

## REVISIÓN

# Mi experiencia sobre el mejor momento para plantear un tratamiento con liraglutida

Albert Lecube Torelló<sup>a,\*</sup> y Diego Bellido Guerrero<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Unidad de Obesidad, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida; Institut de Recerca Biomèdica de Lleida, CIBERdem (CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, ISCIII), Universitat de Lleida, Lleida, España

<sup>b</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (CHUF), SERGAS, Ferrol, España

### PALABRAS CLAVE

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 (ARGLP-1); vida real; liraglutida; diabetes mellitus de tipo 2; metformina

### KEYWORDS

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1-RA); real-life; liraglutide; type 2 diabetes mellitus; metformin

**Resumen** Las opciones terapéuticas para tratar la diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) son cada vez mayores, dato favorable, pero que ocasiona cierta incertidumbre. En este contexto, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 (ARGLP-1) han recibido especial atención, por un atractivo perfil de acción, bajo riesgo de hipoglucemias y capacidad de provocar pérdida ponderal. Centramos nuestra revisión en liraglutida, el primer ARGLP-1 de administración diaria comercializado en España: escenarios de vida real en Europa y Estados Unidos, aspectos que deben considerarse entre las terapias inyectables existentes (insulina frente a ARGLP-1), ventajas sobre los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (iDPP-4) y la experiencia en nuestro país. Concluimos que el mejor momento para iniciar tratamiento con liraglutida es en las fases iniciales de la enfermedad, como candidata a la combinación con metformina. Otros escenarios también son favorables, como la sustitución de los iDPP-4 o bien su adición al tratamiento con insulina.

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### My experience about the optimal timing to propose treatment with liraglutide

**Abstract** The therapeutic options for treating type 2 diabetes mellitus are increasing; despite being a positive development, this wider choice may lead to uncertainty. In this context, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1-RA) have received special attention because of their interesting action profile, low risk of hypoglycaemia and weight loss-inducing ability. We focus our review on liraglutide, the first once-daily administration GLP-1-RA marketed in Spain. The topics discussed include real-life scenarios in Europe and the United States, aspects to be considered among existing injectable therapies (insulin vs. GLP-1-RA), the advantages of GLP-1-RA over the dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (DPP-4-i), and experience in Spain. We conclude that the best time to start treatment with liraglutide is in the early stages of the disease, as a candidate for combination with metformin. Other scenarios are also favourable, such as the replacement of DPP-4-i or its addition to insulin therapy.

© 2017 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alecube@gmail.com (A. Lecube Torelló).

## Introducción

La diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) ya es una de las enfermedades más prevalentes en todo el mundo, a lo que sin duda ha contribuido el progresivo envejecimiento de la población y la creciente prevalencia de la obesidad. Además, el control metabólico alcanzado por los pacientes con DM2 dista mucho de ser considerado óptimo, con menos del 50% de los pacientes con cifras de HbA1c inferiores al 7,0% en todo el mundo. Sin embargo, tras realizar las pertinentes modificaciones en el estilo de vida e iniciar tratamiento con metformina, las opciones terapéuticas disponibles son cada vez mayores e incluyen los inhibidores de la alfa-glucosidasa intestinal, las sulfonilureas, los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (iDPP-4), las meglitinidas, los diversos tipos de insulina, los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa de tipo 2 (iSGLT2), las tiazolidinedionas y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 (ARGLP-1)<sup>1</sup>. Este último dato, sin duda favorable, tiene en ocasiones un efecto negativo al poder ocasionar diversos grados de incertidumbre al escoger la opción terapéutica más adecuada en cada momento, especialmente cuando debemos escoger un segundo fármaco que acompañe a la metformina. En este contexto, las terapias basadas en incretinas y especialmente los ARGLP-1 han recibido una atención considerable. La causa es su atractivo perfil de acción y las potenciales ventajas frente a las opciones más clásicas, como el bajo riesgo de hipoglucemias y la pérdida ponderal conseguida<sup>2</sup>.

Liraglutida, el primero de los ARGLP-1 de una sola administración diaria, comercializado en nuestro país, ha demostrado su eficacia y seguridad en los 6 ensayos clínicos del programa LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*)<sup>3-8</sup>. El programa, que incluyó cerca de 6.500 pacientes de 41 países, de los cuales 4.445 recibieron liraglutida, mostró reducciones sustanciales y sostenidas de la HbA1c, tanto en monoterapia como en combinación con sulfonilureas, tiazolidinedionas, insulina glargina o exenatida, administrado dos veces al día. A ello se asoció, de forma uniforme, baja incidencia de episodios hipoglucémicos, reducciones significativas en el peso corporal y la mejora de perfil de riesgo cardiovascular. Vale la pena destacar la independencia observada entre la reducción ponderal y la mejora de los parámetros glucémicos, lo que sugiere la existencia de diferentes mecanismos de acción para cada uno de estos efectos<sup>9</sup>.

