

Dulaglutida

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 en els quals 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, quan aquests, juntament amb la dieta i l'exercici, no proporcionen un control glucèmic adequat.

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

Punts clau

- Dulaglutida és el cinquè anàleg del receptor del pèptid-1 similar al glucagó (GLP-1) (exenatida, liraglutida, lixisenatida, albiglutida) autoritzat per al tractament de la diabetis mellitus tipus 2 (DM2). S'administra setmanalment, com exenatida setmanal i albiglutida, i igual que aquesta última també està autoritzada en monoteràpia.
- El finançament de dulaglutida està restringit al tractament en combinació amb altres hipoglucemiants en pacients amb un índex de massa corporal (IMC) > 30 kg/m². No està finançada en monoteràpia.
- No es disposa d'informació en la reducció de les complicacions micro i macrovasculars associades a la DM2.
- En teràpia combinada, dulaglutida ha mostrat reduccions dels nivells d'HbA1c entre 1,05% i 1,26%.
- En doble teràpia amb metformina, ha mostrat majors reduccions de l'HbA1c que sitagliptina.
- En triple teràpia en combinació amb metformina i sulfonilurea, ha mostrat una major reducció de l'HbA1c que insulina glargina.
- No es disposa d'informació de dulaglutida en combinació amb una insulina basal.
- La reducció de pes amb dulaglutida es considera modesta (de 0,87 a 3 kg) si es té en compte el pes basal dels pacients candidats a rebre aquest tractament. Aquesta reducció ha estat similar a la d'exenatida diària i menor a la de liraglutida 1,8 mg/dia.
- El seu perfil de seguretat és similar al d'altres anàlegs del GLP-1 (efectes adversos gastrointestinals, reaccions en el lloc d'injecció, hipersensibilitat, elevació d'enzims pancreàtics). Se'n desconeix la seguretat a llarg termini.
- Les dades disponibles fins al moment no mostren un risc augmentat d'esdeveniments cardiovasculars majors, però cal esperar l'estudi en marxa de seguretat cardiovascular per tal de confirmar-ho.
- La informació és limitada en pacients majors de 75 anys, insuficiència renal, insuficiència hepàtica i insuficiència cardíaca.
- Dulaglutida disposa d'un pla de gestió de riscos en el qual s'està realitzant un seguiment, entre altres aspectes, de les pancreatitis agudes, seguretat cardiovascular, incidència de carcinoma medul·lar de tiroïdes i de càncer de pàncrees.

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

INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN DULAGLUTIDA

N.11/2016

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Trulicity® 0,75 i 1,5 mg solució injectable, ploma precarregada 0,5 ml; Lilly, SA

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Citrat trisòdic dihidrat, mannitol (E-421), polisorbat 80

CODI ATC

A10BX14

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Desembre del 2014

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica. Validació sanitària

DATA D'AVALUACIÓ

Maig del 2016

* 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 pacients en els quals les mesures no farmacològiques han resultat ineficaces per aconseguir un control glucèmic adequat.

Si la monoteràpia resulta ineficaç, es recomana la doble teràpia amb l'associació de MET més SU, ja que és la combinació amb més experiència d'ús i la més cost-efectiva.¹⁻² 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 a alternatives a metformina o sulfonilurea quan existeixi intolerància o contraindicació a alguna d'elles.¹⁻⁴

En els casos en què la teràpia doble tampoc no aconsegueixi un control adequat, es recomana iniciar tractament amb insulina, llevat que existeixi algun inconvenient per a la insulinització a causa de les característiques del pacient. Com a alternativa, es pot considerar l'addició d'un tercer antidiabètic oral o en pacients amb un IMC > 30-35 kg/m², d'un anàleg del receptor GLP-1.¹⁻⁴

Els anàlegs del GLP-1 mimetitzen l'acció de les hormones incretines. Com a grup, han mostrat reduccions de l'HbA1c de l'ordre de l'1%, redueixen el pes corporal de manera modesta i tenen baix risc

d'hipoglucèmies. Existeixen, però, inquietuds en la tolerabilitat (efectes gastrointestinals), la seguretat a llarg termini o la immunogenicitat. S'administra per via subcutània i el seu cost és el més elevat dels fàrmacs hipoglucemians. Actualment es consideren una opció de tractament en triple teràpia en combinació amb altres hipoglucemians orals en pacients obesos amb IMC \geq 30-35 kg/m² en cas de falta d'eficàcia o intolerància a altres tractaments previs o amb problemes importants per a la insulinització.¹⁻⁴ De moment, l'ús dels anàlegs en el segon esglaó de tractament de la DM2 és infreqüent.

