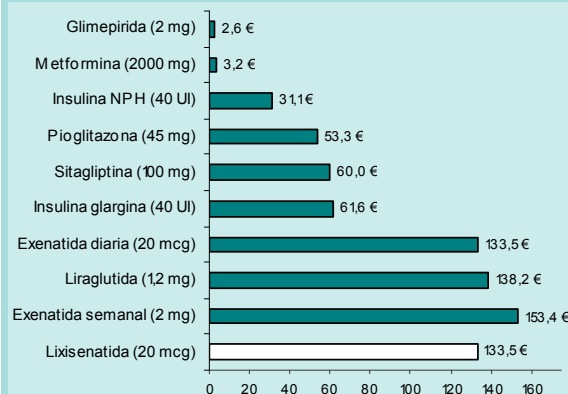


LIXISENATIDA

- **Lixisenatida está autorizada en diabetes mellitus tipo 2 en combinación con otros hipoglucemiantes y/o insulina basal cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.**
- **En el único ensayo frente a un comparador activo (exenatida) no demostró claramente la no-inferioridad y consiguió menor reducción de peso.**
- **Frente a exenatida, presentó menor incidencia de náuseas e hipoglucemia sintomática y mayor incidencia de reacciones en el punto de inyección.**
- **Las evidencias actuales no justifican ventaja terapéutica en seguridad, pauta o coste respecto a los antidiabéticos disponibles ni frente a otros análogos GLP-1. Son importantes las incertidumbres relacionadas con su eficacia en términos de morbimortalidad y su seguridad a largo plazo.**

Coste mensual del tratamiento (€)



Presentación

▼ Lyxumia® (Sanofi-Aventis)

10 µg sol. inyectable 1 pluma 14 dosis (62,29 €)
20 µg sol. inyectable 2 plumas 28 dosis (124,57 €)
Conservar entre 2 y 8° C. Contiene Metacresol.

Condiciones dispensación: Receta médica. Visado Comercializado: Agosto 2013

[-]

0
NO VALORABLE
INFORMACIÓN INSUFICIENTE

1

NO SUPONE AVANCE
TERAPÉUTICO

2

APORTA EN SITUACIONES
CONCRETAS

3

MODESTA MEJORA
TERAPÉUTICA

4

IMPORTANTE MEJORA
TERAPÉUTICA

[+]

Otro análogo del GLP-1, sin resultados de morbimortalidad, y con dudas de seguridad a largo plazo.

INDICACIONES¹

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.

Requiere visado previo de Inspección para su financiación por el Sistema Nacional de Salud, estando su uso restringido a pacientes adultos con DM2 y sobrepeso e índice de masa corporal (IMC) >30 kg/m².

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Es 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.

POSOLOGÍA¹

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 dentro de la hora anterior a la primera comida del día o a la cena.

Se administra por vía subcutánea en el muslo, abdomen o parte superior del brazo; si se olvida una dosis, se deberá

inyectar dentro de la hora anterior a la siguiente comida.

Requiere conservación entre 2 y 8°C antes de su uso. Después del primer uso, conservar la pluma por debajo de 30°C, con validez máxima de 14 días.

EFICACIA CLÍNICA

Se desconoce el efecto de lixisenatida sobre la morbimortalidad asociada a DM2. No hay estudios comparativos de lixisenatida frente a los hipoglucemiantes de elección en DM2: metformina +/- sulfonilurea +/- insulina.

Lixisenatida se mostró más eficaz que placebo en todos los estudios como terapia añadida a diversos fármacos hipoglucemiantes, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 24, en la variable principal (reducción de los ni-

veles plasmáticos de HbA1c, variable sub-rogada), con reducciones absolutas de HbA1c entre -0,71% y -0,92% (diferencia frente a placebo: entre -0,32% y -0,74%). La diferencia media en el peso corporal en todos los estudios comparada con placebo fue de aproximadamente 1 kg².

En un ensayo⁷ de diseño abierto comparativo con exenatida de administración diaria se aleatorizaron 639 pacientes inadecuadamente controlados con metformina a recibir tratamiento con lixisenatida 20 µg una vez al día o 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 y -0,96% para exenatida (diferencia entre grupos: 0,17%; IC95%: 0,033 a 0,297, en el análisis por ITTm; límite superior del IC95% 0,315 en el análisis por protocolo). Se cumple el margen de no inferioridad predefinido en el estudio de 0,4%, pero no el de 0,3% actualmente recomendado por la EMA² por lo que ésta concluye que la no-inferioridad de lixisenatida frente a exenatida no está claramente demostrada². Por otro lado, hay que destacar que la reducción de HbA1c conseguida con lixisenatida (-0,79%) es inferior al criterio recomendado por NICE¹⁰ para la continuación del tratamiento con análogos del GLP-1 en terapia doble o triple (reducción mínima de un 1% en la HbA1c a los 6 meses, además de una pérdida de peso de un 3%).

La reducción media de peso corporal fue significativamente menor con lixisenatida que con exenatida: -2,96 kg vs. -3,98 kg; diferencia entre tratamientos de 1,02 kg (IC95%: 0,46 a 1,58), pero de relevancia clínica en ambos grupos, según la EMA².