Sin embargo, la vida real difiere notablemente del entorno en que se desarrollan los ensayos clínicos, por lo que la elección entre las distintas opciones terapéuticas continúa siendo problemática. Por ello se han desarrollado diversos estudios con el objetivo de trasladar los efectos obtenidos en los ensayos clínicos a la práctica clínica habitual para intentar establecer el momento más adecuado para la indicación de los ARGLP-1. En este trabajo revisaremos algunos de los estudios de vida real más destacados, con especial atención a los que han evaluado el efecto de liraglutida.

## ¿Qué ocurre cuando añadimos un segundo fármaco a metformina?

Recientemente se ha publicado un metanálisis en que se revisan 62 ensayos clínicos de distribución aleatoria, de

3-9 meses de duración, que ha evaluado las consecuencias de la adición de los distintos agentes farmacológicos a pacientes con DM2 en monoterapia con metformina<sup>10</sup>. Como era de esperar, todos los tratamientos consiguen disminuir la cifra de HbA1c más que el placebo, si bien con distinta intensidad, pues oscilan entre el 0,43% alcanzado con miglitol (un inhibidor de la alfa-glucosidasa intestinal) y el 1,29% con glibenclamida (una sulfonilurea). Entre los ARGLP-1 evaluados, se observan descensos del -0,86% con liraglutida, del -0,80% con exenatida y del -0,56% con lixisenatida. Cuando en el mismo estudio se examina el efecto sobre el peso, la mayor reducción ponderal es similar entre los iSGLT-2 y los ARGLP-1, pero es más homogénea entre los primeros (entre -2,17 y -2,08 kg) y más diversa entre los segundos (entre -2,26 y -1,15 kg). Finalmente, el mayor riesgo de presentar episodios hipoglucémicos se asoció con el uso de insulina glargina, sulfonilureas y nateglinida.

## ¿En qué condiciones se utilizan los análogos del receptor de GLP-1 en Europa?

Se ha analizado el patrón de prescripción y las características de los pacientes con DM2 en los cuales se inicia tratamiento con un ARGLP1 (exenatida dos veces al día [exeBID], liraglutida o exenatida semanal [exeQW]) en 6 países europeos (Alemania, Reino Unido, Francia, Países Bajos, Bélgica y Suecia)<sup>11</sup>. Para ello se recurrió al estudio de los registros médicos electrónicos de IMS LifeLink™ y de Electronic Medical Records, que incluyen los datos de 30.206 pacientes con exeBID, 5.401 individuos con exQW, y 52.155 pacientes con liraglutida. De forma global y como se expone más adelante, lo que se repite posteriormente en otros estudios, la mayoría de individuos son de sexo masculino (el porcentaje oscila en los 6 países entre el 46,0 y el 66,9%), con una media de edad entre 55,4 y 59,3 años. Se observa que el tratamiento con ARGLP-1 se pauta con mayor frecuencia en pacientes que están en monoterapia (la media de tratamientos antidiabéticos en el momento de la prescripción oscila entre 0,72 ± 0,65 y 1,62 ± 0,75), principalmente con metformina (entre el 44,8 y el 86,0%) o sulfonilureas (entre el 6,3 y el 50,5%). Cuando se analiza el seguimiento de los tratamientos prescritos durante los primeros 180 días, aquellos en que se pautó exeBID modificaron el tratamiento concomitante de la diabetes con más frecuencia que aquellos en que se pautó liraglutida o exeQW (37,6-81,7%, 36,8-56,6% y 32,3-47,7%, respectivamente). De forma similar, el porcentaje de pacientes que, transcurridos los 6 meses, mantienen el tratamiento pautado con ARGLP-1 es mayor con liraglutida (50,6-80,1%) y exeQW (57,5-74,6%) que con exeBID (46,8-73,5%).

## Entre las terapias inyectables, ¿qué nos hace optar por los análogos del receptor de GLP-1 o por la insulina?

Esta pregunta intenta responderla el estudio INITIATOR, donde se pone de manifiesto que las características basales del paciente causan un impacto real tanto en la elección del tratamiento inyectable como en la evolución de los parámetros

