

FEM  
Ficha de  
Evaluación de  
Medicamentos2014; (3)  
<http://dx.doi.org/10.11119/FEM2014-03>

Lixisenatida



NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

**NUEVO PRINCIPIO ACTIVO**

Lixisenatida (DCI)

**MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)**

Lyxumia® (Sanofi-Aventis)

**GRUPO TERAPÉUTICO**

A10BX - Otros fármacos hipoglucemiantes, excluyendo insulinas

**RESUMEN**

- Lixisenatida es el tercer hipoglucemiante análogo GLP-1 -como exenatida y liraglutida- autorizado para la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en combinación con hipoglucemiantes y/o insulina, cuando estos, junto a dieta y ejercicio, no consiguen control glucémico adecuado. Su uso es restringido, mediante visado, a pacientes con sobrepeso e índice de masa corporal IMC >30 Kg/m<sup>2</sup>.

- No existen estudios comparativos de lixisenatida frente a los fármacos de elección en DM2 (metformina +/- sulfonilurea +/- insulina). Los ensayos realizados no evalúan resultados de morbi-mortalidad, siendo la variable de eficacia la reducción de hemoglobina glicosilada HbA<sub>1c</sub> (variable subrogada).

- En el único ensayo frente a comparador activo, lixisenatida no demostró claramente ser no-inferior a exenatida en la reducción de HbA<sub>1c</sub>, mientras que redujo el peso menos que exenatida.

- Su perfil de seguridad es similar al de los otros análogos GLP-1, compartiendo los mismos riesgos potenciales: pancreatitis aguda y/o cáncer pancreático, desarrollo de anticuerpos, efectos cardiovasculares y carcinoma medular tiroideo.

**RECOMENDACIONES CLAVE:**

- Según las evidencias disponibles, lixisenatida no supone avance terapéutico respecto a los antidiabéticos, ni análogos GLP-1, en eficacia, seguridad, pauta o coste. Por el contrario, existe una importante incertidumbre sobre su eficacia en morbi-mortalidad y seguridad a largo plazo, considerando que el tratamiento de la DM2 es prolongado.

Esta ficha revisa la evaluación de lixisenatida en DM2. Para más información [ver informe](#).

**¿QUÉ ES LIXISENATIDA?**

Lixisenatida (LI) es el tercer incretín mimético análogo GLP-1 (tras exenatida y liraglutida). Ha sido autorizado para adultos con DM2, en combinación con hipoglucemiantes y/o insulina basal, cuando estos, junto a dieta y ejercicio, no consiguen un control glucémico adecuado. Su prescripción está restringida, mediante visado, a pacientes con sobrepeso e índice de masa corporal (IMC) >30 Kg/m<sup>2</sup>. Se administra vía subcutánea 1 vez/día a una dosis inicial de 10 µg, que pasa a 20 µg a partir del día 15 (1).

**¿QUÉ ALTERNATIVAS TENEMOS?**

Cuando las medidas no farmacológicas (dieta, control de peso, ejercicio y deshabituación tabáquica) no consiguen un control glucémico adecuado, el Proceso Asistencial Integrado de diabetes y las guías de DM2 recomiendan metformina (ME) en monoterapia como primera opción y, en caso de intolerancia o contraindicación, sulfonilurea (SU) (gliclazida, glibepirida o glibizida) como alternativa de elección (2-5) y más coste-efectiva (6). Los IDPP-4 (gliptinas) pueden considerarse en terapia doble como alternativa a ME o SU, cuando éstas están contraindicadas, no se toleran o existe riesgo importante de hipoglucemia o ganancia de peso (2-4). En terapia triple junto a ME y SU, el fármaco más coste-efectivo es la insulina (6) y cuando

no se acepta o es inapropiada, los IDPP-4 constituyen una alternativa (2,4).