Los estudios clínicos con lixisenatida incluyen un número muy limitado de pacientes >75 años (n=56) y de pacientes con insuficiencia renal moderada (n=28).

SEGURIDAD

Reacciones adversas:

El perfil de efectos adversos parece similar al resto de análogos del GLP-1. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los estudios clínicos fueron náuseas (26%), vómitos (10,5%) y diarrea (8,3%)², en su mayoría leves y transitorias. Además, se registró hipoglucemia (al administrarse con una sulfonilurea y/o una insulina basal) y cefalea.

La incidencia de efectos adversos de lixisenatida es similar a exenatida, aunque con menos náuseas (24,5% vs 35,1%) e hipoglucemia sintomática (2,5% vs 7,9%) (p<0,05); no hay diferencias en vómitos

(10,1% vs 13,3%) y diarrea (10,4% vs 13,3%); y las reacciones en el punto de inyección fueron más frecuentes con lixisenatida (8,5% vs 1,6%)⁷.

No se conoce la seguridad a largo plazo. La aparición de pancreatitis aguda y/o cáncer pancreático, 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-autorización².

Contraindicaciones¹

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones de uso¹

- No usar en *DM1* ni *cetoacidosis diabética*.
- Si hay sospecha de *pancreatitis*, interrumpir el tratamiento y, en caso de confirmarse, no volver a instaurarlo. Precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.
- No se recomienda su uso en *enfermedad gastrointestinal grave*.
- *Hipoglucemia*. Debe contemplarse la reducción de la dosis de sulfonilurea o insulina basal. No debe administrarse con la combinación insulina basal+sulfonilurea.
- No se ha estudiado su combinación con inhibidores dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4).
- *Insuficiencia cardíaca congestiva*. Experiencia limitada.
- *Deshidratación*. Tomar precauciones para evitar la depleción de líquidos.
- *Excipientes*. Contiene metacresol, que puede provocar reacciones alérgicas.

Interacciones¹

El retraso en el vaciado gástrico provocado por lixisenatida puede reducir la tasa de absorción de medicamentos administrados por vía oral. Por ello, en pacientes que reciban medicamentos que requieran una rápida absorción gastrointestinal, con un índice terapéutico estrecho o que requieran cuidadosa monitorización clínica, debe tenerse precaución al iniciar el tratamiento con lixisenatida. Si tienen que administrarse con alimentos, tomar con una comida en la que lixisenatida no sea administrada.

Las formulaciones gastrorresistentes deben administrarse 1 h antes o 4 h después de la inyección de lixisenatida.

Nota: Para completar información sobre seguridad, consultar la ficha técnica.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

En el control glucémico de la DM2, cuando la monoterapia con metformina resulte ineficaz, las guías de práctica clínica recomiendan 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 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 (riesgo de hipoglucemia, sobrepeso)¹²⁻¹⁵.

En caso de ineficacia de la terapia doble, se recomienda la adición de otro antidiabético, preferentemente insulina¹²⁻¹⁵ salvo que existan problemas para la insulinización debido a las características del paciente.

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 ≥ 30-35 kg/m² o con problemas importantes para la insulinización o en caso de falta de eficacia o intolerancia con otros tratamientos previos¹³⁻¹⁵. El tratamiento debe valorarse a los seis meses y continuarse únicamente si la reducción de la HbA1c es al menos de un 1% y la pérdida de peso de al menos 3% del peso inicial¹⁴⁻¹⁵.

En cuanto a la eficacia comparada con los otros análogos del GLP-1 (exenatida y liraglutida), lixisenatida sólo se ha comparado frente a exenatida de administración diaria⁷ como terapia añadida a metformina, y no ha mostrado claramente ser no inferior a ella en la reducción de la HbA1c, mientras que la reducción del peso corporal fue menor con lixisenatida².

En cuanto al perfil de seguridad, parece similar al resto de análogos del GLP-1, aunque con menor incidencia de náuseas e hipoglucemia que exenatida.

Las evidencias actuales no justifican una ventaja terapéutica de lixisenatida respecto a los antidiabéticos disponibles, ni frente a los otros análogos de 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.

BIBLIOGRAFÍA Disponible, junto con más información, en el Informe de Evaluación en <http://www.aragon.es/DepartamentosOrganismosPublicos/Organismos/ServicioAragonesSalud/AreasTematicas/InformacionProfesional/>

Comité de Redacción: Cristina Alonso, Lourdes Asensio, Mercedes Aza, M^a José Buisán, Francisco José Domínguez, María Elfau, Begoña de Escalante, Miren Arantzazu García, Julián Gómez, Miguel Guiu, Carmen Labarta, M^a Jesús Lallana, M^a Belén Pina, Nadeia Sainz, Fernando Sebastián, Javier Tortosa

Edita: Servicio Aragonés de Salud. Dirección de Coordinación Asistencial.
D.L. TE-52-2000 - ISSN: 1578-6927



- Para consultas, sugerencias o aportaciones, dirigirse al farmacéutico de Atención Primaria o a la siguiente dirección de correo: pharmakon@salud.aragon.es.
- Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el PNT de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Instituto Catalán de la Salud, País Vasco, Aragón 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.
- Los miembros del Comité han realizado una declaración individual de conflictos de interés

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales