: -0,79% (desde 7,97 hasta 7,17) EXE: -0,96% (desde 7,96 hasta 7,01) Diferencia entre grupos: 0,17% (IC95%: 0,033 a 0,297) Margen de no inferioridad: 0,4% LIXI: 48,5% EXE: 49,8%  Cambios en el peso corporal desde el inicio hasta la semana 24: - LIXI: -2,96 kg (desde 94,5 to 91,7) - EXE: -3,98 kg (desde 96,7 hasta 92,9) Diferencia entre grupos: 1,02 kg (IC95%: 0,46 a 1,58)	<b>Total: 3 puntos</b> Aleatorizado: 1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Enmascaramiento: 0

				<p>Náuseas: 24,5% vs. 35,1%, p&lt;0,05 Hipoglucemia sintomática: 2,5% vs. 7,9%, p&lt;0,05) Reacción en el punto de inyección: 8,5% vs. 1,6%</p> <p><b>Abandonos por reacciones adversas:</b> LIXI: 33 (10,4%) EXE: 41 (13,0%)</p>	
--	--	--	--	---	--

DM2: diabetes mellitus tipo 2; EXE: exenatida; LIXI: lixisenatida; (\*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3



**INFORMACIÓN:**

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. Plaza de la Paz s/n, 4ª planta – 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

**COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:**

Iñaki Abad, Mª José Ariz, Ana Azparren, Mª Concepción Celaya, Juan Erviti, Isabel García, Javier Garjón, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal

	SI /NO	JUSTIFICAR
<b>¿Considera adecuado el comparador?</b>	NO	No se compara con el tratamiento de elección: metformina±sulfonilurea±insulina
<b>¿Considera adecuada la variable de medida?</b>	NO	La variable de eficacia es subrogada orientada a la enfermedad y no al paciente. Aunque es una variable de eficacia admitida por la EMA, no se correlaciona claramente con la prevención de complicaciones cardiovasculares en pacientes con DM tipo 2.
<b>¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?</b>	NO	Limitada. La no inferioridad de lixisenatida respecto a exenatida no ha sido demostrada de forma consistente en la población PP, lo que cuestiona su validez.  Aplicando el límite de no inferioridad de 0,3% actualmente recomendado por la EMA, el efecto de lixisenatida podría ser inferior al de exenatida ya que el límite superior del IC95% en la población completa es 0,315% <sup>2</sup> .  La media de edad de los pacientes incluidos fue de 57,4 años, lo que limita la extrapolación de los datos a la población de ancianos diabéticos, mayoritaria en nuestro entorno.  Sin resultados de morbimortalidad.  Estudio de corta duración, tratándose de medicación para enfermedad crónica.  Ausencia de datos de seguridad a largo plazo.
<b>Comentarios:</b> otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		El ensayo es abierto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Lyxumia®. Sanofi-Aventis. Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/002445/WC500140401.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf)
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Lyxumia® (Lixisenatida). 28 November 2012; EMA/CHMP/703852/2012.
3. Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccach D, Boka G, Miossec P, Gerich JE; EFC6018 GetGoal-Mono Study Investigators. 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. Ahrén B, Leguizamo Dimas A, Miossec P, Saubadu S, Aronson R. Efficacy and Safety of Lixisenatide Once-Daily Morning or Evening Injections in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin (GetGoal-M). Diabetes Care. 2013;36(9):2543-50.

5. Riddle MC, Aronson R, Home P, Marre M, Niemoeller E, Miossec P, et al. Adding Once-Daily Lixisenatide for Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Established Basal Insulin: A 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care*. 2013;36(9):2489-96.
6. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, Takami A; EFC10887 GETGOAL-L Asia Study Investigators. 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-LAsia). *Diabetes Obes Metab*. 2012 Oct;14(10):910-7.
7. Rosenstock J, Raccach D, Korányi L, Maffei L, Boka G, Miossec P, et al. Efficacy and Safety of Lixisenatide Once Daily Versus Exenatide Twice Daily in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care*. 2013;36(10):2945-51.
8. Pinget M, Goldenberg R, Niemoeller E, Muehlen- Bartmer I, Guo H, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P). *Diabetes Obes Metab*. 2013 Nov;15(11):1000-7.
9. Riddle MC, Forst T, Aronson R, Sauque-Reyna L, Souhami E, Silvestre L, et al. Adding Once-Daily Lixisenatide for Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Newly Initiated and Continuously Titrated Basal Insulin Glargine: A 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo1). *Diabetes Care*. 2013;36(9):2497-503.
10. NICE: Evidence summary: new medicine. ESNM26: Type 2 diabetes: lixisenatide. Published: 24 September 2013. Disponible en URL: <http://publications.nice.org.uk/esnm26type-2-diabeteslixisenatide-esnm26>
11. SMC advice on Lixisenatide. Nº 903/13. August 2013. Disponible en URL: [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/903\\_13\\_lixisenatide\\_Lyxumia/lixisenatide\\_Lyxumia](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/903_13_lixisenatide_Lyxumia/lixisenatide_Lyxumia)
12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal use recommendations for second and third-line therapy for patients with type 2 diabetes. Ottawa: The Agency;2013.(CADTH optimal use report;vol.3,no1d). Disponible en URL: [http://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512\\_Diabetes\\_Rec\\_Report\\_2nd\\_3rd-line\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_Diabetes_Rec_Report_2nd_3rd-line_e.pdf)
13. Aguilar Diosdado M, coordinador, et al. Proceso Asistencial Integrado Diabetes mellitus, 2ª ed. [Internet]. Sevilla: Consejería de Salud, 2011. Disponible en URL: [http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csaiud/galerias/documentos/p\\_3\\_p\\_3\\_procesos\\_asistenciales\\_integrados/diabetes\\_mellitus/diabetes\\_mellitus.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csaiud/galerias/documentos/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/diabetes_mellitus/diabetes_mellitus.pdf)
14. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre diabetes tipo 2. Vitoria-Gasteiz: Osakidetza-Servicio Vasco de Salud; 2014. In press.
15. National Institute of Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. May 2009. Disponible en <http://guidance.nice.org.uk/CG87/Guidance/pdf/English>.
16. Ficha Técnica BYETTA® (exenatida) Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000698/WC500051845.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf)

*Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.*

*La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.*

*Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.*