

Albiglutida

Indicació avaluada: tractament de la diabetis mellitus tipus 2 en adults per millorar el control glucèmic com a monoteràpia quan la dieta i l'exercici per si sols no proporcionen un control glucèmic adequat, en pacients per a qui l'ús de metformina no es considera apropiat a causa de contraindicacions o intolerància, i com a tractament addicional en combinació amb altres medicaments hipoglucemiants incloent-hi insulina basal, quan aquests, juntament amb la dieta i l'exercici, no proporcionen un control glucèmic adequat.

COMPARADORS: sulfonilurees en monoteràpia; sulfonilurees, pioglitazona, glinides, gliptines i anàlegs de GLP-1 en teràpia doble amb metformina; pioglitazona i gliptines en teràpia triple amb metformina i sulfonilurees; insulina.

Punts clau

- Albiglutida és un altre principi actiu del grup dels anàlegs del GLP-1 autoritzat per al tractament de la diabetis mellitus tipus 2 (DM 2), si bé és l'únic que de moment té la indicació en monoteràpia.
- La indicació finançada d'albiglutida està restringida al tractament en combinació com a alternativa antidiabètica i quan no sigui necessària una disminució del pes.
- Alguns dels estudis que formen part del seu desenvolupament clínic són de disseny obert i han inclòs poblacions heterogènies, la qual cosa constitueix una important limitació metodològica. L'eficàcia d'albiglutida s'ha valorat mitjançant la reducció de l'HbA1c i no es disposa de dades d'eficàcia en termes de reducció de la morbimortalitat cardiovascular.
- Albiglutida no ha demostrat oferir beneficis addicionals a les alternatives ja existents en monoteràpia. En tractament combinat, ha assolit reduccions en els nivells d'HbA1c de 0,7%-0,8% en els diferents estudis davant de comparador actiu (insulina glargina, insulina lispro i liraglutida).
- No s'han fet estudis comparatius amb exenatida d'administració setmanal.
- Albiglutida té un efecte més modest en la reducció del pes corporal comparat amb la resta d'anàlegs del GLP-1, de manera que no comparteix amb els altres fàrmacs del grup aquest valor afegit.
- El seu perfil de seguretat és similar al d'altres anàlegs del GLP-1. Albiglutida s'ha associat a una menor incidència d'efectes adversos gastrointestinals que altres anàlegs del GLP-1. En canvi, s'han observat més reaccions en el punt d'injecció al grup de pacients tractats amb albiglutida que en els que van rebre liraglutida o insulina.
- El maneig dels seus possibles efectes adversos es pot veure dificultat pel seu perfil farmacocinètic, ja que una vegada interrompuda la seva administració els nivells plasmàtics continuen presents unes 4-5 setmanes més.
- Albiglutida compta amb un pla de gestió de riscos en el qual s'està realitzant un seguiment, entre altres aspectes, de les pancreatitis agudes, seguretat cardiovascular, com també la incidència de carcinoma medul·lar tiroide i càncer de pàncrees.
- Albiglutida s'administra a través d'injecció subcutània en un règim posològic setmanal. Requereix reconstitució prèvia a la seva administració.

Paraules clau: Anàlegs GLP-1, diabetis mellitus tipus 2.

INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN PHF-APC*

N.12/2015

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Eperzan®, 30 i 50 mg pols i dissolvent per a solució injectable; GlaxoSmithKline

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Manitol (E-421)

CODI ATC

A10BX13

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Maig 2014

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica. Validació sanitària

DATA D'AVALUACIÓ

Maig 2015

* Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut

Lloc en la terapèutica

En el tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2 (DM2), les recomanacions de les guies de pràctica clínica¹⁻⁴ situen metformina com la primera opció de tractament en aquells pacients en els quals les mesures no farmacològiques han resultat ineficaces per aconseguir un control glucèmic adequat.

Quan la monoteràpia resulti ineficaç, es recomana la doble teràpia amb l'associació de metformina més sulfonilurea. En determinades circumstàncies i en funció de les característiques del pacient, les glitazones (pioglitazona), les glinides o els inhibidors de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) es poden utilitzar en teràpia doble com alternatives a metformina o sulfonilurea (en cas d'intolerància o contraindicació).¹⁻⁴ Si la teràpia doble tampoc no aconsegueix un control adequat, es recomana l'addició d'un altre agent antidiabètic, preferentment insulina,¹⁻⁴ llevat que existeixin problemes per a la insulinització a causa de les característiques del pacient i l'ús de la insulina pugui ser inadequat o inacceptable.

Tenint en compte la falta de dades d'eficàcia, en termes de morbimortalitat, i de seguretat a llarg termini, els anàlegs del GLP-1 constituïrien una opció en la triple teràpia en lloc d'insulina en pacients obesos amb IMC \geq 30-35 kg/m² o amb problemes importants per a la insu-

linització o en cas de falta d'eficàcia o intolerància amb altres tractaments previs.⁴ El tractament s'ha de valorar als sis mesos i s'ha de continuar únicament si la reducció de l'HbA1c és almenys d'un 1,0% i la pèrdua de pes d'almenys 3% del pes inicial.⁴

Albiglutida constitueix una alternativa més, dins del grup dels anàlegs del GLP-1, per al tractament de tercera línia de la DM2 en pacients que no hagin aconseguit una resposta adequada amb altres antidiabètics o que presentin contraindicacions. La seva administració setmanal pot ser un avantatge potencial davant la resta d'anàlegs del GLP-1 d'administració diària, encara que no s'han fet estudis específics destinats a valorar el benefici en termes d'adherència. A més, ha mostrat una eficàcia menor en la reducció de l'HbA1c en l'únic estudi on s'ha comparat amb un altre anàleg del GLP-1 (liraglutida).

Les dades disponibles per a albiglutida, tant en monoteràpia com en combinació, no permeten concloure que aporti un valor afegit significatiu en termes d'eficàcia ni de seguretat davant d'altres alternatives terapèutiques disponibles per al tractament de la DM2 amb major experiència clínica. Així mateix, les dades de seguretat a llarg termini d'albiglutida són encara limitades.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades⁵

Albiglutida està indicada en el tractament de la DM2 en adults per millorar el control glucèmic com a:

Monoteràpia: quan la dieta i l'exercici per si sols no proporcionen un control glucèmic adequat, en pacients per als quals l'ús de metformina no es considera apropiat a causa de contraindicacions o intolerància.

Tractament addicional en combinació amb altres medicaments hipoglucemiants incloent-hi insulina basal, quan aquests, juntament amb la dieta i l'exercici, no proporcionen un control glucèmic adequat.

Mecanisme d'acció⁵

Albiglutida pertany al grup dels incretinmimètics. És un agonista del receptor del pèptid-1 similar al glucagó (GLP-1) que incrementa, de manera glucosadependent, la secreció d'insulina de les cèl·lules β -pancreàtiques, suprimint la secreció del glucagó. Albiglutida també alenteix el buidatge gàstric.

Dades farmacocinètiques⁵

Després de l'administració subcutània d'albiglutida (dosi única de 30 mg), la C_{màx} assolida va ser d'1,74 mcg/ml als 3-5 dies després de l'administració. S'elimina principalment per filtració glomerular i consegüent degradació proteolítica. La semivida d'eliminació és d'aproximadament 5 dies.

Posologia i forma d'administració⁵

La dosi recomanada és de 30 mg una vegada a la setmana, administrada per via subcutània. Aquesta dosi es pot augmentar a 50 mg una vegada a la setmana segons la resposta glucèmica individual. No s'ha d'administrar per via intravenosa ni intramuscular.

Requereix reconstitució prèvia a la seva administració. Cada dosi ha de ser administrada a l'abdomen, a la cuixa o a la part superior del braç, immediatament després de la suspensió de la pols en el dissolvent. Es recomana una formació apropiada per als qui administrin el producte. El pacient ha de seguir acuradament les instruccions per a l'usuari incloses a l'envàs.

S'ha d'administrar el mateix dia cada setmana. En cas de ser necessari, es pot canviar el dia de l'administració setmanal, sempre que l'última dosi hagi estat administrada 4 dies abans o més. Es pot administrar a qualsevol hora del dia.

Si s'oblida una dosi, aquesta s'ha d'administrar tan aviat com sigui possible. A partir de llavors, els pacients poden reprendre la seva pauta setmanal de dosificació. No s'han d'administrar dues injeccions el mateix dia.