clínicos<sup>12</sup>. Así, en el estudio INITIATOR se compararon de forma retrospectiva las características basales y el uso de recursos sanitarios entre los pacientes con DM2 que iniciaron tratamiento con insulina glargina o liraglutida. Para ello se analizaron los datos de 2.570 individuos incluidos en la base de datos de 2 aseguradoras norteamericanas (OptumInsight™ y HealthCore®) y se observaron diferencias sustanciales en las características demográficas y clínicas entre los 2 grupos de pacientes. Debe resaltarse que los datos aparecen por separado, en función de la aseguradora. Por una parte, los pacientes insulinizados eran con mayor frecuencia varones (59,2 y 57,7% frente a 51,0 y 47,8%;  $p = 0,018$  y  $p < 0,001$ , respectivamente), tenían peor puntuación en el índice de comorbilidades de Quan-Charlson ( $0,99 \pm 1,64$  y  $1,05 \pm 1,67$  frente a  $0,61 \pm 1,13$  y  $0,73 \pm 1,28$ ;  $p < 0,001$  para ambas comparaciones) y recibían con mayor asiduidad tratamiento con una sulfonilurea (64,7 y 63,1% frente a 43,3 y 42,8%;  $p < 0,001$  para ambas comparaciones). En cambio, los pacientes en que se inició liraglutida eran con mayor frecuencia obesos (10,8 y 9,2% frente a 17,4 y 18,8%;  $p = 0,007$  y  $p < 0,001$ , respectivamente) y presentaban como comorbilidad la dislipemia (74,4 y 50,3% frente a 83,8 y 68,1%;  $p = 0,00$  y  $p < 0,001$ , respectivamente). Además, los pacientes que recibieron tratamiento con insulina glargina presentaban mayores cifras de HbA1c que los tratados con liraglutida ( $9,7 \pm 2,1\%$  y  $9,0 \pm 1,9\%$  frente a  $7,9 \pm 1,5\%$  y  $7,6 \pm 1,3\%$ ;  $p < 0,001$  para ambas comparaciones), con menor porcentaje de individuos con una cifra basal de HbA1c  $< 7,0\%$  (9,2% frente a 29,5%;  $p < 0,001$ ). Cuando se analizó la utilización de recursos sanitarios entre ambas cohortes de tratamiento inyectable, pudo observarse que mayor número de los pacientes tratados con insulina glargina había visitado los servicios de urgencias (5,6 y 6,0% frente a 0,8 y 4,8%;  $p < 0,001$  para ambas comparaciones) y con mayor frecuencia habían estado hospitalizados durante los 30 días previos al inicio de la terapia inyectable (5,4 y 3,8% frente a 0,3 y 0,7%;  $p < 0,001$  para ambas comparaciones).

La dosis media diaria prescrita de insulina glargina fue de 29,9 y de 28,0 unidades, y la dosis de liraglutida, de 1,1 y de 1,4 mg, respectivamente. Cuando se evalúa el seguimiento, la reducción en la cifra de HbA1c fue del 1,1% tras 9 meses y del 0,75% tras 12 meses en los pacientes tratados con insulina glargina, mientras que la reducción fue del 0,58% a los 9 meses y del 0,38% a los 12 meses entre los tratados con liraglutida. En referencia a la incidencia de hipoglucemias, esta fue mayor en los tratados con insulina glargina. Analizando de forma global los resultados del estudio INITIATOR, puede sugerirse que las dos opciones de tratamiento inyectable son usadas en poblaciones distintas: por una parte, la insulina glargina en los individuos con peor control metabólico de su diabetes y que precisan mayor reducción de HbA1c; por otra parte, liraglutida en los pacientes con mejor control glucémico, pero en los cuales la pérdida ponderal se incluye entre los objetivos de tratamiento.

### ¿Cómo se utiliza liraglutida en la vida real en países como Francia, Reino Unido o Italia?

Tras aprobar la comercialización de liraglutida, la Agencia Francesa de Salud (Haute Autorité de Santé) solicitó la realización del estudio EVIDENCE<sup>13</sup>. Su objetivo era investigar

si la eficacia observada en los ensayos clínicos de distribución aleatoria con liraglutida podía trasladarse también en beneficios terapéuticos a la población francesa. Para ello se diseñó un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, que consiguió incluir a un total de 3.152 adultos con DM2 que habían iniciado tratamiento con liraglutida entre septiembre de 2010 y noviembre de 2013. Los médicos participantes se comprometieron a reclutar a 2 de los 3 primeros pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y se recogieron los datos de forma basal y a los 6, 12, 18 y 24 meses. Al inicio del estudio, el 19,5% de los pacientes se encontraba en monoterapia, el 39,5%, en doble terapia, el 34,9%, con 3 fármacos y el 6,0%, con 4 o más tratamientos. En cuanto al tratamiento de base, el 82,1% de los individuos recibía tratamiento con biguanidas, el 57,1% con sulfonilureas, el 40,4% con iDPP-4, y el 15,6% con insulina. A los 3 meses, el porcentaje de pacientes con 1,2 mg diarios de liraglutida era ya del 75,9% y al final del estudio el 49,1 y el 45,5% de los pacientes recibía 1,2 o 1,8 mg, respectivamente. A los 2 años, mantenía la metformina el 82,5% y la sulfonilurea, el 50,9%, el porcentaje de pacientes tratados con iDPP-4 había descendido al 9,7% y la insulina era un tratamiento concomitante en el 24,0% de los casos. Hay que remarcar que la principal razón esgrimida por los médicos prescriptores fue el deseo de mejorar el control glucémico y ponderal de los pacientes.