En el cas d'usar un anàleg del GLP-1, es recomana valorar el tractament als sis mesos i continuar-lo únicament si la reducció de l'HbA1c és almenys d'un 1,0% i la pèrdua de pes almenys del 3% del pes inicial.⁴

Dulaglutida, que és el cinquè anàleg del GLP-1 disponible, presenta una disminució de l'HbA1c i un perfil de seguretat comparable a exenatida i liraglutida, i per tant, constitueix una alternativa més dins dels anàlegs del GLP-1. Ofereix l'avantatge potencial d'un menor nombre d'injeccions davant d'altres anàlegs d'administració diària. El seu cost és superior a tots els comparadors, incloent-hi altres anàlegs del GLP-1.

En pacients obesos que requereixin tractament hipoglucemiant combinat i quan altres teràpies no són adequades, dulaglutida representa una opció més entre el grup dels anàlegs del GLP1.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades⁵

Dulaglutida està indicada en el tractament de la DM2 en adults per tal de 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 hipoglucemians, incloent-hi insulina, quan aquests, juntament amb la dieta i l'exercici, no proporcionen un control glucèmic adequat.

Medicament subjecte a condicions restringides de prescripció i que requereix validació sanitària prèvia: ús restringit a pacients adults amb DM tipus 2 com a

tractament en combinació en pacients amb un índex de massa corporal (IMC) > 30 kg/m².

Mecanisme d'acció⁵

Dulaglutida pertany al grup dels incretinmimètics. És un agonista del receptor del pèptid-1 similar al glucagó (GLP-1), que incrementa, de manera glucosa dependent, la secreció d'insulina de les cèl·lules β -pancreàtiques, suprimint la secreció del glucagó.

Dades farmacocinètiques⁵

Després de l'administració subcutània de dulaglutida, la C_{màx} s'assoleix a les 48 hores. La biodisponibilitat després d'una dosi única d'1,5 mg i 0,75 mg és del 47% i 65%, respectivament. L'estat estacionari s'assoleix a les 2-4 setmanes de la seva administració. Presenta

biotransformació proteolítica eliminant-se per via renal. La semivida d'eliminació és de 5 dies, aproximadament.

Posologia i forma d'administració⁵

La posologia recomanada és de 0,75 mg administrats un cop per setmana, en cas de tractament en monoteràpia i com a tractament inicial en pacients d'edat \geq 75 anys. En cas de teràpia combinada, es recomana una dosi d'1,5 mg un cop per setmana.

Quan dulaglutida s'afegeix a una teràpia prèvia amb sulfonilurea o insulina prandial, es pot considerar administrar una dosi més baixa d'aquests fàrmacs per tal de reduir el risc d'hipoglucèmia.

Dulaglutida s'administra per via subcutània a l'abdomen, a la cuixa o a la part superior del braç. No s'ha d'administrar per via intravenosa ni intramuscular. La dosi pot administrar-se a qualsevol hora del dia, amb o sense els àpats. El dia de l'administració setmanal pot canviar-se sempre que l'última dosi hagi estat administrada 3 dies abans o més.

Si s'oblida una dosi, aquesta s'ha d'administrar tan aviat com sigui possible si falten 3 dies o més per a la següent dosi programada. Si falten menys de 3 dies per a la dosi següent, cal ometre la dosi oblidada i administrar la dosi següent de forma habitual el dia programat.

Evidència disponible

L'eficàcia i la seguretat de dulaglutida en pacients amb DM2 ha estat avaluada en 6 assajos clínics aleatoritzats de fase III (programa AWARD)⁷⁻¹² controlats amb diversos comparadors actius (metformina, sitagliptina, exenatida, liraglutida, insulina glargina). Es disposa tant d'estudis en monoteràpia com d'estudis en combinació amb 1 o 2 tractaments (metformina sola, metformina + sulfonilurea i metformina + pioglitazona), i també en combinació amb insulina prandial.