Dades d'eficàcia

L'eficàcia i la seguretat d'albiglutida s'han avaluat en vuit assajos clínics fase III (programa HARMONY) controlats amb diversos comparadors actius (sitagliptina, glimepirida, insulina glargina, insulina lispro i liraglutida) i placebo (veure Taula 1). Es disposa tant d'estudis que han avaluat l'eficàcia d'albiglutida en monoteràpia com

en tractament combinat: només amb metformina, amb diversos agents hipoglucemians (dos o tres) i amb insulina glargina. A més, en un assaig clínic específic, s'ha estudiat l'eficàcia d'albiglutida en pacients amb insuficiència renal.⁶

Taula 1. Característiques dels assajos clínics inclosos

Estudis	Disseny	Teràpia de base	Durada	N	Grup intervenció	Grup comparador
Monoteràpia						
HARMONY 2 ⁷	ACA fase III, cegament doble	Dieta + exercici	52 + 104 setmanes	N = 295	ALB 30 i 50 mg setmanal	PBO
Tractament combinat						
HARMONY 3 ⁸	ACA fase III, cegament doble	MET	104 + 52 setmanes	N = 1049	ALB 30 mg setmanal (fins a 50 mg)	PBO GLIM SITA
HARMONY 4 ⁹	ACA fase III, obert	MET ± SU	52 + 104 setmanes	N = 778	ALB 30 mg setmanal (fins a 50 mg)	INSULINA Glargina
HARMONY 1 ¹⁰	ACA fase III, cegament doble	PIO ± MET	52 + 104 setmanes	N = 301	ALB 30 mg setmanal	PBO
HARMONY 5 ¹¹	ACA fase III, cegament doble	MET ± GLIM	52 + 104 setmanes	N = 685	ALB 30 mg setmanal (fins a 50 mg)	PBO PIO
HARMONY 7 ¹²	ACA, fase III, obert	MET, SU, PIO o les seves combinacions	32 + 32 setmanes	N = 841	ALB 30 mg setmanal (fins a 50 mg)	LIRA
HARMONY 6 ¹³	ACA, fase III, obert	Insulina glargina + ADO	26 + 26 setmanes	N = 563	ALB 30 mg setmanal (fins a 50 mg)	INSULINA Lispro preprandial
Poblacions especials						
HARMONY 8 ¹⁴	ACA fase III, cegament doble en pacients amb IR	MET, SU, PIO soles o combinades	26 + 26 setmanes	N = 507	ALB 30 mg setmanal (fins a 50 mg)	SITA

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ADO: antidiabètic oral; ALB: albiglutida; GLIM: glimepirida; IR: insuficiència renal; LIRA: liraglutida; MET: metformina; PBO: placebo; PIO: pioglitazona; SITA: sitagliptina; SU: sulfonilurea.

La variable principal d'eficàcia analitzada va ser el canvi dels nivells plasmàtics d'HbA1c respecte als valors basals, en diferents moments segons l'estudi considerat (des de la setmana 26 fins a la 104).

Com a variables secundàries d'eficàcia es van incloure, entre altres, diferents paràmetres de la glucosa plasmàtica, percentatge de pacients que van assolir valors d'HbA1c < a 6,5, 7 i 7,5% i canvi en el pes corporal.⁶

En els estudis pivots es van incloure un total de 6.043 pacients amb DM2, dels quals 3.358 van ser tractats amb albiglutida. El 66,8% van ser de raça blanca i un 52% van ser homes. L'edat mitjana va ser 55,9 anys (un 19% \geq 65 anys), l'índex de massa corporal (IMC) de 32,62 kg/m² i l'HbA1c basal es trobava entre 8,09 i 8,46%.

Els estudis es van dissenyar amb l'objectiu de demostrar la superioritat d'albiglutida davant de placebo i la no inferioritat davant del comparador actiu amb un marge prefixat de 0,3% o 0,4% (per als estudis HARMONY 6 vs. insulina lispro i HARMONY 8 vs. sitagliptina).

Eficàcia d'albiglutida davant de comparador actiu

L'eficàcia d'albiglutida respecte a comparador actiu s'ha estudiat en tres assajos diferents en els quals ha estat avaluada davant d'insulina glargina, liraglutida i insulina lispro.^{9,12,13} En pacients amb insuficiència renal també es disposa d'un estudi en el qual albiglutida s'ha comparat davant de sitagliptina¹⁴.

En l'estudi controlat amb insulina glargina (HARMONY 4),⁹ es van incloure pacients en tractament amb MET \pm SU. La dosi mitjana de GLIM rebuda va ser 5,4 mg. Els pacients tractats amb insulina glargina van començar amb una dosi diària total entre 2 i 40 unitats (uts) (dosi mitjana diària de 10 uts), i en la setmana 52 la dosi diària total d'insulina es trobava entre 3 i 230 uts (dosi mitjana diària 30 uts).

Es va aconseguir demostrar la no-inferioritat d'albiglutida vs. insulina glargina a les 52 setmanes de tractament, tenint en compte les reduccions mitjanes en l'HbA1c assolides, com també les diferències entre els grups de tractament (veure taula 2). En els pacients tractats amb albiglutida es van assolir reduccions en el pes corporal de 1,06 kg mentre el tractament amb insulina glargina va suposar un increment del pes corporal de 1,57 kg.

L'estudi HARMONY 7¹² va comparar l'eficàcia d'albiglutida davant de liraglutida (dosi: 0,6 a 1,8 mg/dia) en pacients que estaven en tractament amb metformina,

Taula 2. Resultats dels estudis del programa HARMONY vs. comparador actiu

EFICÀCIA D'ALBIGLUTIDA EN LA REDUCCIÓ DE L'HbA1C EN TRACTAMENT COMBINAT DAVANT DE COMPARADOR ACTIU						
Estudi	Tractament de base	ALBIGLUTIDA		COMPARADOR		Diferència entre tractaments (%) (IC 95%); p
		N	Reducció mitjana (%)	N	Reducció mitjana (%)	
HARMONY 4 ⁹	MET \pm SU	504	-0,67	241	-0,79	0,11 (-0,04 a 0,27); 0,0086
HARMONY 7 ¹²	MET, SU, PIO o les seves combinacions	402	-0,78	403	-0,99	0,21 (0,08 a 0,34); 0,0846
HARMONY 6 ¹³	Insulina glargina + ADOs	282	-0,82	281	-0,66	-0,16 (-0,32 a 0,00); <0,0001

ADO: antidiabètic oral; MET: metformina; SU: sulfonilurea; PIO: pioglitazona.

sulfonilurea, glitazones en monoteràpia o en combinació. Liraglutida es va mostrar estadísticament superior a albiglutida amb una diferència en la reducció dels nivells d'HbA1c respecte als valors basals d'un 0,21% (veure taula 2). A més, liraglutida va aconseguir una major reducció del pes corporal (diferència entre tractaments: 1,55 kg; IC95%: 1,05 a 2,06; p < 0,0001).

En l'estudi HARMONY 6¹³ es va avaluar l'eficàcia d'albiglutida davant d'insulina lispro, en pacients tractats amb insulina glargina en combinació amb antidiabètics orals (metformina, glitazones, inhibidors de l'alfaglicosidasa). El rang de dosi d'insulina lispro va ser ampli tant a l'inici (d'1 a 90 uts) com a les 52 setmanes (de 3 a 222 uts).

La reducció dels nivells d'HbA1c va ser lleugerament superior en el grup tractat amb albiglutida (-0.82% vs. -0.66%). La diferència entre tractaments va ser de

-0,16% (IC95% -0,32 a 0,00; p < 0,0001), aconseguint el criteri de no-inferioritat preespecificat (0,4%).

Adicionalment, es disposa de dos estudis (HARMONY 3 i 5)^{8,11} controlats amb comparador actiu (sitagliptina, glimepirida i pioglitazona) i placebo, en els quals l'anàlisi principal de la variable d'eficàcia va ser davant de placebo.

En l'estudi HARMONY 3⁸ es va comparar l'eficàcia d'albiglutida davant de sitagliptina (100 mg/dia), glimepirida (2-4 mg/dia) i placebo, tots en tractament combinat amb MET. La dosi mitjana d'albiglutida la setmana 104 va ser 40,52 mg, i la de glimepirida, 3,076 mg, en el mateix moment de l'estudi. La variable principal va ser el canvi en els valors de l'HbA1c després de 104 setmanes. Es va fer una anàlisi de superioritat en la comparació amb placebo i una anàlisi de no-inferioritat, seguida de superioritat, davant dels comparadors actius.