En el estudio EVIDENCE se observó una reducción significativa ( $p < 0,0001$  en todos los casos) desde basal hasta completar los 2 años de tratamiento con liraglutida de los valores de la HbA1c ( $8,46 \pm 1,46\%$  frente a  $7,44 \pm 1,20\%$ ), la glucemia plasmática en ayunas ( $180 \pm 60$  mg/dl frente a  $146 \pm 44$  mg/dl), el peso corporal ( $95,2 \pm 20,0$  kg frente a  $91,1 \pm 19,6$  kg) y el índice de masa corporal (IMC) ( $34,0 \pm 7,2$  frente a  $32,5 \pm 6,9$  kg/m<sup>2</sup>). Tras estos 2 años, el 29,5% de los pacientes que mantenían el tratamiento con liraglutida había alcanzado una cifra de HbA1c  $\leq 7,0\%$ . La satisfacción del paciente con su tratamiento se evaluó mediante el Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ), cuya puntuación se incrementó de forma significativa tras iniciar tratamiento con liraglutida. Como era de esperar, los principales efectos adversos se produjeron a nivel gastrointestinal, con una frecuencia del 10,9%, y el porcentaje de pacientes con un episodio hipoglucémico o más disminuyó del 6,9 al 4,4%.

En Reino Unido, la Asociación Británica de Diabetología Clínica (Association of British Clinical Diabetologist, ABCD) ha llevado a cabo una experiencia similar<sup>14</sup>. En su auditoría sobre el uso de liraglutida en la práctica clínica describen los datos basales de 3.010 pacientes en los cuales se inició tratamiento con liraglutida, junto con los datos de 2.303 individuos tras 6 meses de seguimiento. Son pacientes procedentes de 264 centros distribuidos por toda su geografía, con un discreto predominio de varones (54,1%), con una media de edad de  $55,4 \pm 11,2$  años, una duración media de su diabetes de 9 (5-13) años, un valor de HbA1c de  $9,32 \pm 1,72\%$  y un IMC de  $39,1 \pm 7,5$  kg/m<sup>2</sup>. El tratamiento de base de los 3.010 pacientes incluía en su mayoría la metformina (82,7%), las sulfonilureas (42,5%) y las tiazolidinedionas (20,5%), así como el 39,6% de individuos tratados con insulina. Entre estos últimos, la insulina se suspendió solo en el 2,6% de los casos. Tras 6 meses de seguimiento, la cifra de HbA1c disminuyó el 0,93%, mientras que el peso lo hizo en 3,7 kg.

Cuando se analiza el papel del IMC inicial (25-29,9 kg/m<sup>2</sup>, 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>, 35-39,9 kg/m<sup>2</sup>, 40-44,9 kg/m<sup>2</sup>, 45-49,9 kg/m<sup>2</sup> y 50-54,9 kg/m<sup>2</sup>) en el descenso de la cifra de HbA1c y en la reducción ponderal se obtienen datos interesantes<sup>15</sup>. Por una parte, no hay diferencias en el descenso de la cifra de HbA1c en función del IMC, pues oscila entre -1,1 y -1,4%. Por otra parte, la pérdida ponderal se incrementa a medida que incrementa el IMC, desde -1,8 hasta -4,4 kg. Sin embargo, cuando esta pérdida de peso se analiza como porcentaje de pérdida del peso inicial, las diferencias desaparecen.

También se ha analizado la reducción de la cifra de HbA1c conseguida con liraglutida, 1,2 mg en Reino Unido en función de la intensidad del tratamiento de base (con 1, 2 o 3 fármacos orales o con insulina) y la duración de la diabetes (entre 0 y 5 años, entre 6 y 10 años, o más de 10 años)<sup>16</sup>. Así, la cifra de HbA1c descendió -1,8 ± 0,1% en los pacientes con un fármaco, -1,7 ± 0,1% en aquellos con dos fármacos, -1,9 ± 0,1% cuando eran tratados con 3 fármacos, y -1,0 ± 0,1% en los que recibían insulina. Es decir, el descenso en el valor de la HbA1c no varía en función del número de hipoglucemiantes orales, pero los 3 grupos de hipoglucemiantes orales consiguen un descenso considerablemente mayor de la HbA1c que el tratamiento con insulina. En relación con la duración de la diabetes, se observa que el descenso de la HbA1c se incrementa de forma progresiva cuanto menor es el tiempo de evolución, y es -2,0 ± 0,1% en los pacientes con menor duración, -1,6 ± 0,1% cuando la duración de la diabetes se sitúa entre 6 y 10 años, y -1,2 ± 0,1% en aquellos con más de 10 años; todas las comparaciones entre los 3 grupos son estadísticamente significativas. Por tanto, parece que estos datos sugieren que la duración de la diabetes y el uso de insulina pronostican una respuesta menor del control glucémico al tratamiento con liraglutida.