Els estudis es van desenvolupar en tres fases: primera fase d'estabilització, en què es van suspendre tots els tractaments hipoglucèmians previs i es va iniciar tractament amb medicació basal; segona fase d'aleatorització a rebre la medicació d'estudi (de 26 a 52 setmanes), i tercera fase de seguiment de durada variable. A la taula 1 es resumeixen les característiques generals dels assajos.

Taula 1. Característiques dels assajos clínics inclosos

Estudis	Disseny	Teràpia de base	Durada tractament (temps fins a variable principal)	Població N	Grup intervenció	Grup/s comparador/s
Monoteràpia						
AWARD-3⁷	ACA de cegament doble, doble simulació, de grups paral·lels	Dieta + exercici	52 (26) setmanes	N = 807 Edat mitjana: 56 anys; durada mitjana DM2: 3 anys; HbA1c basal 7,6%	DULA 1,5 mg/setm. DULA 0,75 mg/setm.	MET 1500-2000 mg/dia
Tractament combinat						
AWARD-5⁸	ACA de cegament doble, adaptatiu, grups paral·lels, controlat amb PBO i comparador actiu	MET	104 (52) setmanes	N = 1.098 Edat mitjana: 54 anys; durada mitjana DM2: 7 anys; HbA1c basal 8,1%	DULA 1,5 mg/setm. DULA 0,75 mg/setm.	PBO* Sitagliptina 100 mg/dia
AWARD-6⁹	ACA fase IIIb, obert, de grups paral·lels	MET	30 (26) setmanes	N = 599 Edat mitjana: 57 anys; durada mitjana DM2: 7 anys; HbA1c basal 8,1%	DULA 1,5 mg/setm.	Liraglutida 1,8 mg/dia
AWARD-1¹⁰	ACA de grups paral·lels, cegament doble vs. PBO i obert vs. comparador actiu (exenatida)	MET + PIO	52 (26) setmanes	N = 976 Edat mitjana: 56 anys; durada mitjana DM2: 9 anys; HbA1c basal 8,1%	DULA 1,5 mg/setm. DULA 0,75 mg/setm.	PBO** Exenatida 10 mcg/12 h
AWARD-2¹¹	ACA obert, de grups paral·lels	MET + GLIM	78 (52) setmanes	N = 810 Edat mitjana: 56,7 anys; durada mitjana DM2: 9 anys; HbA1c basal: 8,1%	DULA 1,5 mg/setm. DULA 0,75 mg/setm.	Insulina glargina

AWARD-4¹²	ACA obert, de grups paral·lels	Insulina lispro ± MET	52 (26) setmanes	N = 884 Edat mitjana: 54 anys; durada mitjana DM2: 12,7 anys; HbA1c basal 8,5%	DULA 1,5 mg/ setm DULA 0,75 mg/setm	Insulina glargina
-----------------------------	--------------------------------	-----------------------	------------------	--	--	-------------------

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **DM2:** diabetis mellitus tipus 2; **DULA:** dulaglutida; **GLIM:** glimepirida; **MET:** metformina; **PBO:** placebo; **PIO:** pioglitazona; **setm.:** setmana;

* Administració placebo: un comprimit/dia i una injecció subcutània setmanal; ** Administració placebo: una injecció subcutània/setmana.

Dades d'eficàcia

La variable principal d'eficàcia analitzada va ser el canvi dels nivells plasmàtics d'HbA1c respecte als valors basals, a les 26 o 52 setmanes segons l'estudi. Totes les anàlisis s'han fet per intenció de tractar. Per valorar les pèrdues es va utilitzar la metodologia LOCF (última observació realitzada).

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 < 6,5%, < 7% i canvi en el pes corporal.⁶

En els estudis pivots es van incloure un total de 5.171 pacients amb DM2. El 69,1% eren de raça blanca i un 51%, homes. L'edat mitjana va ser 55,9 anys (un 18,5% ≥ 65 anys i un 1,9% ≥ 75 anys), l'índex de massa corporal (IMC) de 32,3 kg/m² i l'HbA1c basal va ser de 8,1% (DS 1,1%).⁶ La durada de la DM2 es trobava entre 2,6 anys (AWARD-3) i 12,7 anys (AWARD-4).