Taula 3. Resultats de l'estudi HARMONY 3

EFICÀCIA D'ALBIGLUTIDA EN LA REDUCCIÓ DE L'HbA1C EN TRACTAMENT COMBINAT AMB MET				
Estudi	Tractament de base	Grup intervenció	Grup control	Diferència entre tractaments (%) (IC 95%); p
HARMONY 3 ⁸	MET	ALBIGLUTIDA	PBO	-0,91 (-1,16 a -0,65); <0,0001*
			SITA	-0,35 (-0,53 a -0,17); <0,0001*; 0,0001*
			GLIM	-0,27 (-0,45 a -0,09); <0,0001*; 0,0033*

GLIM: glimepirida; MET: metformina; PBO: placebo; SITA: sitagliptina; * anàlisi de superioritat; * anàlisi de no-inferioritat.

Els resultats a la taula 3 mostren la superioritat d'albiglutida davant de placebo i d'ambdós comparadors (sitagliptina i glimepirida). Albiglutida va aconseguir reduccions de l'HbA1c de -0,63% a les 104 setmanes de tractament, mentre que sitagliptina i glimepirida van assolir reduccions més modestes (-0,28% i -0,36% respectivament). Amb referència a la reducció del pes corporal, aquesta va ser numèricament inferior amb sitagliptina que amb albiglutida (-0,86 kg vs. -1,21 kg), mentre que davant de glimepirida la diferència va ser estadísticament significativa per a albiglutida (-1,21 kg [IC95% -1,68 a -0,74] vs. +1,17 kg [IC95% 0,70 a 1,63]; p < 0,0001).

En l'estudi HARMONY 5¹¹ es va comparar l'eficàcia d'albiglutida davant de placebo i pioglitazona 30 mg diaris (amb possibilitat d'incrementar a 45 mg diaris si era necessari) en pacients tractats prèviament amb MET ± glimepirida. Es va fer una anàlisi de superioritat en la comparació amb placebo i una anàlisi de no-inferioritat, seguida de superioritat, davant de pioglitazona.

Es van observar reduccions estadísticament significatives de l'HbA1c la setmana 52 de tractament respecte al valor basal en comparació amb placebo. Davant de pioglitazona, no es va assolir el criteri de no-inferioritat prefixat (veure taula 4).

Taula 4. Resultats de l'estudi HARMONY 5

EFICÀCIA D'ALBIGLUTIDA EN LA REDUCCIÓ DE L'HbA1C EN TRACTAMENT COMBINAT AMB MET				
Estudi	Tractament de base	Grup intervenció	Grup control	Diferència entre tractaments (%) (IC 95%); p
HARMONY 5 ¹¹	MET + SU	ALBIGLUTIDA	PBO	-0,87 (-1,07 a -0,68); 0,0012*
			PIOGLITAZONA	0,25 (0,10 a 0,40); 0,2685*

MET: metformina; PBO: placebo; SU: sulfonilurea; * anàlisi de superioritat; * anàlisi de no-inferioritat.

Es va observar un increment del pes corporal en el grup de pioglitazona, mentre que en els pacients tractats amb albiglutida es va observar una lleugera reducció del pes.

Eficàcia d'albiglutida davant de placebo

L'eficàcia d'albiglutida (30 i 50 mg setmanals) en monoteràpia es va comparar amb placebo en l'estudi considerat pivot per a aquesta indicació (HARMONY 2),⁷ en pacients que no havien rebut prèviament cap tractament farmacològic (només dieta i exercici). La variable principal d'eficàcia es va mesurar a les 52 setmanes i l'estudi va continuar fins a la setmana 156.

Les reduccions en els nivells plasmàtics d'HbA1c observats (ajustats per placebo) van ser clínicament rellevants per a ambdues dosis d'albiglutida (-0,84% vs. -1,04% per a 30 i 50 mg, respectivament). En el grup tractat

amb la dosi menor, la reducció del pes corporal aconseguida (-0,39 kg) va ser inferior a l'observada en els pacients tractats amb placebo (-0,66 kg), mentre que la reducció aconseguida per la dosi superior va ser més gran que la del grup placebo (-0,86 kg).

En l'altre estudi controlat amb placebo es va avaluar l'eficàcia d'albiglutida (únicament la dosi de 30 mg) en tractament combinat amb PIO ± MET (HARMONY 1). La variable principal d'eficàcia es va mesurar a les 52 setmanes i l'estudi va continuar fins a la setmana 156.

Els resultats van mostrar la superioritat d'albiglutida davant de placebo en assolir-se una reducció de l'HbA1c de -0,75 (IC95% -0,95 a -0,56).¹⁰ A diferència d'altres estudis, es va observar un increment de pes corporal tant en el grup placebo com en els pacients tractats amb albiglutida (+0,45 kg i +0,28 kg, respectivament).

Eficàcia d'albiglutida en pacients amb insuficiència renal

L'estudi HARMONY 8 va comparar l'eficàcia d'albiglutida amb sitagliptina (25, 50 o 100 mg; les dosis es van ajustar a l'inici en funció de la TFG_e) en pacients amb DM2 i insuficiència renal lleu, moderada o greu (TFG_e \geq 15 y < 90 ml/min/1,73 m²). Els pacients inclosos estaven en tractament amb MET, SU o PIO, sols o combinats. La variable principal d'eficàcia es va mesurar a les 26 setmanes de tractament. Es va fer una anàlisi de no-inferioritat davant de sitagliptina, seguit de superioritat si el criteri de no-inferioritat s'assolia.

Els resultats de l'estudi van mostrar la superioritat d'albiglutida davant de sitagliptina en la variable principal d'eficàcia (-0,83% vs. -0,52%, p = 0,0003) sent la diferència entre tractaments -0,32% (IC95% -0,49 a -0,15). Els resultats segons subgrups mostren que el canvi mig de l'HbA1c va ser similar en els pacients amb IR lleu i moderada tractats amb albiglutida (-0,80% i -0,83%, respectivament) i lleugerament més gran en els pacients amb IR greu (-1,08%). Els resultats de l'anàlisi han de ser interpretats amb cautela a causa del petit nombre de subjectes en el subgrup d'insuficiència renal greu (n = 19).

Dades de seguretat

Reaccions adverses^{5,6}

Les reaccions adverses (RA) més freqüents durant els assajos clínics (\geq 5% dels pacients tractats) van ser principalment gastrointestinals (diarrea [13%] i nàusees [12%]), infeccions del tracte respiratori superior (13%), com també reaccions al lloc d'injecció (8,8%) incloent-hi erupció, eritema o pruija. En l'estudi HARMONY 7, en el qual albiglutida es va comparar amb liraglutida, la incidència de reaccions al lloc d'injecció van tenir lloc en un 6,9% i un 1,2% dels pacients, respectivament⁶.

La incidència de RA en l'estudi en el qual es va avaluar l'eficàcia d'albiglutida en monoteràpia davant de placebo va ser similar en ambdós grups de tractament (81,3% vs. 84,1%).

En general, la incidència de RA greus es va distribuir de manera equilibrada entre els diferents grups de tractament. En els estudis d'almenys dos anys de durada, el 7,8% dels pacients tractats amb albiglutida va interrompre el tractament per algun efecte advers, davant del 5,7% al grup de tots els comparadors. Les RA que més freqüentment van originar l'abandonament del tractament van ser les reaccions al lloc d'injecció (2%) i les reaccions gastrointestinals (< 2%).

La taxa d'abandonaments va ser menor en el grup de pacients tractats amb albiglutida respecte als comparadors (10,3% vs. 12,2%); un 7,8% vs. 5,7% d'aquests abandonaments va ser a causa de RA.

Les RA d'especial interès inclouen:

Pancreatitis: identificada com un risc associat al tractament amb els agonistes del GLP-1. En els assajos clínics la incidència de pancreatitis va ser de 0,3% entre els pacients tractats amb albiglutida respecte al 0,5% en el grup de liraglutida.

Trastorns gastrointestinals: en l'anàlisi conjunta de tots els estudis, aquestes RA van tenir lloc amb major freqüència en el grup de pacients tractats amb albiglutida vs. la resta de comparadors (38% vs. 32%). Les RA d'aquesta naturalesa, notificades amb més freqüència van ser diarrea (13% vs. 9%), nàusees (12% vs. 11%), vòmits (5% vs. 4%) i restrenyiment (5% vs. 4%). La majoria van tenir lloc en els primers 6 mesos. Es va observar també una freqüència superior d'obstrucció intestinal als pacients tractats amb albiglutida davant de la resta de comparadors (0,3% vs. 0,2%).