En Italia, un estudio retrospectivo observacional ha investigado la correlación entre las características basales de 481 pacientes con DM2 y la evolución del control glucémico y la pérdida de peso a los 4, 8 y 12 meses de haber iniciado tratamiento con liraglutida<sup>17</sup>. Esta cohorte de pacientes presentaba una media de edad de 57,3 ± 9,2 años, tenía un IMC de 37,1 ± 6,6 kg/m<sup>2</sup>, una HbA1c de 8,7 ± 1,3% y un tiempo de evolución de su diabetes de 9,5 ± 6,8 años. De ellos, el 52,2% recibía tratamiento con metformina en monoterapia y el 38,2% estaba tratado con insulina. Tras 12 meses de seguimiento, la cifra de HbA1c disminuyó el -1,2 ± 1,4%, el peso, -3,5 ± 5,8 kg y el IMC, -1,3 ± 2,1 kg/m<sup>2</sup>. El descenso en la cifra de HbA1c y de peso no se diferenció entre aquellos con un IMC mayor o menor de 30 kg/m<sup>2</sup>, lo que indica que la eficacia se mantiene en los pacientes con menor IMC, aunque la reducción de la HbA1c fue considerablemente mayor en los pacientes con menos de 4 años de evolución. Los pacientes tratados con insulina y liraglutida alcanzaron cifras de HbA1c ≤ 7,0% con menor frecuencia que los pacientes no tratados con insulina (21,2% frente a 44,2%;  $p < 0,0001$ ) y perdieron también menos peso (-2,6 ± 5,4 kg frente a -4,5 ± 8,2 kg;  $p = 0,03$ ). De forma similar, entre los pacientes tratados con liraglutida, aquellos en combinación con metformina consiguieron los objetivos de tratamiento con mayor frecuencia que aquellos que no recibían metformina (43,1% frente a 29,7%; *odds ratio* [OR]: 1,80; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,05-3,07). Estos datos reforzarían nuevamente la idea de que los mejores resultados con liraglutida se consiguen en aquellos pacientes en que, tras

el fallo de metformina, debe optarse por la adición de un segundo tratamiento antidiabético.

También en Italia y de manera similar al estudio de la ABCD, se acaba de publicar la evolución durante 3 años de 255 pacientes tratados con liraglutida<sup>18</sup>. Su media de edad era 63,5 ± 9,7 años, el 56,9% eran varones y la duración media de su diabetes era 12,0 ± 8,1 años. En este estudio se observa nuevamente una reducción de la HbA1c de -1,0 ± 0,1% ( $p < 0,0001$  respecto al valor basal), de la glucemia plasmática en ayunas (-46 ± 6 mg/dl;  $p < 0,0001$ ) y del peso (-3,9 ± 0,8 kg;  $p < 0,0001$ ). Como ya se ha descrito, el descenso de la cifra de HbA1c se correlaciona también de forma inversa con la duración de la diabetes, mientras que la reducción ponderal se relacionó directamente con el IMC inicial. Tras 3 años de seguimiento, el 77,8% de los pacientes mantenía el tratamiento con liraglutida.

### ¿Influyen la observancia y la persistencia en el tratamiento con liraglutida sobre los parámetros de control metabólico?

Se ha evaluado de forma retrospectiva el papel de la observancia del tratamiento (definida como la proporción de días en que se realiza el tratamiento o la proporción de días cubiertos [PDC]); una PDC ≥ 0,80 se clasifica como adherente y la persistencia en este (se define como paciente no persistente aquel que falla en el tratamiento durante más de 90 días) en los resultados metabólicos de 1.321 pacientes en los cuales se inició el tratamiento con liraglutida<sup>19</sup>. Así, tras 12 meses de seguimiento, la PDC media fue 0,59, con el 34% de los pacientes considerados como adherentes y con el 60% de los pacientes clasificados como persistentes. Los pacientes adherentes consiguieron con mayor frecuencia reducir ≥ 1,0% la cifra inicial de HbA1c (41 frente a 30%;  $p < 0,001$ ), así como alcanzaron con mayor frecuencia una cifra de HbA1c < 7,0% (51 frente a 39%;  $p < 0,001$ ) y una cifra de HbA1c < 6,5% (35 frente a 26%;  $p < 0,001$ ) que los no adherentes. Por su parte, los pacientes persistentes consiguieron también con mayor frecuencia reducir en un punto la cifra de HbA1c (39 frente a 26%;  $p < 0,001$ ), una cifra de HbA1c < 7,0% (49 frente a 33%;  $p < 0,001$ ) y una HbA1c < 6,5% (34 frente a 23%;  $p < 0,001$ ) que los no persistentes.

