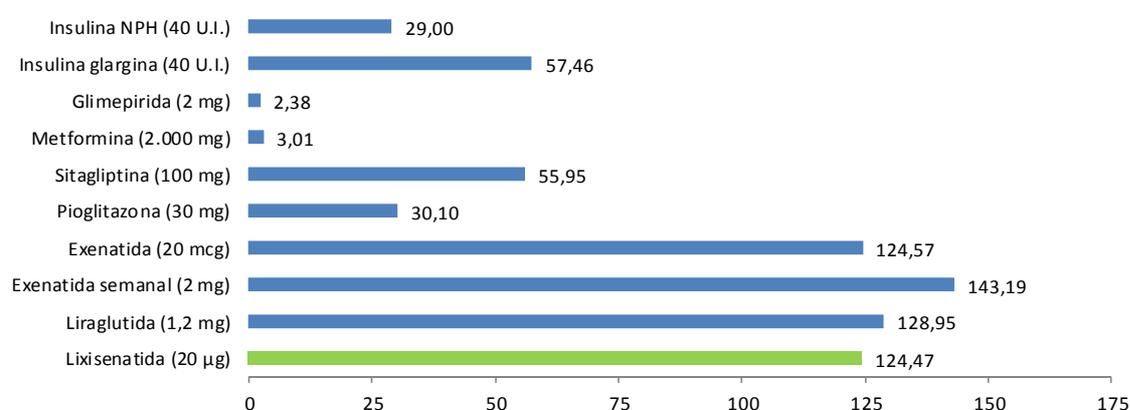


# LIXISENATIDA

<b>Medicamento</b>	▼ Lyxumia®
<b>Laboratorio</b>	Sanofi-Aventis
<b>Presentaciones</b>	10 µg, solución inyectable, 14 dosis (62,29 €) 20 µg, solución inyectable, 28 dosis (124,57 €)
<b>Grupo terapéutico</b>	A10BX Otros hipoglucemiantes, excluyendo insulinas
<b>Condiciones de dispensación</b>	Receta médica. Visado de inspección
<b>Fecha de evaluación</b>	Noviembre 2013



## Coste de tratamiento/28 días (PVP €)



Bot Plus 2.0, noviembre 2013

## Resumen

Lixisenatida es el tercer análogo del GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1) comercializado en España, tras exenatida y liraglutida. Está autorizado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (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. Lixisenatida se mostró más eficaz que placebo en la reducción de los niveles plasmáticos de HbA<sub>1c</sub>, siendo la diferencia frente a placebo entre -0,32% y -0,74%. La duración máxima de los ensayos clínicos es de 24 semanas. No hay estudios comparativos de 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, lixisenatida no demostró claramente la no-inferioridad en la reducción de la HbA<sub>1c</sub> 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 análogos del 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 análogos del GLP-1 y muy superior al de los antidiabéticos orales disponibles y la insulina NPH y glargina.

Las evidencias actuales no justifican que lixisenatida aporte ventaja terapéutica alguna respecto a los antidiabéticos disponibles, ni frente a los de su propio grupo de los análogos del 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.

No valorable: información insuficiente	<b>NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO</b>	Aporta en situaciones concretas	Modesta mejora terapéutica	Importante mejora terapéutica
	Eficacia: similar o no concluyente	Seguridad: similar		

Esta calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Castilla y León, Cataluña, Navarra y País Vasco.

**Lixisenatida es otro análogo del GLP-1 más, sin resultados de morbimortalidad y con dudas de seguridad a largo plazo**

## INDICACIÓN Y PAUTA <sup>1</sup>

Su indicación autorizada es el 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.

Es un 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. Se precisa prescripción inicial por especialista en endocrinología o médico general.

La pauta de administración precisa de adaptación:

- Dosis inicial: 10 µg/día, durante 14 días.
- Dosis de mantenimiento: a partir del día 15, una dosis fija de 20 µg/día dentro de la hora anterior a la primera comida del día o a la cena.

Lixisenatida se administra por vía subcutánea en el muslo, el abdomen o en la 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, se debe conservar por debajo de 30°C, con validez máxima de 14 días.

## EFICACIA CLÍNICA <sup>2-9</sup>

Se desconoce el efecto de lixisenatida sobre la morbilidad 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 niveles plasmáticos de HbA<sub>1c</sub>, variable subrogada), con reducciones absolutas de HbA<sub>1c</sub> entre -0,71% y -0,92% (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 un ensayo de diseño abierto comparativo con exenatida como terapia añadida a metformina, la reducción media de la HbA<sub>1c</sub> 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). Lixisenatida no demostró claramente la no-inferioridad y consiguió reducciones de peso menores a exenatida, con una diferencia entre tratamientos de aproximadamente 1 kg<sup>7</sup>.

## SEGURIDAD

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%)<sup>2</sup>, en su mayoría leves y transitorias. Además, se registró hipoglucemia (al administrarse con una sulfonilurea y/o una insulina basal) y cefalea. Frente a exenatida, lixisenatida presentó menor incidencia de náuseas y de hipoglucemia sintomática y mayor incidencia de reacciones locales en el punto de inyección<sup>7</sup>.

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-autorización<sup>2</sup>.

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

- No debe usarse en diabetes mellitus tipo 1 (DM1) ni en cetoacidosis diabética.
- Pancreatitis aguda. Si hay sospecha de pancreatitis, interrumpir 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. No se recomienda su uso.
- Hipoglucemia. Debe contemplarse la reducción de la dosis de sulfonilurea o 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 dipeptidilpeptidasa 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.

### Uso en situaciones especiales <sup>1,2</sup>

- Pacientes ≥75 años: experiencia clínica muy limitada (n=56).
- Pacientes con insuficiencia renal moderada: precaución; grave o enfermedad renal en etapa terminal: no se recomienda el uso.
- Pacientes <18 años: no se ha establecido la seguridad y eficacia.
- Mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos: no se recomienda el uso.
- Embarazo: no debe utilizarse y debe interrumpirse en pacientes que se queden o deseen quedarse embarazadas.
- Lactancia: no se recomienda el uso.

### Interacciones <sup>1</sup>

- En pacientes que reciban medicamentos que requieran una rápida absorción gastrointestinal, con un índice terapéutico estrecho o que requieran una cuidadosa monitorización clínica, 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 gastroresistentes deben administrarse 1 h antes o 4 h después de la inyección de lixisenatida.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

En el control glucémico de la DM2, cuando la monoterapia 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 anti-diabéticas 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)<sup>12-15</sup>.

En caso de ineficacia de la terapia doble, se recomienda la adición de otro anti-diabético, preferentemente insulina<sup>12-15</sup> 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 morbilidad, 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/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 HbA<sub>1c</sub> 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), lixisenatida sólo se ha comparado frente a exenatida<sup>7</sup> como terapia añadida a metformina, y no ha mostrado claramente su no inferioridad en la reducción de la HbA<sub>1c</sub> y del peso corporal<sup>2</sup>. 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 referencias bibliográficas están disponibles en el Portal de Medicamento-Sacylme-Lixisenatida

El presente documento ha sido adaptado por el Comité de Medicamentos Sacyl (CM-SACYL) a partir de la ficha CEVIME de Lixisenatida disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_nuevo\\_medicamento/es\\_nme/adjuntos/lixisenatida\\_ficha\\_c.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medicamento/es_nme/adjuntos/lixisenatida_ficha_c.pdf)



Comité de Medicamentos de Castilla y León