Hipoglucèmia: quan albiglutida es va combinar amb una SU o insulina basal, la incidència d'hipoglucèmia va augmentar entre un 50,25 i 93,37 esdeveniments per 100 persones-any. La incidència global d'hipoglucèmies greus va ser baixa (0,3% vs. 0,4% per a albiglutida i comparadors, respectivament).

Reaccions al lloc d'injecció: les reaccions al lloc d'injecció (normalment inclouen erupció, eritema o pruija al lloc d'injecció) van ocórrer al 8,8% de pacients tractats amb albiglutida en comparació amb el 2% amb tots els comparadors i van portar a la interrupció del tractament en el 2% de tots els pacients tractats amb albiglutida. La majoria de les reaccions van ser lleus (72,8%) i només hi va haver tres pacients amb una reacció greu (1,9%).

Seguretat cardiovascular: s'ha observat una major incidència de fibril·lació/aleteig auricular en el grup d'albiglutida (1,3%) que al grup dels comparadors (0,5%). S'han observat també augments en la freqüència cardíaca després de dosis repetides amb albiglutida 50 mg en comparació amb els valors basals en voluntaris sans. En pacients amb DM2, el tractament amb albiglutida va suposar petits augments en la freqüència cardíaca. Adicionalment es disposa d'una metanàlisi de seguretat cardiovascular dels estudis fase III i un estudi fase IIb,

que va incloure la variable composta MACE (mort de causa cardiovascular, infart de miocardi no mortal, accident cerebrovascular no mortal i ingressos hospitalaris per angina inestable). Els resultats van demostrar una distribució equilibrada d'esdeveniments cardiovasculars entre els diferents grups d'albiglutida i els comparadors actius (1,2 i 1,1/100 subjectes-any respectivament). El HR per a albiglutida vs. comparadors per a MACE va ser 1,0 (IC95% 0,68 a 1,49; $p = 0,0019$).

Accidents isquèmics transitoris (AIT) i accidents cerebrovasculars (ACV): la incidència d'AIT va ser superior en els pacients tractats amb albiglutida vs. comparadors (0,6% vs. 0,2%). Es van notificar set ACV (0,33%) en el grup d'albiglutida davant de quatre (0,18%) en el grup dels comparadors.

Tumors: durant els assajos fase III es va notificar un cas mortal de carcinoma pancreàtic metastàtic en un pacient que va rebre albiglutida i un cas de tumor neuroendocrí localitzat al pàncrees. Es van diagnosticar, o bé durant el tractament amb albiglutida o després, cinc casos de càncer de tiroide (tots menys un amb evidència d'alguna afecció preexistent).

Immunogenicitat: un 4,4% dels pacients van desenvolupar anticossos davant d'albiglutida durant el tractament. Aquests pacients tenen un major risc de desenvolupar RA al lloc d'injecció.

Pneumònia: un 2% dels pacients tractats amb albiglutida van desenvolupar pneumònia davant del 0,8% en el grup dels comparadors. El mecanisme implicat en el desenvolupament d'aquesta RA no s'ha establert.

Pla de gestió de riscos⁶

Tots els nous medicaments en el moment de la seva comercialització disposen de menys informació sobre la seva eficàcia i seguretat en condicions de pràctica clínica habitual que altres alternatives. La seva experiència d'ús a llarg termini és limitada i requereixen un seguiment rigorós fins a aconseguir acumular una major experiència. Per aquesta raó, per a tots els nous fàrmacs autoritzats l'EMA sol·licita establir un pla de riscos.

En el cas d'albiglutida, el pla gestió de riscos inclou set riscos importants identificats (pancreatitis aguda, esdeveniments gastrointestinals, hipoglucèmia, reaccions al lloc d'injecció, immunogenicitat, pneumònia i fibril·lació auricular/aleteig auricular) i set riscos importants potencials (seguretat cardiovascular, carcinoma medul·lar tiroide, hepatotoxicitat, càncer de pàncrees, obstrucció intestinal, toxicitat no clínica del desenvolupament fetal i neonatal, maduració sexual accelerada). S'estableix que hi ha una falta d'informació o dades limitades en població pediàtrica i d'edat avançada (≥ 75 anys), en dones embarassades i en període de lactància, en pacients

amb dany hepàtic, ús en insuficiència renal greu (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), i ús en pacients amb insuficiència cardíaca classe III-IV de la NYHA.

Contraindicacions⁵

Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.

Precaucions⁵

- Albiglutida no ha de ser utilitzat en DM1 o per al tractament de la cetoacidosi diabètica.
- L'ús d'agonistes del receptor de GLP-1 s'ha associat amb risc de desenvolupar pancreatitis aguda. En assajos clínics, s'ha notificat pancreatitis aguda en associació amb albiglutida. Si es confirma la pancreatitis, albiglutida no s'ha de tornar a utilitzar.
- El risc d'hipoglucèmia augmenta quan albiglutida s'utilitza en combinació amb secretagogs d'insulina (com sulfonilurea) o amb insulina. Per tant, és possible que els pacients requereixin un ajust de dosi d'aquests medicaments.
- Albiglutida no s'ha estudiat en pacients amb malaltia gastrointestinal greu, incloent-hi gastroparèsia greu, i per tant no es recomana en aquests pacients.
- Els pacients amb insuficiència renal greu que rebien albiglutida van experimentar amb major freqüència diarrea, nàusees i vòmits en comparació amb pacients amb insuficiència renal lleu o moderada. Aquests tipus de trastorns gastrointestinals poden produir deshidratació i empitjorar la funció renal.
- L'efecte d'albiglutida pot continuar després de la interrupció del tractament, ja que els nivells plasmàtics decreixen en un període de 3 a 4 setmanes. L'elecció d'altres medicaments i les seves dosis s'han de considerar tenint en compte aquest fet.
- No hi ha experiència en pacients amb insuficiència cardíaca classes III-IV de la NYHA.
- Albiglutida no s'ha estudiat en combinació amb insulina prandial, inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) o inhibidors del cotransportador sodi-glucosa (SGLT2). L'experiència és limitada quan es combina amb només tiazolidinediones, amb sulfonilurees + tiazolidinediones i metformina + sulfonilurees + tiazolidinediones.

Interaccions amb aliments i medicaments⁵

- Albiglutida retarda el buidatge gàstric, i pot afectar l'absorció de medicaments administrats per via oral de manera concomitant.

- Acarbosa està contraindicada en pacients amb obstrucció intestinal. Es recomana precaució si s'utilitza de manera concomitant amb albiglutida.
- Es va observar una disminució de la semivida de simvastatina i simvastatina àcida de ~7 hores a 3,5 hores. Albiglutida no va mostrar un impacte sobre la seguretat de simvastatina en els assajos clínics.

Utilització en grups especials⁵

Pacients d'edat avançada: no és necessari ajust de dosi. L'experiència clínica en pacients majors de 75 anys és molt limitada.

Pacients pediàtrics: no hi ha dades disponibles en nens i adolescents menors de 18 anys.

Insuficiència renal: no és necessari ajust de dosi per a pacients amb insuficiència renal lleu o moderada (taxa

de filtració glomerular estimada (TFGe) de 60 a 89 i 30 a 59 ml/min/1,73 m², respectivament). L'experiència en pacients amb insuficiència renal greu (< 30 ml/min/1,73 m²) o en diàlisi és molt limitada, per la qual cosa albiglutida no està recomanada en aquesta població.

Insuficiència hepàtica: no és necessari ajust de dosi.

Embaràs: no hi ha dades disponibles sobre l'ús d'albiglutida en dones embarassades. Els estudis realitzats en animals han mostrat toxicitat per a la reproducció.

Lactància: no s'ha d'utilitzar. Es desconeix si s'excreta en la llet materna.

Dones en edat fèrtil: no està recomanat en dones en edat fèrtil que no estiguin utilitzant mètodes anti-conceptius adequats. Albiglutida s'ha d'interrompre almenys un mes abans d'un embaràs programat a causa del llarg període d'eliminació del fàrmac.

Costos

Cost incremental

A la taula 5 es presenten els costos del tractament amb albiglutida davant dels comparadors de referència.