**¿QUÉ EVIDENCIAS LO APOYAN?**

Se han realizado 6 ensayos clínicos (7-12) fase III, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo, y un ensayo abierto comparativo con exenatida (EX) (12). Otros 2 ensayos frente a placebo estudiaron LI añadida a pioglitazona +/- metformina (13) o metformina (+/- gliptazona) + insulina glargina (14) y otro la comparó con sitagliptina. Algunos de ellos no se han publicado, pero se incluyen en el informe EPAR (7); no se incluyen en esta evaluación: el ensayo de lixisenatida en monoterapia (8) por no ser una indicación aprobada (1); el realizado en población asiática (11) por la diferente respuesta a estos fármacos con la caucásica (7).

Los ensayos incluyeron un total de 3.825 pacientes con DM2 no controlada (HbA<sub>1c</sub> 7-10%) de 54-59 años, con IMC: 28,94-32,62 Kg/m<sup>2</sup>.

Ninguno de los ensayos incluye resultados de morbi-mortalidad como variable de eficacia, siendo la variable principal la reducción de HbA<sub>1c</sub> (variable subrogada).

Entre las variables secundarias se incluyeron: variación del peso corporal; porcentaje de pacientes con HbA<sub>1c</sub> <7%, y valores de glucosa plasmática (postprandial, en ayunas, etc.). No existen estudios

comparativos de LI frente a los fármacos de elección en DM2 (metformina +/- sulfonilurea +/- insulina).

### ¿CUÁL ES SU EFICACIA?

En terapia doble con ME se comparó LI frente a EX en un ensayo abierto de no inferioridad. LI redujo la HbA<sub>1c</sub> un -0,79% frente a -0,96% con EX (diferencia 0,17% IC95%: 0,033 a 0,297). Esto cumple el margen de no inferioridad del estudio de 0,4% (12) pero no el de 0,3% actualmente recomendado por la EMA. Por lo que ésta concluye que la no-inferioridad de LI frente a EX no está claramente demostrada (7). La reducción de HbA<sub>1c</sub> del -0,79% asociada a LI es inferior al 1% que considera el NICE, junto a una pérdida de peso del 3%, para continuar la terapia doble o triple con análogo GLP-1 (15). El porcentaje de pacientes que alcanzan HbA<sub>1c</sub> <7% fue similar con LI (49%) y EX (50%). Y la reducción de peso fue significativamente menor con LI (-2,96 Kg) que con EX (-3,98 Kg) (diferencia 1,02 Kg IC95% 0,46-1,58), aunque ambos tienen relevancia clínica (7).

En terapia doble con ME no hubo diferencia significativa de LI frente a sitagliptina en un estudio doble ciego, cuya variable principal fue la combinación del porcentaje de pacientes con HbA<sub>1c</sub> <7% y pérdida de peso ≥5% (7).

### ¿Y SU SEGURIDAD?

Los efectos adversos más frecuentes asociados a LI en los estudios clínicos fueron: náuseas (26%), vómitos (10,5%) y diarrea (8,3%) (7). Se ha notificado hipoglucemia (combinada con SU y/o una insulina basal) y cefalea; y, un 0,4% de reacciones alérgicas (1).

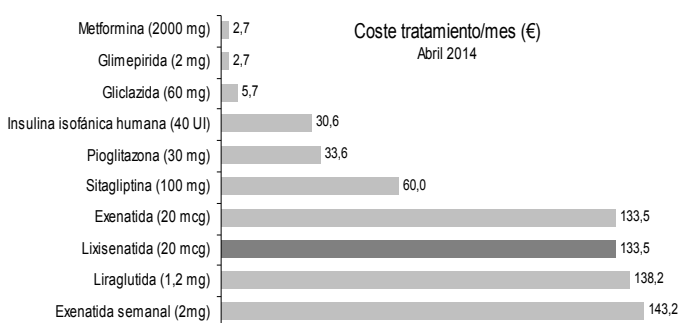
La incidencia de efectos adversos de LI es similar a EX, aunque con menos náuseas (24,5% vs 35,1%) e hipoglucemia sintomática (2,5% vs 7,9%) (p<0,05); no hay diferencias en vómitos (10,1% vs 13,3%) y diarrea (10,4% vs 13,3%); y, las reacciones en el punto de inyección fueron más frecuentes con LI (8,5% vs 1,6%) (12).