Els criteris d'exclusió comuns per als assajos van ser: pacients amb DM1, DM2 no controlada, tractament amb altres anàlegs del GLP1 abans d'iniciar l'estudi, problemes de buidat gàstric o cirurgia de *bypass*, esdeveniments cardiovasculars rellevants, calcitonina sèrica elevada, malaltia renal o hepàtica, pancreatitis o malalties autoimmunes.

Els estudis es van dissenyar amb l'objectiu de demostrar la superioritat de dulaglutida davant de placebo

(AWARD-1 i AWARD-5) i la no-inferioritat davant del comparador actiu amb un marge prefixat de 0,4%¹³ (excepte per a l'estudi AWARD-5,⁸ en què va ser de 0,25%).

Eficàcia de dulaglutida en monoteràpia

L'estudi **AWARD-3⁷** compara 2 dosis de dulaglutida (1,5 mg i 0,75 mg) enfront de metformina en monoteràpia (1.500 mg-2.000 mg/dia). Es van incloure pacients diabètics de curta evolució (durada mitjana de DM2: 3 anys) no adequadament controlats amb dieta i exercici o un antidiabètic oral a dosis baixes (75% pacients), amb una HbA1c basal mitjana de 7,6%.

Es va mostrar la no-inferioritat i la superioritat d'ambdues dosis de dulaglutida davant de MET. Tal com mostra la taula 2, les diferències entre grups són de tan sols -0,15 i -0,22 (%) i, per tant, de rellevància clínica qüestionable. La disminució de l'HbA1c en tots els grups va ser menor del que es podria esperar en tractament en monoteràpia, i es creu que pot ser a causa de la baixa HbA1c basal i un període d'estabilització i rentat massa curt (2 setmanes).

En els tres grups de tractament es va observar una disminució del pes. La reducció a les 26 setmanes va ser de -2,29 kg, -1,36 kg i -2,22 kg per dulaglutida 1,5 mg, 0,75 mg i metformina, respectivament (vegeu l'annex 1).

Taula 2. Eficàcia de dulaglutida en la reducció de l'HbA1c (%) en monoteràpia (setmana 26)

Estudi	Tractament de base	Variable	Dulaglutida 1,5 mg (n = 269)	Dulaglutida 0,75 mg (n = 270)	Metformina (n = 268)
AWARD-3⁷	Dieta i exercici	Reducció mitjana HbA1c (%)	-0,78	-0,71	-0,56
		Diferència respecte a MET (%) (IC95%); p	-0,22 (-0,36 a -0,08); p < 0,001 [†] ; p = 0,002*	-0,15 (-0,29 a -0,01); p < 0,001 [†] ; p = 0,02*	—

MET: metformina

[†]: p de no-inferioritat; *: p de superioritat.

Eficàcia de dulaglutida en tractament combinat

Doble teràpia

L'estudi **AWARD-5**⁸ va avaluar la no-inferioritat (marge preespecificat 0,25%) i la superioritat de dulaglutida 1,5 mg i 0,75 mg/setmana enfront de sitagliptina, ambdós tractaments combinats amb metformina (≥ 1500 mg/dia) en la reducció de l'HbA1c a la setmana 52. Addicionalment també es va avaluar la superioritat de la doble teràpia enfront placebo + metformina a la setmana 26.⁸ Aquest assaig tenia un disseny adaptatiu

amb una primera fase de cerca de dosi de dulaglutida que pot haver incorporat un cert biaix de selecció dels pacients responsius.

Es van incloure pacients diabètics amb una durada de DM2 mitjana de 7 anys, no adequadament controlats amb dieta i exercici o amb tractament antidiabètic oral, amb una HbA1c basal de 8,1%. Les característiques basals dels pacients estaven ben balancejades entre els grups.

Tal com mostra la taula 3, ambdues dosis de dulaglutida van mostrar superioritat respecte a sitagliptina i a placebo.