Taula 5. Comparativa de cost del tractament avaluat davant d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA, euros (€), 2015

	Albiglutida	Sulfonilurees	Pioglitazona	Repaglinida	Sitagliptina	Exenatida administració diària	Exenatida setmanal
Presentació*	Eperzan® 30 mg Eperzan® 50 mg	Glibenclàmida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glisentida.**	Pioglitazona EFG 15 mg Pioglitazona EFG 30 mg	Repaglinida EFG 0,5mg Repaglinida EFG 1 mg Repaglinida EFG 2 mg	Januvia® 25 mg Januvia® 50 mg Januvia® 100 mg	Byetta® 5 mcg Byetta® 10 mcg	Bydureon® 2 mg
Preu envàs (PVP)†	128,93	—	30,08 60,16	2,79 5,6 11,19	13,99 27,97 111,9	112,4 133,47	143,19
Preu unitari	32,23	0,02-0,39	0,54 1,07	0,03 0,06 0,12	0,50 1,00 1,99	1,87 2,22	35,80
Posologia	30 mg/ setmana	—	15-30 mg/dia	0,5-16 mg/dia	25-100 mg/dia	DI: 5 mcg bid (1 mes) DM: 10 mcg bid	2 mg/ setmana
Cost dia	ND	0,02-0,39	0,54-1,07	0,03-0,96	0,50-1,99	DI: 3,75 DM: 4,45	ND
Cost tractament anual	1676,09	7,3-142,35	197,10-390,55	10,95-350,40	182,5-729,35	1.602,82	1861,6
Cost incremental anual davant dels comparadors de referència		+1601,26 € (+1668,79 a +1533,74)	+1382,26 € (+1478,99 a +1285,54)	+1495,42 € (+1665,14 a +1325,69)	+535,15 € (+808,58 a +261,73)	+73,27 €	-185,51 €

DI: dosi inicial; DM: dosi de manteniment; ND: no disponible.

* **Bydureon®** 2 mg 4 vials; Eperzan® 30 i 50 mg 4 plomes; Januvia® 25 mg i 50 mg: 28 comprimits; Januvia® 100 mg: 56 comprimits; Pioglitazona EFG 15 mg i 30 mg: 56 comprimits; Repaglinida EFG 0,5 i 1 mg: 90 comprimits.

** S'han considerat les diferents presentacions disponibles de totes les sulfonilurees comercialitzades, dosi d'inici i dosi màxima, i s'ha establert un rang de preus.

† PVP IVA, consultat en el Catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), abril 2015.

Signe (+): el medicament avaluat té un cost anual superior al del comparador. Signe (-): el medicament avaluat té un cost anual inferior al del comparador.

El cost incremental anual d'albiglutida davant de liraglutida és de -50,91 €.

Recomanacions d'altres agències avaluadores

S'ha identificat un informe d'avaluació realitzat per una altra agència avaluadora. En l'informe de l'IQWiG (German Institute for Quality and Efficiency in Health Care) s'estableix que, segons l'evidència disponible, no hi ha benefici afegit per a albiglutida en monoteràpia, en tractament

combinat amb MET (encara que identifiquen un índex de benefici menor davant de la combinació MET + GLIM atès que hi ha un menor risc d'hipoglucèmies simptomàtiques), ni amb almenys dos agents hipoglucèmians, ni en tractament combinat amb insulina.¹⁵

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa que condueix al dictamen final s'ha realitzat entre albiglutida i els comparadors de referència: sulfonilurees, pioglitazona, glinides, gliptines, anàlegs GLP-1 i insulina.

1. Eficàcia comparada

Albiglutida és l'únic agonista del GLP-1 que està autoritzat en monoteràpia. En aquesta indicació no s'ha avaluat davant de cap dels comparadors de referència i no ha demostrat oferir beneficis addicionals a les alternatives ja existents.

En tractament combinat amb metformina, els assajos comparatius han mostrat una major reducció dels nivells d'HbA1c amb albiglutida respecte a sitagliptina i glimepirida. Respecte a insulina glargina i insulina lispro, també en tractament combinat, albiglutida ha demostrat ser similar en complir-se el criteri de no-inferioritat preespecificat en els estudis.

Pioglitazona i liraglutida han demostrat una eficàcia superior a albiglutida en la reducció dels nivells plasmàtics de l'HbA1c. D'altra banda, albiglutida ha demostrat ser superior a sitagliptina en pacients amb diferents graus d'IR.

S'ha observat una disminució moderada del pes corporal associada al tractament amb albiglutida.

Alguns dels estudis disponibles presenten algunes limitacions metodològiques com el disseny obert i la inclusió de poblacions bastant heterogènies, per la qual cosa els seus resultats podrien estar esbiaixats. Cap d'ells no ha inclòs criteris de morbimortalitat com a variable de mesura de l'eficàcia, la qual cosa no permet conèixer els efectes d'albiglutida sobre la morbiditat i mortalitat cardiovascular.

Conclusió: **inferior**

2. Seguretat comparada

Albiglutida presenta una menor incidència d'efectes adversos gastrointestinals, especialment nàusees, però una major incidència de reaccions al lloc d'injecció, en comparació amb altres anàlegs del GLP-1. S'ha observat una incidència d'obstrucció intestinal lleugerament superior davant dels seus comparadors.

La incidència d'esdeveniments adversos gastrointestinals va ser superior en els pacients amb un determinat grau d'insuficiència renal.

Conclusió: **similar**

3. Pauta comparada

Albiglutida s'administra a través d'una injecció subcutània una vegada a la setmana que requereix ser reconstituïda. Encara que la formulació setmanal pot oferir un avantatge potencial en la disminució del nombre d'injeccions davant d'altres anàlegs del GLP-1 que s'administren diàriament, no s'han fet estudis específics destinats a valorar el benefici en termes d'adherència.

Superior davant d'insulina. Albiglutida és una pauta fixa i setmanal.

Inferior davant de les formulacions orals.

Conclusió: **no conclouent**

4. Cost comparat

El cost d'albiglutida és superior al de la majoria dels seus comparadors (sulfonilurees, glitazones, gliptines i glinides) i inferior al d'exenatida d'administració diària i setmanal.

Conclusió: **cost superior** al de sulfonilurees, glitazones, glinides i gliptines i exenatida d'administració diària i **cost inferior** al d'exenatida d'administració setmanal.

Conclusió

DICTAMEN:

A

El seu ús és adequat a l'atenció primària i comunitària.

B

El seu ús és adequat en situacions concretes.

C

Existeixen alternatives terapèutiques més adequades.

D

Alternativa terapèutica amb informació comparativa no conclouent.

Les dades disponibles per a albiglutida, tant en monoteràpia com en combinació, no permeten concloure que aportí un valor afegit significatiu en termes d'eficàcia ni de seguretat davant d'altres alternatives terapèutiques disponibles per al tractament de la DM2 amb major experiència clínica. Així mateix, les dades de seguretat a llarg termini d'albiglutida són encara limitades.