Se ha detectado hasta un 70% de anticuerpos en los tratados con LI (7). La pancreatitis aguda se considera un riesgo potencial de los análogos GLP-1. Se han notificado 3 casos de carcinoma pancreático con LI (<0,1%) y 1 caso con los comparadores (<0,1%), aunque este tipo de evaluación requiere estudios de mayor duración (7).

En los estudios preclínicos realizados con los agonistas GLP-1 se observaron tumores de células C tiroideas. En los tratados con LI hubo 13 casos de neoplasia tiroidea (0,4%) frente a 4 (0,3%) con placebo. No hubo ningún cáncer de tiroides (7) aunque la duración de los ensayos fue insuficiente para detectar esta clase de efectos adversos.

La 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-autorización (7).

### ¿CUÁNTO NOS CUESTA?



Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud

### ¿CUÁL ES SU LUGAR EN TERAPÉUTICA?

Por la ausencia de datos de eficacia en morbimortalidad y de seguridad a largo plazo, los análogos GLP-1 serían una opción en triple terapia en lugar de insulina en pacientes obesos con IMC ≥30-35 Kg/m<sup>2</sup> o con problemas importantes para la insulización o en caso de falta de eficacia o intolerancia con otros tratamientos previos (2,5). El tratamiento debe valorarse a los 6 meses y continuarlo sólo si hay reducción HbA<sub>1c</sub> >1% y pérdida de peso >3% (2).

No se han realizado estudios comparativos de LI frente a los tratamientos de elección en DM2 (metformina +/- sulfonilurea +/- insulina) y el único ensayo frente a comparador activo (EX) no demostró claramente la no-inferioridad de LI en reducción de HbA<sub>1c</sub>, mientras que LI redujo el peso menos que EX. No se conoce la seguridad de LI a largo plazo (efectos adversos tiroideos, cardiovasculares, pancreatitis, inmunogenicidad) y el perfil de efectos adversos parece similar al resto de análogos GLP-1.

De acuerdo a las evidencias disponibles LI no aporta ventaja terapéutica alguna respecto a los antidiabéticos disponibles, ni frente a otros análogos GLP-1, en eficacia, seguridad, pauta o coste. Por el contrario, son importantes las incertidumbres relacionadas con su eficacia en términos de morbimortalidad y en su seguridad a largo plazo.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha técnica Lyxumia®. Sanofi-Aventis. Feb 2013. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/>
- 2- NICE. Clinical guideline 87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. May 2009. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/>
- 3- SIGN. Management of diabetes. Guideline 116. March 2010. <http://www.sign.ac.uk/>
- 4- CADTH Optimal use report: Second line pharmacotherapy for type 2 diabetes-update. July 2013. Disponible en: <http://www.cadth.ca/>
- 5- Aguilar Diosdado M, coordinador, et al. Proceso Asistencial Integrado Diabetes mellitus, 2ª ed. [Internet]. Sevilla: Consejería de Salud, 2011. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/>
- 6- CADTH Optimal use report: Third line pharmacotherapy for type 2 diabetes-Update. July 2013. Disponible en: <http://www.cadth.ca/>
- 7- CHMP. Assessment report. Lyxumia. International non-proprietary name: lixisenatide. Procedure No. EMEA/H/C/002445/0000. Nov 2012. Doc.Ref: EMA/CHMP/703852/2012. EMA. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/>
- 8- Fonseca VA 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.
- 9- Ahrén B et al. 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.
- 10- Riddle MC 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.
- 11- Seino Y 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 Oct;14(10):910-7.
- 12- Rosenstock J 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.
- 13- Pinget M et al. 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.
- 14- Riddle MC 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.
- 15- NICE. Evidence summary: new medicine. ESNM26: Type 2 diabetes: lixisenatide. 24 Sep 2013. Disponible en: <http://publications.nice.org.uk/>

Este documento puede citarse como:

Lixisenatida. Ficha Eval Medicam. [Internet] 2014 [Consultado fecha]; (3): [2p.] <http://dx.doi.org/10.11119/FEM2014-03> Disponible en: <http://www.cadime.es/docs/fnt/>