Recientemente se han publicado los datos de un nuevo estudio de cohorte retrospectivo con 12.306 pacientes tratados con exeQW y 12.306 pacientes tratados con liraglutida<sup>20</sup>. Para ello se han utilizado datos procedentes de aseguradoras norteamericanas, en pacientes en que se inicia la prescripción y en aquellos en que hay un seguimiento mínimo de 6 meses. Tras este periodo, la persistencia (definida como el porcentaje de pacientes que continúan tomando su tratamiento) observada con liraglutida y exeQW fue similar, del 66 y el 63%, respectivamente. La observancia (PDC) fue de 0,68 ± 0,28 con liraglutida en comparación con el 0,69 ± 0,30 con exeQW. Sin embargo, aparecieron diferencias cuando se consideró si el paciente había realizado un tratamiento previo con exeBID: entre los pacientes con exeQW, el 76% de los tratados previamente con exeBID continuaba el tratamiento a los 6 meses frente al 59% de los que no habían realizado tratamiento con exeBID. En los tratados con liraglutida, el 77% de los que previamente recibían tra-



tamiento con exeBID continuaban tratamiento frente al 63% de aquellos que previamente no habían recibido tratamiento con exeBID.

### ¿Qué ventajas aporta un análogo del receptor del GLP-1 frente a los iDPP-4?

Se ha comunicado la experiencia en Gales, en la práctica clínica de pacientes con DM2 tratados con terapias basadas en incretinas y seguidos durante 12 meses<sup>21</sup>. Se recogieron los datos de forma retrospectiva procedentes de 1.114 pacientes: 256 con liraglutida, 148 con exeBID y 710 con diversos iDPP-4 (sitagliptina, saxagliptina y vildagliptina). En relación con las características basales, los pacientes en que se pautó un ARGLP-1 presentaban mayor cifra de HbA1c ( $9,6 \pm 0,5\%$  con liraglutida,  $9,8 \pm 0,8\%$  con exeBID y  $8,1 \pm 0,4\%$  con iDPP-4;  $p < 0,05$  para la comparación entre ambos ARGLP-1 y los iDPP-4), así como mayor duración de su diabetes ( $11,5 \pm 6,6$  años con liraglutida,  $12,8 \pm 8,2$  años con exeBID y  $6,9 \pm 4,1$  con iDPP-4;  $p < 0,05$  entre ambos ARGLP-1 y los iDPP-4), mayor IMC ( $39,5 \pm 6,4$  kg/m<sup>2</sup> con liraglutida,  $40,2 \pm 8,6$  kg/m<sup>2</sup> con exeBID y  $31,1 \pm 4,5$  kg/m<sup>2</sup> con iDPP-4;  $p < 0,05$  entre ambos ARGLP-1 y los iDPP-4). En relación con el tratamiento hipoglucemiante de base antes del inicio del tratamiento incretínico, aquellos con un ARGLP-1 recibían con mayor frecuencia tratamiento con sulfonilureas (79,5% con liraglutida, 78,9% con exeBID y 60,1% con iDPP-4;  $p < 0,05$  entre ambos ARGLP-1 y los iDPP-4) y con menor asiduidad tratamiento con metformina (5,5% con liraglutida, 2,7% con exeBID y 15,8% con iDPP-4;  $p < 0,05$  entre iDPP4 y ambos ARGLP-1). A los 12 meses, el descenso de la HbA1c fue considerablemente mayor con liraglutida ( $-1,23\%$ ) que con exeBID ( $-0,79\%$ ;  $p < 0,05$ ) y con los iDPP-4 ( $-0,72\%$ ;  $p < 0,05$ ), mientras que la pérdida de peso fue considerablemente mayor con liraglutida ( $-3,9$  kg) y exeBID ( $-2,9$  kg) en comparación con iDPP-4 ( $-0,8$  kg;  $p < 0,05$  para ambas comparaciones).