Annex I. Taules d'evidència

INFORME ALBIGLUTIDA: TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió/exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (mida de l'efecte / intervals de confiança / valors p)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Weissman et al. Diabetologia (2014); 57: 2475-2484</p> <p>HARMONY 4</p> <p>Núm. registre en Clinicaltrials.gov NCT00938916</p> <p>Ref. 9</p> <p>Finançat per GlaxoSmithKline</p>	<p>Aleatoritzat, obert, controlat amb medicació activa, multicèntric, de grups paral·lels.</p> <p>Estudi de no-inferioritat. Criteri de no inferioritat preespecificat: marge en la diferència d'HbA1c de 0,3% (3,3 mmol/mol)</p> <p>Durada: 52 setmanes.</p> <p>L'assaig té 4 períodes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cribatge. - 4 setmanes de placebo. - Període de tractament (52 setmanes per avaluar la variable principal, seguides de 104 setmanes addicionals). - 8 setmanes de seguiment. <p>Objectiu: Avaluar l'eficàcia i la seguretat de l'albiglutida comparada amb insulina glargina en pacients amb DM2.</p>	<p>779 pacients diagnosticats de DM2 inadequadament controlats amb MET sola o MET + SU. Edat mitjana ± DE: 55,5 ± 9,5. 43,9% dones.</p> <p>Criteris d'inclusió: Edat ≥ 18 anys. Tractats amb MET (± SU) durant ≥ 3 mesos, amb una dosi estable de ≥ 1.500 mg o dosi màxima tolerada durant ≥ 8 setmanes abans de l'aleatorització. IMC: 20-45 kg/m². HbA1c basal: 7,0-10,0%. CICr estimat > 60 ml/min.</p> <p>Criteris d'exclusió: Història de càncer; gastroparèsia diabètica tractada; malaltia biliar simptomàtica actual; pancreatitis o història de pancreatitis; cirurgia gastrointestinal significativa; esdeveniments cardiovasculars significatius (en els 2 mesos anteriors) o cerebrovasculars (l'últim mes); història o família amb història de carcinoma medul·lar o neoplàsia endocrina múltiple tipus 2; nivells elevats de bilirubina total, alaninaaminotransferasa, aspartaminotransferasa, amilasa, lipasa o triacilglicerol en dejú.</p>	<p>Proporció d'aleatorització 2:1.</p> <p>ALB 30 mg 1 vegada a la setmana (n = 516). (Pacients amb hiperglucèmia persistent podien augmentar la dosi 50 mg/setmana, després de la setmana 4).</p> <p>Injeccions subcutànies d'insulina glargina (INS) començant amb 10 U (n = 263) (Pacients amb hiperglucèmia persistent podien augmentar la dosi cada setmana basant-se en la mitjana dels 2 dies previs de nivells de glucosa automonitorada).</p>	<p>Variable principal: Canvi en HbA1c respecte al valor basal (setmana 52)</p> <p>Variables secundàries d'interès: % pacients amb HbA1c < 6,5% (setmana 52). Disminució de la glucosa plasmàtica en dejú (setmana 52). % pacients que van rebre tractament de rescat hiperglucèmic (setmana 52). Pes corporal mitjà respecte a l'inici (setmana 52). Valor ± DE.</p> <p>Seguretat: Esdeveniments adversos Esdeveniments adversos seriosos Esdeveniments adversos relacionats amb el tractament Esdeveniments adversos causa d'abandonament</p>	<p>ALB: -0,67% INS: -0,79% Diferència entre tractaments: 0,11% (IC95%-0,04% a 0,27%)</p> <p>ALB: 11,0% INS: 10,5%</p> <p>ALB: 0,87 mmol/l INS: 2,06 mmol/l</p> <p>ALB: 25,6% INS: 23,8%</p> <p>ALB: -1,06 ± 3,80 kg INS: +1,57 ± 3,81 kg Diferència entre tractaments: -2,61 kg (IC95% -3,20 a -2,02); p < 0,0001.</p> <p>Pacients: ALB: 412 (81,7%) INS: 181 (75,1%) Esdeveniments: ALB: 1.895 INS: 799</p> <p>Pacients: ALB: 42 (8,3%) INS: 20 (8,3%) Esdeveniments: ALB: 50 INS: 23</p> <p>Pacients: ALB: 140 (27,8%) INS: 32 (13,3%) Esdeveniments: ALB: 474 INS: 74</p> <p>Pacients: ALB: 35 (6,9%) INS: 6 (2,5%) Esdeveniments: ALB: 35 INS: 6</p>	<p>Anàlisi ITT.</p> <p>Limitacions de l'assaig: Obert a causa de la comparació amb insulina glargina.</p> <p>L'augment de dosi d'albiglutida en diferents punts temporals al llarg de l'estudi complica la interpretació dels resultats d'eficàcia i seguretat perquè tots els pacients tractats amb 30 o 50 mg es van agrupar per a aquestes anàlisis.</p> <p>Segons el protocol es podia utilitzar medicació de rescat per a hiperglucèmies: l'avaluació de l'eficàcia es va fer només amb resultats prerescat, mentre que la seguretat es va avaluar amb resultats pre i postrescat.</p>	<p>Total: 2 punts</p> <p>Aleatorització: 1 Cegament doble: 0 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 0 Cegament apropiat: 0</p>

ALB: albiglutida; CICr: aclariment de creatinina; DE: desviació estàndard; DM2: diabetis mellitus tipus 2; INS: insulina glargina; ITT: anàlisi per intenció de tractar; MET: metformina; SU: sulfonilurea.

(*) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

Annex I. Taules d'evidència

INFORME ALBIGLUTIDA: TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió/exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (mida de l'efecte / intervals de confiança / valors p)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Rosenstock et al.</p> <p>Diabetic Care (2014); 37: 2317-2325</p> <p>HARMONY 6</p> <p>Núm. registre en Clinicaltrials.gov NCT00976391</p> <p>Ref. 13</p> <p>Finançat per GlaxoSmithKline</p>	<p>Fase III, aleatoritzat, obert, controlat amb medicació activa, multicèntric, de grups paral·lels.</p> <p>Estudi de no-inferioritat (criteri de no-inferioritat preespecificat: marge en la diferència d'HbA1c de 0,4%).</p> <p>Durada: 26 setmanes.</p> <p>L'assaig té 4 períodes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cribratge. - Període de <i>run in</i>/estabilització amb insulina glargina (4-8 setmanes). - Període de tractament (variable principal analitzada a les 26 setmanes). - 8 setmanes de seguiment. <p>Objectiu: Avaluar l'eficàcia de l'ALB + INS comparada amb INSLI 3 vegades al dia + INS mitjançant el canvi d'HbA1c des dels valors basals fins a la setmana 26.</p>	<p>586 pacients de 18-75 anys, diagnosticats de DM2, inadequadament controlats amb insulina glargina, detemir, o NPH, amb o sense tractament amb ADO.</p> <p>Criteris d'inclusió: Edat \geq 18-75 anys. HbA1c \geq 7,0% (53 mmol/mol) i \leq 10,5% (91 mmol/mol); i IMC \geq 20 kg/m² i \leq 45 kg/m².</p> <p>Criteris exclusió: Malaltia biliar simptomàtica actual o història de pancreatitis; nivells de lipasa per sobre del límit superior normal; malaltia cardiovascular o cerebrovascular clínicament significativa recent; història o família amb història de carcinoma medul·lar o neoplàsia endocrina múltiple tipus 2.</p>	<p>ALB 30 mg 1 vegada a la setmana (n = 292). (Dosi augmentada a 50 mg/setmana si necessari).</p> <p>Insulina lispro (INSLI) 3 vegades al dia (n = 294) (mentre continuaven prenent MET i/o PIO).</p> <p>Els pacients continuaven prenent el seu tractament previ amb MET, PIO i inhibidors de l'alfa glucosidasa durant l'estudi. El tractament amb SU, GLI, i IDPP-4 es va interrompre en la setmana -1 d'acord amb el protocol.</p>	<p>Variable principal Canvi en HbA1c respecte al valor basal (setmana 26). Valor \pm DE.</p> <p>Variables secundàries Proporció de pacients que assoleixen HbA1c < 7,0%. Proporció de pacients que assoleixen HbA1c < 6,5%. Pes corporal mitjà respecte a l'inici (setmana 26). Valor \pm DE. Pacients que complien els criteris de rescat d'hiperglucèmia; n, %.</p> <p>Seguretat: Esdeveniments adversos Esdeveniments adversos seriosos Esdeveniments adversos relacionats amb el tractament Esdeveniments adversos causa d'abandonament Esdeveniments hipoglucèmics</p>	<p>ALB: $-0,82 \pm 0,06\%$ INSLI: $-0,66 \pm 0,06\%$ Diferència entre tractaments: $-0,16\%$ (IC95% $-0,32$ a $0,00\%$); $p < 0,0001$</p> <p>ALB: 30 % INSLI: 25%</p> <p>ALB: 11% INSLI: 8%</p> <p>ALB: $-0,73 \pm 0,19$ kg INSLI: $+0,81 \pm 0,19$ kg</p> <p>ALB: 79 (28%) INSLI: 107 (38%)</p> <p>ALB: 209 (73,3%) INSLI: 199 (70,8%)</p> <p>ALB 21 (7,4%) INSLI: 19 (6,8%)</p> <p>ALB: 75 (26,3 %) INSLI: 30 (16,7 %)</p> <p>ALB 15 (5,3%) INSLI: 1 (0,4%)</p> <p>ALB 70 (24,6%) INSLI: 107 (38,1%)</p>	<p>Anàlisi ITT.</p> <p>No es va aconseguir complir el criteri de no-inferioritat.</p> <p>Limitacions de l'assaig: La titulació de la insulina glargina no es va optimitzar, pel que és possible que si s'hagués titulat d'una manera més sistemàtica per assolir nivells de glucèmia en dejú <100 mg/dl, es podrien haver aconseguit majors reduccions en la HbA1c.</p> <p>Obert a causa de la comparació amb insulina glargina.</p>	<p>Total 2 punts: Aleatorització: 1. Cegament doble: 1. Pèrdues: 1. Aleatorització apropiada: 1. Cegament apropiat: 1.</p>

ADO: antidiabètics orals; ALB: albiglutida; DE: desviació estàndard; DM2: diabetis mellitus tipus 2; CICr: aclariment de creatinina; GLI: glinides; IDPP-4: inhibidors de la dipeptidil peptidasa 4; INS: insulina glargina; INSLI: insulina lispro; ITT: anàlisi per intenció de tractar; MET: metformina; PIO: pioglitazona; SU: sulfonilurea.