Taula 3. Eficàcia de dulaglutida en la reducció de l'HbA1c (%) en teràpia doble enfront de sitagliptina (setmana 52) i placebo (setmana 26)

Estudi	Tractament de base	Variable	Dulaglutida 1,5 mg (n = 304)	Dulaglutida 0,75 mg (n = 302)	Sitagliptina 100 mg (n = 315)	Placebo (n = 177)
AWARD-5 ⁸	MET	Reducció mitjana HbA1c (%)	-1,10	-0,87	-0,39	+0,03
		Diferència respecte a sitagliptina (%) (IC95%); p	-0,71 (-0,87 a -0,55); p < 0,001 [†] , *	-0,47 (-0,63 a -0,31); p < 0,001 [†] , *	—	—
		Diferència respecte a placebo (%) (IC95%); p	-1,26 (-1,42 a -1,09); p < 0,001 [†] , *	-1,05 (-1,21 a -0,88); p < 0,001 [†] , *	—	—

MET: metformina; [†]: p de no-inferioritat; *: p de superioritat

En l'estudi **AWARD-6**⁹ es va comparar l'eficàcia de dulaglutida (1,5 mg/setmana) davant de dosis plenes de liraglutida (1,8 mg/dia) en pacients amb metformina. Dulaglutida va mostrar ser no inferior a liraglutida (marge de no-inferioritat, 0,4%), però no va poder

mostrar superioritat (vegeu la taula 4). En ambdós grups es va observar una disminució del pes corporal, tot i que els pacients amb liraglutida van perdre més pes que els del grup de la dulaglutida (-3,61 vs. -2,90 kg, respectivament; p = 0,011).

Taula 4. Eficàcia de dulaglutida en la reducció de l'HbA1c (%) en teràpia doble enfront de liraglutida (setmana 26)

Estudi	Tractament de base	Variable	Dulaglutida 1,5 mg (n = 299)	Liraglutida 1,8 mg/dia (n = 300)
AWARD-6 ⁹	MET	Reducció mitjana HbA1c (%)	-1,42	-1,36
		Diferència respecte a liraglutida (%) (IC95%); p	-0,06 (-0,19 a 0,07); p < 0,001 [†] ; p = 0,17*	—

[†]: p de no-inferioritat; *: p de superioritat

Triple teràpia

L'estudi **AWARD-1**¹⁰ va comparar l'eficàcia de dulaglutida (1,5 mg i 0,75 mg) enfront de placebo i exenatida 10 mcg dues vegades al dia en pacients en tractament amb metformina i pioglitazona (12 setmanes d'estabilització). L'anàlisi primària va ser la

superioritat en la comparació amb placebo, i com a variable secundària es va avaluar la no-inferioritat davant d'exenatida (marge de no-inferioritat 0,4%), seguida d'una anàlisi de superioritat. En el moment de l'aleatorització, el 86% dels pacients estaven rebent > 2.500 mg/dia de metformina i 45 mg/dia de pioglitazona.

A les 26 setmanes, ambdues dosis de dulaglutida van ser superiors a placebo i exenatida en la reducció dels nivells d'HbA1c (vegeu la taula 5). Tant dulaglutida 1,5

mg com exenatida van mostrar una reducció moderada del pes (-1,30 kg i -1,07 kg, respectivament), però no dulaglutida 0,75 mg (0,20 kg).

Taula 5. Eficàcia de dulaglutida en la reducció de l'HbA1c (%) en teràpia triple enfront d'exenatida (setmana 26)

Estudi	Tractament de base	Variable	Dulaglutida 1,5 mg (n = 279)	Dulaglutida 0,75 mg (n = 280)	Exenatida 10 mcg bid (n = 278)	Placebo (n = 141)
AWARD-1 ¹⁰	MET + PIO	Reducció mitjana HbA1c (%)	-1,51	-1,30	-0,99	-0,46
		Diferència respecte a exenatida (%) (IC95%); p	-0,52 (-0,66 a -0,39); p < 0,001 [†] ,*	-0,31 (-0,44 a -0,18); p < 0,001 [†] ,*	—	—
		Diferència respecte a placebo (%) (IC95%); p	-1,05 (-1,22 a -0,88); p < 0,001 [*]	-0,84 (-1,01 a -0,67); p < 0,001 [*]	—	—

Bid: 2 cops al dia

[†]: p de no-inferioritat; ^{*}: p de superioritat

L'assaig **AWARD-2**¹¹ va avaluar l'eficàcia de dues dosis de dulaglutida (1,5 i 0,75 mg) enfront d'insulina glargina (dosis ajustades per assolir una glucèmia en dejú de < 100 mg/dL) en pacients tractats amb metformina i glibeprida. A la setmana 52, la dosi de dulaglutida 1,5 mg va mostrar la no-inferioritat i la

superioritat respecte a insulina glargina en la reducció de l'HbA1c des del basal, i la dosi de 0,75 mg va mostrar-se no inferior, però no va poder demostrar la superioritat (vegeu la taula 6). El pes corporal va disminuir amb dulaglutida i va augmentar amb insulina glargina.