En este estudio, algunos pacientes inicialmente tratados con iDPP-4 iniciaron tratamiento con un ARGLP-1 (el 21,1% en el grupo de liraglutida y el 6,8% en el grupo de exeBID)<sup>21</sup>. En ellos, las reducciones de la HbA1c y de peso tras los 12 meses de seguimiento fueron evidentes tanto con liraglutida ( $-0,9 \pm 0,6\%$  y  $-2,5 \pm 1,8$  kg, respectivamente) como con exeBID ( $-0,7 \pm 0,9\%$  y  $-2,3 \pm 2,1$  kg, respectivamente), aunque solo significativos en el grupo de liraglutida. De forma similar, entre los pacientes previamente tratados con exeBID, esta fue sustituida por liraglutida, principalmente justificada esta sustitución por problemas de tolerabilidad (62,6%) y una reducción insuficiente de la cifra de HbA1c (28,4%). En estos pacientes, tras 12 meses de tratamiento con liraglutida, se observó una reducción importante tanto de la HbA1c ( $-0,8 \pm 0,3\%$ ;  $p < 0,05$ ) como de peso ( $-2,1 \pm 3,1$  kg;  $p < 0,05$ ).

Cuando se preguntó a los pacientes sobre sus preferencias respecto al tratamiento, la respuesta fue considerablemente mayor en los tratados con ARGLP-1 que en aquellos tratados con iDPP4 (62,5 frente a 37,5%;  $p < 0,05$ )<sup>21</sup>. La pérdida de peso fue el determinante más importante para preferir un ARGLP-1, mientras que el modo de administración lo fue en los tratados con iDPP4. El análisis de regresión logística mostró que la probabilidad de estar satisfecho con el trata-

miento con un ARGLP-1 se incrementa a medida que aumenta el IMC (OR: 1,54; IC del 95%, 1,22-1,69), la duración de la diabetes (OR: 1,32; IC del 95%, 1,12-1,99) y el nivel de HbA1c (OR: 1,09; IC del 95%, 1,04-1,29).

Más recientemente, en Estados Unidos se ha comunicado la comparación retrospectiva de 376 pacientes que iniciaron tratamiento con liraglutida y 1.089 que lo hicieron con sitagliptina<sup>22</sup>. Basalmente, los segundos eran individuos de mayor edad ( $54 \pm 8,9$  frente a  $58 \pm 10,8$  años;  $p < 0,01$ ). Tras controlar diversos factores de confusión, después de 6 meses de seguimiento, los pacientes tratados con liraglutida presentaron mayor reducción de la HbA1c que los tratados con sitagliptina (0,95 frente a 0,63%;  $p < 0,01$ ), y con mayor frecuencia alcanzaron el objetivo de una HbA1c  $\leq 6,5\%$  (OR: 2,00;  $p < 0,01$ ) y  $\leq 7,0\%$  (OR: 1,55;  $p < 0,01$ ).

### ¿Cuál es la experiencia en España?

En España se ha publicado la experiencia de 753 pacientes con DM2 que iniciaron tratamiento con liraglutida, con una cifra basal de HbA1c de  $8,4 \pm 1,4\%$  y un IMC de  $38,6 \pm 5,4$  kg/m<sup>2</sup>.<sup>23</sup> Se trata de un estudio retrospectivo y observacional. El tratamiento previo de la diabetes incluía un solo fármaco en el 47,1% de los individuos, mientras que el 28,3% estaba con doble terapia y el 14,5% utilizaba tres fármacos o más. Entre los fármacos utilizados, el 87% tomaba metformina, el 20% alguna sulfonilurea, el 27,9% un iDPP-4 y el 27,2% se administraba insulina. Tras un seguimiento de 3-6 meses, se observó una reducción en la HbA1c de  $-1,1 \pm 1,2\%$ , pues se llegó a una cifra de  $7,3 \pm 1,3\%$ , y una reducción del peso de  $-4,6 \pm 5,3$  kg, que disminuyó el IMC hasta  $36,9 \pm 0,3$  kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$  en todas las comparaciones). De forma global, el 48,3% de los pacientes tratados con liraglutida consiguió una HbA1c  $\leq 7\%$ , el 59,4% una reducción ponderal mayor del 3% y en el 28,1% de los individuos se alcanzaron ambos objetivos. Al igual que en otros estudios, el efecto de liraglutida sobre el peso fue mayor en aquellos pacientes con mayor IMC. En el grupo de pacientes en que liraglutida sustituyó a la terapia basal con un iDPP-4, se produjo un descenso del  $-1,0\%$  en la HbA1c ( $p < 0,001$ ) y una reducción ponderal de  $-4,5$  kg ( $p < 0,001$ ). Cuando liraglutida se añadió a la insulina, se consiguió una reducción de la HbA1c de  $-1,08\%$  ( $p < 0,001$ ) y una reducción ponderal de  $-4,15$  kg ( $p < 0,001$ ).

### Conclusión

En la DM2, combinada con metformina, liraglutida tiene una potencia hipoglucemiante similar a la exhibida por la insulina, con la ventaja de causar pérdida de peso y no incrementar el riesgo de hipoglucemias. Además, los diferentes trabajos realizados en escenarios de la vida real en algunos países europeos y Estados Unidos sugieren que el mejor momento para iniciar tratamiento con un ARGLP-1 como liraglutida sería durante los primeros años de evolución de la enfermedad y, por tanto, debería ser considerada seriamente como la familia farmacológica candidata a la combinación con metformina. A pesar de ello, otros escenarios clínicos son posibles y ventajosos para los ARGLP-1 como

liraglutida, como la sustitución de los iDPP-4 o bien la adición del ARGLP-1 sobre el tratamiento con insulina.