(*) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

Annex I. Taules d'evidència

INFORME ALBIGLUTIDA: TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió/exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (mida de l'efecte / intervals de confiança / valors p)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Pratley et al. Lancet Diabetes Endocrinol (2014); 2: 289-97</p> <p>HARMONY 7</p> <p>Núm. registre en Clinicaltrials.gov NCT01128894</p> <p>Ref. 12</p> <p>Finançat per GlaxoSmithKline</p>	<p>Fase III, aleatoritzat, obert, de grups paral·lels, multicèntric. Estudi de no-inferioritat de l'albiglutida (criteri de no-inferioritat: marge en la diferència d'HbA1c de 0,3%).</p> <p>Durada: 32 setmanes.</p> <p>L'assaig té 4 períodes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cribratge. - Període de <i>run in</i> (4 setmanes). - Període de tractament (variable principal analitzada a les 32 setmanes). - 8 setmanes de seguiment. <p>Objectiu: Comparar l'eficàcia i la seguretat de l'ALB 1 vegada a la setmana vs. LIRA 1 vegada al dia en pacients amb DM2 no controlats amb ADO.</p>	<p>841 pacients de ≥ 18 anys, diagnosticats de DM2 inadequadament controlats amb ADO.</p> <p>Criteris inclúsio: Edat ≥ 18. HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 10,0\%$. IMC ≥ 20 i ≤ 45 kg/m². En tractament amb MET, TIA, SU o qualsevol combinació d'aquestes.</p> <p>Criteris exclusió: Diabetis tipus 1. Concentració de lipasa més gran que el límit superior normal. Esdeveniments cardiovasculars en els 2 mesos previs, esdeveniments cerebrovasculars en els el mes previ o ambdues coses.</p>	<p>ALB 30 mg 1 vegada a la setmana (n = 422). (Dosi augmentada a 50 mg/setmana en la setmana 6).</p> <p>LIRA 0,6 mg 1 vegada al dia (n = 419) (Dosi augmentada a 1,2 mg/dia en la setmana 1 i a 1,8 mg/dia a partir de la setmana 2).</p> <p>Als pacients amb hiperglucèmia se'ls administrava tractament de rescat amb qualsevol altre medicament excepte un altre agonista dels receptors GLP-1. Així mateix, no s'aconsellaven els IDDP-4 ni les TIA.</p>	<p>Variable principal Canvi en HbA1c respecte al valor basal per a ALB vs. LIRA a la setmana 32. Mitjana (DE)</p> <p>Variables secundàries Canvi en la glucèmia en dejú des dels valors basals (setmana 32, mitjana de mínims quadrats).</p> <p>Proporció de pacients que assoleixen HbA1c $< 7,0\%$.</p> <p>Proporció de pacients que assoleixen HbA1c $< 6,5\%$.</p> <p>Rescat per a hiperglucèmies.</p> <p>Pèrdua de pes.</p> <p>Seguretat: Esdeveniments adversos</p> <p>Reaccions al lloc d'injecció.</p> <p>Esdeveniments adversos gastrointestinals.</p>	<p>ALB: $-0,79\%$ ($-0,78\%$). LIRA: $-0,98\%$ ($-0,99\%$) Diferència entre tractaments: 0, 21% (IC95% 0,08 a 0,34).</p> <p>ALB: $-1,22$ mmol/l (IC95% $-1,45$ a $-1,00$) LIRA: $-1,68$ mmol/l (IC95% $-1,91$ a $-1,46$). Diferència entre tractaments: 0,46 (IC95% 0,14 a 0,78); p = 0,0048.</p> <p>ALB: 42%. LIRA: 52%. p = 0,0023.</p> <p>ALB: 20%. LIRA: 28%. p = 0,0009.</p> <p>ALB: 15%. LIRA: 8%.</p> <p>ALB: $-0,64$ kg (IC95% $-1,00$ a $-0,28$) LIRA: $-2,9$ kg (IC95% $-2,55$ a $-1,83$) Diferència entre tractaments: 1,55 (IC95% 1,05 a 2,06); p = 0,0001.</p> <p>ALB: 75,5% LIRA: 77,7%. Diferència entre tractaments: $-2,2\%$ (IC95% $-8,0$ a 3,6%); p = 0,4587.</p> <p>ALB: 12,9% LIRA: 5,4%. Diferència entre tractaments: 7,5% (IC95% 3,6 a 11,4); p = 0,0002.</p> <p>ALB: 15,9% LIRA: 49,0%. Diferència entre tractaments: $-13,1\%$ (IC95% $-19,9$ a $-6,4$); p = 0,00013.</p>	<p>Anàlisi ITTm. Va incloure tots els pacients aleatoritzats que van rebre almenys una dosi de tractament i que van tenir almenys una avaluació a l'inici i almenys una avaluació de l'HbA1c postinici.</p> <p>No es va aconseguir complir el criteri de no-inferioritat.</p> <p>Limitacions de l'assaig: La durada del tractament (32 setmanes) és curta per a una malaltia crònica com és la DM2.</p> <p>Obert a causa de la comparació amb insulina glargina.</p>	<p>Total: 3 punts</p> <p>Aleatorització: 1 Cegament doble: 0 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 1 Cegament apropiat: 0</p>

ADO: antidiabètics orals; ALB: albiglutida; DE: desviació estàndard; DM2: diabetis mellitus tipus 2; IDPP-4: inhibidors de la dipeptidil peptidasa 4; ITTm: anàlisi per intenció de tractar modificat; LIRA: liraglutida; MET: metformina; TIA: tiazolidinediones; SU: sulfonilurea.

(*) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3 .

Annex I. Taules d'evidència

INFORME ALBIGLUTIDA: TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió/exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (mida de l'efecte / intervals de confiança / valors p)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Leiter et al. Diabetic Care (2014); 37: 2723-2730</p> <p>HARMONY 8</p> <p>Núm. registre en Clinicaltrials.gov NCT01098539.</p> <p>Ref. 14</p> <p>Finançat per GlaxoSmithKline</p>	<p>Fase III, aleatoritzat, cegament doble, multicèntric, de grups paral·lels, comparat amb medicació activa.</p> <p>Durada: 52 setmanes.</p> <p>L'assaig té 4 períodes:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Cribratge. – Període de <i>run in</i> (4 setmanes). – Període de tractament (52 setmanes, primera avaluació de l'eficàcia i seguretat a les 26 setmanes). – 8 setmanes de seguiment. <p>Objectiu: Avaluar l'albiglutida subcutània setmanal vs. sitagliptina diària en pacients amb insuficiència renal diagnosticats de DM2 i amb glucèmia inadequadament controlada o en un règim de dieta i exercici i/o ADO.</p>	<p>507 pacients \geq 18 anys, diagnosticats de DM2, amb insuficiència renal amb glucèmia inadequadament controlada amb dieta i exercici i/o teràpia específica hipoglucèmica.</p> <p>Insuficiència renal avaluada per la TFG estimada i categoritzada com a lleu, moderada o greu (\geq 50 a \leq 89 [52% dels pacients], \geq 30 a \leq 49 [41%], \geq 15 a \leq 29 ml/min/1,73 m² [7%], respectivament)</p> <p>Criteris inclúsio: Edat \geq 18. HbA1c \geq 7,0% i \leq 10,0%. IMC \geq 20 i \leq 45 kg/m². Pèptid C en dejú \geq 0,8 ng/ml TFG \geq 15 a \leq 90 ml/min/1,73 m². Hb \geq 10 g/dl (homes) i 9 g/dl (dones).</p> <p>Criteris exclusió: Malaltia maligna (excepte carcinoma de cèl·lules basals o escamoses). Gastroparèsia diabètica. Malaltia biliar actual o història de pancreatitis. Cirurgia significativa gastrointestinal o cirurgies que afectin significativament la funció gastrointestinal superior. Malaltia cardiovascular o cerebrovascular recent. HIV. Hepatitis B o C.</p>	<p>ALB 30 mg 1 vegada a la setmana (n = 254). La dosi s'augmentava a 50 mg/setmana si era necessari, de manera cegada.</p> <p>SITA 100 mg per IR lleu, 50 mg per IR moderada, 25 mg per IR greu (n = 253) Tots els pacients continuaven prenent els ADO que portaven, excepte els pacients amb IR moderada o greu, als quals se'ls retirava la metformina.</p>	<p>Variable principal Canvi en HbA1c des del valor basal fins a la setmana 26</p> <p>Variables secundàries (setmana 26) Canvi en la glucèmia en dejú.</p> <p>Proporció de pacients que assolixen HbA1c < 6,5%.</p> <p>Proporció de pacients que assolixen HbA1c < 7,0%.</p> <p>% de pacients que van requerir rescat per a hiperglucèmies a la setmana 26.</p> <p>Canvi en la mitjana del pes corporal.</p> <p>Seguretat (setmana 52): Esdeveniments adversos</p> <p>Esdeveniments adversos seriosos.</p> <p>Esdeveniments adversos causa d'abandonament.</p> <p>Reaccions al lloc d'injecció.</p> <p>Esdeveniments adversos gastrointestinals.</p>	<p>ALB: -0,83% SITA: -0,52% Diferència entre tractaments ALB vs. SITA: -0,32% (IC95% -0,49 a -0,15).</p> <p>ALB: -1,42 mmol/l SITA: -0,22 mmol/l Diferència entre tractaments ALB vs. SITA: -1,20; p < 0,0001.</p> <p>ALB:15,3%. SITA: 12,3%.</p> <p>ALB: 42,6%. SITA: 30,5%. p = 0,0007.</p> <p>ALB: 6,1%. SITA: 12,1%.</p> <p>ALB: -0,79 kg SITA: -0,19 kg p < 0,05</p> <p>ALB: 83,5% SITA: 83,3%.</p> <p>ALB: 12,9% SITA: 14,6%.</p> <p>ALB: 10,4% SITA: 10,6%.</p> <p>ALB: 8,0% SITA: 3,7%.</p> <p>ALB: 31,7% SITA: 25,2%.</p>	<p>Anàlisi ITT.</p> <p>Un nombre superior de pacients en el grup de l'albiglutida que en el de la sitagliptina tenien HbA1c < 8 a l'inici.</p> <p>Es van tractar pocs pacients amb IR greu, per la qual cosa els resultats en aquests pacients no s'han de considerar definitius.</p>	<p>Total: 5 punts</p> <p>Aleatorització: 1 Cegament doble: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 1 Cegament apropiat: 1</p>