Taula 6. Eficàcia de dulaglutida en la reducció de l'HbA1c (%) en teràpia triple enfront d'insulina glargina (setmana 52).

Estudi	Tractament de base	Variable	Dulaglutida 1,5 mg (n = 273)	Dulaglutida 0,75 mg (n = 272)	Glargina (n = 262)
AWARD-2 ¹¹	MET + GLIM	Reducció mitjana HbA1c (%)	-1,08	-0,76	-0,63
		Diferència respecte a glargina (%) (IC95%); p	-0,45 (-0,60 a -0,29); p < 0,001 [†] ,*	-0,13 (-0,29 a -0,02); p < 0,001 [†] ; p = 0,05 [*]	—

MET: metformina; **GLIM:** glibeprida; [†]: p de no-inferioritat; ^{*}: p de superioritat.

Doble/triple teràpia

En l'estudi **AWARD-4**¹² es va comparar l'eficàcia de dulaglutida (1,5 i 0,75 mg/setmana) davant d'insulina glargina en pacients en tractament amb insulina lispro prandial amb o sense metformina (76% dels pacients). A la setmana 26 es va avaluar la no-inferioritat (marge de

no-inferioritat 0,4%) i, posteriorment, la superioritat de dulaglutida vs. insulina glargina. Ambdues dosis de dulaglutida van mostrar la superioritat estadística davant d'insulina glargina (vegeu la taula 7). Quant a la reducció del pes, dulaglutida 1,5 mg va mostrar una reducció lleugera del pes, però no així dulaglutida 0,75 mg ni insulina glargina, que el van augmentar (vegeu l'annex 1).

Taula 7. Eficàcia de dulaglutida en la reducció de l'HbA1c (%) en teràpia doble/triple enfront d'insulina glargina (setmana 26).

Estudi	Tractament de base	Variable	Dulaglutida 1,5 mg (n = 295)	Dulaglutida 0,75 mg (n = 293)	Glargina (n = 296)
AWARD-4 ¹²	Insulina lispro prandial ± MET	Reducció mitjana HbA1c (%)	-1,64	-1,59	-1,41
		Diferència respecte a glargina (%) (IC95%); p	-0,22 (-0,38 a -0,07); p < 0,001 [†] ; p = 0,005 [*]	-0,17 (-0,33 a -0,02); p < 0,001 [†] ; p = 0,015 [*]	—

MET: metformina; [†]: p de no-inferioritat; ^{*}: p de superioritat.

Dades de seguretat

Reaccions adverses^{5,6}

En els assajos de fase II i III, 4.006 pacients van estar exposats a dulaglutida sola o en combinació, dels quals 1.762 pacients van rebre la dosi d'1,5 mg. Un total de 2.279 pacients (57%) van continuar el tractament amb dulaglutida durant 50 setmanes o més, però només 369 (9%) van ser tractats amb dulaglutida durant almenys 2 anys.

Els efectes adversos (EA) més freqüents (> 5% dels pacients) van ser els trastorns gastrointestinals (GI) (náusees: 17,2%; diarrea: 12,5%; vòmits: 9,2%), que en general van ser d'intensitat lleu o moderada i de naturalesa transitòria. Altres reaccions freqüents van ser la nasofaringitis (8,8%) i la cefalea (7,3%). Els efectes adversos GI van ser majors amb la dosi d'1,5 mg que amb la dosi de 0,75 mg, la qual cosa suggereix que aquests efectes podrien estar relacionats amb la dosi.

La incidència d'EA va ser similar en tots els grups de tractament. L'abandonament per EA en estudis de 26 setmanes va ser de 6,1%, 2,6% i 3,7% per dulaglutida 1,5 mg, 0,75 mg i placebo, respectivament. Les causes més freqüents d'abandonament del tractament van ser les náusees, la diarrea i els vòmits.