## Conflicto de intereses

Albert Lecube Torelló y Diego Bellido Guerrero participan en el Advisory Board, realizan ponencias y reciben subvención para proyectos de investigación relacionados con Novo Nordisk.

## Bibliografía

- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:140-9.
- Barnett AH. The role of GLP-1 mimetics and basal insulin analogues in type 2 diabetes mellitus: guidance from studies of liraglutide. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:304-14.
- Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*. 2009;32:84-90.
- Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomized, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2009;373:473-81.
- Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 2009;32:1224-30.
- Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomized controlled trial. *Diabetologia*. 2009;52:2046-55.
- Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009;374:39-47.
- Marre M, Shaw J, Brandle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*. 2009;26:268-78.
- Fadini GP, Simioni N, Frison V, Dal Pos M, Bettio M, Rocchini P, et al. Independent glucose and weight-reducing effects of Liraglutide in a real-world population of type 2 diabetic outpatients. *Acta Diabetol*. 2013;50:943-9.
- Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsberry WJ, Kohn CG, Doleh Y, et al. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10:e0125879.
- Divino V, DeKoven M, Hallinan S, Varol N, Wirta SB, Lee WC, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment patterns among type 2 diabetes patients in six european countries. *Diabetes Ther*. 2014;5:499-520.
- Thayer S, Wei W, Buysman E, Brekke L, Crown W, Grabner M, et al. The INITIATOR Study: pilot data on real-world clinical and economic outcomes in US patients with type 2 diabetes initiating injectable therapy. *Adv Ther*. 2013;30:1128-40.
- Gautier JF, Martinez L, Penfornis A, Eschwège E, Charpentier G, Huret B, et al. Effectiveness and persistence with liraglutide among patients with type 2 diabetes in routine clinical practice-EVIDENCE: A prospective, 2-year follow-up, observational, post-marketing study. *Adv Ther*. 2015;32:838-53.
- Ryder B, Thong K. Findings from the Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) nationwide exenatide and liraglutide audits. In: Vora J, ed. *Hot topics in diabetes*. 5th ed. London: Synergy; 2012. p. 49-61.
- Ryder B, Sen-Gupta P, Thong KY; ABCD nationwide liraglutide audit contributors. Liraglutide is effective across a range of obese body mass indices; findings from the Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) nationwide liraglutide audit. *Diabetologia*. 2012;55 Suppl 1:S330.
- Thong KY, McGowan BM, Htay T, Pernet A, Kelly C, Rajeswaran C, et al. Insulin treatment and longer diabetes duration both predict poorer glycaemic response to liraglutide treatment in type 2 diabetes: the Association of British Clinical Diabetologists Nationwide Liraglutide Audit. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2015;15:169-72.
- Lapolla A, Frison V, Bettio M, Dal Pos M, Rocchini P, Panebianco G, et al. Correlation between baseline characteristics and clinical outcomes in a large population of diabetes patients treated with liraglutide in a real-world setting in Italy. *Clin Ther*. 2015;37:574-84.
- Ponzani P, Scardapane M, Nicolucci A, Rossi MC. Effectiveness and safety of liraglutide after three years of treatment. *Minerva Endocrinol*. 2016;41:35-42.
- Buysman EK, Liu F, Hammer M, Langer J. Impact of medication adherence and persistence on clinical and economic outcomes in patients with type 2 diabetes treated with liraglutide: a retrospective cohort study. *Adv Ther*. 2015;32:341-55.
- Yu M, Xie J, Fernandez Lando L, Kabul S, Swindle RW. Liraglutide versus exenatide once weekly: persistence, adherence, and early discontinuation. *Clin Ther*. 2016;38:149-60.
- Evans M, McEwan P, O'Shea R, George L. A retrospective, case-note survey of type 2 diabetes patients prescribed incretin-based therapies in clinical practice. *Diabetes Ther*. 2013;4:27-40.
- Li Q, Chitnis A, Hammer M, Langer J. Real-world clinical and economic outcomes of liraglutide versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. *Diabetes Ther*. 2014;5:579-90.
- Mezquita-Raya P, Reyes-Garcia R, Moreno-Perez O, Escalada-San Martín J, Ángel Rubio Herrera M, Lopez de la Torre Casares M. Clinical Effects of Liraglutide in a Real-World Setting in Spain: eDiabetes-Monitor SEEN Diabetes Mellitus Working Group Study. *Diabetes Ther*. 2015;6:173-85.