ADO: antidiabètics orals; **ALB:** albiglutida; **DM2:** diabetis mellitus tipus 2; **Hb:** hemoglobina; **IR:** insuficiència renal; **ITT:** anàlisi per intenció de tractar; **TFG:** taxa de filtració glomerular; **SITA:** sitagliptina.

(*) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

Annex II. Taula de seguretat

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		ALBIGLUTIDA	LIRAGLUTIDA
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	EA	75,5%	77,7%
	EA greus	—	—
TAXA D'ABANDONAMENTS	Abandonaments per EA	13,7%	16,2%
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens (SÍ/NO)	No hi ha dades disponibles.	No hi ha dades disponibles.
	Ancians (SÍ/NO)	No és necessari ajust de dosi. Experiència clínica limitada en > 75 anys.	No és necessari ajust de dosi.
	Embaràs (SÍ/NO) Lactància (SÍ/NO)	No	No
	Comorbiditat: • Insuficiència hepàtica (IH) • Insuficiència renal (IR) • d'altres	IH: No és necessari ajust de dosi. IR: No es necessita ajust de dosi en pacients amb IR lleu o moderada. En IR greu l'experiència és limitada i per tant no es recomana el seu ús.	IR: No és necessari un ajust de dosi en pacients amb IR lleu o moderada. No hi ha experiència terapèutica en pacients amb IR greu (aclariment de creatinina per sota de 30 ml/min). Actualment no es pot recomanar en pacients amb disfunció renal greu, inclosos els pacients amb malaltia renal en etapa terminal. IH: L'experiència terapèutica en pacients amb qualsevol grau d'insuficiència hepàtica és massa limitada per recomanar-ne l'ús en pacients amb insuficiència hepàtica lleu, moderada o greu.
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut	<ul style="list-style-type: none"> – Acarbosa, medicaments amb estret marge terapèutic o que requereixen estret monitoratge clínic: precaució en l'ús concomitant amb albiglutida. – Medicaments administrats per via oral: l'albiglutida retarda el buidatge gàstric i pot afectar medicaments administrats per via oral de manera concomitant. 	<p>In vitro, ha demostrat un potencial molt baix d'estar implicada en interaccions farmacocinètiques amb altres substàncies actives relacionades amb el citocrom P450 i la unió a proteïnes plasmàtiques.</p> <p>El lleu retard en el buidament gàstric associat a liraglutida pot influir en l'absorció de medicaments orals administrats de manera concomitant. Els estudis d'interacció no han demostrat cap retard clínicament significatiu en l'absorció i, per tant, no es requereix ajust de dosi. Pocs pacients tractats amb liraglutida van notificar almenys un episodi de diarrea greu. La diarrea pot influir en l'absorció de medicaments d'administració oral concomitant.</p>
EFFECTE DE CLASSE	SÍ/NO	L'ús d'agonistes del receptor de GLP-1 s'ha associat amb risc de desenvolupar pancreatitis aguda. S'ha d'informar els pacients sobre els símptomes característics.	L'ús d'agonistes del receptor de GLP-1 s'ha associat amb risc de desenvolupar pancreatitis aguda. S'ha d'informar els pacients sobre els símptomes característics.
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ		No descrits.	No descrits.
PLA DE RISC		Sí	Sí

Bibliografia

1. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013 [citad juliol 2015]. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/phf_apc/protocols/diabetis_mellitus_tipus2/pauta_diabetis_01.pdf
2. Mata M, Cos FX, Morros R, Diego L, Barrot J, Berengué M, et al. Abordatge de la diabetis mellitus tipus 2. (2a ed). Barcelona: Institut Català de la Salut (ICS); 2013 [citad juliol 2015]. Disponible a: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/diabetis/diabetis.htm>
3. Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes. NICE guidelines CG87. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2009 [citad juliol 2015]. Disponible a: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG87>
4. Management of diabetes: guideline nº 116. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2010 [citad juliol 2015]. Disponible a: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/full-text/116/>
5. Ficha técnica Eperzan®. Laboratorio GlaxoSmithKline London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); [citad juliol 2015]. Disponible a: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132336/anx_132336_es.pdf
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Eperzan® (albiglutida). EMEA/H/C/002735/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); [citad juliol 2015]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002735/human_med_001735.jsp&mid=WCOb01ac058001d124
7. Reinhardt R, Nauck MA, Stewart M, et al. Harmony 2 results at week 52 primary endpoint: once-weekly albiglutide monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise [abstract]. [citad juliol 2015]. Disponible a: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/3898>
8. Ahrén B1, Johnson SL2, Stewart M3, Cirkel DT4, Yang F5, Perry C5, Feinglos MN6; HARMONY 3 Study Group. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo-and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. Diabetes Care. 2014;37(8):2141-8.
9. Weissman PN, Carr MC, Ye J, Cirkel DT, Stewart M, Perry C, Pratley R. HARMONY 4: randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea. Diabetologia. 2014; 57(12):2475-84.
10. Reusch J, Stewart MW, Perkins CM, Cirkel DT, Ye J, Perry CR, et al. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 1 trial): 52-week primary endpoint results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus not controlled on pioglitazone, with or without metformin. Diabetes Obes Metab. 2014;16(12):1257-64.
11. Home PD, Shamanna P, Stewart M, Yang F, Miller M, Perry C, et al. Efficacy and tolerability of albiglutide versus placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5. Diabetes Obes Metab. 2015;17(2):179-87.
12. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, Feinglos MN, Ovalle F, Harman-Boehm I, et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 ;2(4):289-97.
13. Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL, Ratner RE, Ahrén B, Chow FC, et al. Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro. Diabetes Care. 2014;37(8):2317-25.
14. Leiter LA, Carr MC, Stewart M, Jones-Leone A, Scott R, Yang F, et al. Efficacy and safety of the once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes and renal impairment: a randomized phase III study. Diabetes Care. 2014;37(10):2723-30.
15. Canagliflozin - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1. Cologne (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2014 [citad juliol 2015]. Disponible a: https://www.iqwig.de/download/A14-12_Canagliflozin_Extract-of-dossier-assessment.pdf

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent:

Albiglutida. Tractament de la diabetis mellitus tipus 2 en adults per millorar el control glucèmic com a monoteràpia quan la dieta i l'exercici per si sols no proporcionen un control glucèmic adequat, en pacients per a qui l'ús de metformina no es considera apropiat a causa de contraindicacions o intolerància, i com a tractament addicional en combinació amb altres medicaments hipoglucèmics incloent-hi insulina basal, quan aquests, juntament amb la dieta i l'exercici, no proporcionen un control glucèmic adequat. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2015.

© 2015, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, Octubre 2015. Barcelona

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ca>