En general, la incidència d'EA greus es va distribuir de manera equilibrada entre els diferents grups. Es van notificar 15 morts durant els ACA fase II i III en els diferents grups de tractament, sent la principal causa de mort els EA cardiovasculars. Cap mort es va relacionar amb l'ús de dulaglutida.

Les reaccions adverses considerades d'especial interès en base a les condicions específiques de la DM2, o bé per considerar-se efectes de classe, són:

Pancreatitis: la pancreatitis ha estat identificada com un risc associat al tractament amb els agonistes del GLP-1. Els pacients amb pancreatitis aguda o crònica no van ser inclosos en els estudis. En els assajos fase II i III, 9 persones van presentar pancreatitis aguda o crònica amb una taxa d'incidència (events/1.000 pacients any) d'1,4 per dulaglutida, comparat amb 3,5 amb placebo i 4,7 amb sitagliptina. No es van mostrar esdeveniments de pancreatitis amb metformina, exenatida, liraglutida o insulina glargina. Es va observar un increment mitjà en els nivells d'enzims pancreàtics, però amb rellevància clínica desconeixuda en absència de símptomes de pancreatitis.

Trastorns gastrointestinals: van ser moderats i transitoris, notificats en les primeres setmanes de tractament. Van ser més freqüents en aquells pacients que van rebre dosis

d'1,5 mg que en aquells que van rebre dosis de 0,75 mg, i van ser la primera causa d'abandonament de tractament per EA. Els EA GI són consistents amb els observats prèviament amb altres anàlegs del GLP-1. La incidència d'EA GI en l'AWARD-1¹⁰ va ser del 47% amb dulaglutida 1,5 mg i del 42% amb exenatida, i en l'AWARD-6⁹ va ser del 36% tant per a dulaglutida com per a liraglutida 1,8 mg.

Hipoglucèmia: la incidència d'hipoglucèmies totals de dulaglutida 1,5 mg en els estudis AWARD-3⁷ (monoteràpia), AWARD-5⁸ (combinat MET) i AWARD-1¹⁰ (combinat MET + PIO) va ser de 12,3%, 12,8% i 12,5%, respectivament. Es van observar incidències més elevades quan dulaglutida 1,5 mg es va combinar amb glibepirida en l'estudi AWARD-2 (56,6%; representant 4,27 episodis/pacient/any), i també quan es va associar a insulina prandial en l'estudi AWARD-4¹² (86,1%; representant 41,74 episodis/pacient/any). La incidència d'hipoglucèmies totals va ser similar quan es va comparar amb altres anàlegs del GLP-1 en els estudis AWARD-1¹⁰ (*versus* exenatida) i AWARD-6⁹ (*versus* liraglutida).

La incidència d'hipoglucèmia greu va ser baixa en el desenvolupament clínic, no observant-se cap cas quan es va administrar en monoteràpia o associada a MET o MET + PIO. Les taxes d'hipoglucèmia greu de dulaglutida associada a insulina prandial van ser de 0,06 i de 0,01 episodis/pacient/any en combinació amb una sulfonilurea. Aquesta incidència va ser lleugerament menor que per al grup amb insulina glargina.

Seguretat cardiovascular: en els ACA s'han observat augmentos de la freqüència cardíaca (2-3 ppm), taquicàrdia sinusal i increments en l'interval PR.

Adicionalment, es disposa d'una metanàlisi de seguretat cardiovascular dels estudis fase III i fase II (9 ACA), que va incloure la variable composta d'esdeveniments cardiovasculars majors (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 de dulaglutida i els comparadors actius, i que el tractament amb dulaglutida no està associat a un augment del risc de presentar un esdeveniment CV. El HR per a dulaglutida vs. comparadors per a MACE va ser 0,57 (IC95% de 0,30 a 1,10; $p = 0,046$), sent el límit superior establert de l'IC95% de HR < 1,8.

Reaccions al lloc d'injecció: les reaccions al lloc d'injecció es van notificar en un 1,7% amb dulaglutida comparat amb un 0,9% amb placebo. En l'estudi AWARD-6, les reaccions en el lloc d'injecció es van observar en un 0,3% amb dulaglutida comparat amb un 0,7% amb liraglutida⁹.

Immunogenicitat: un 1,6% dels pacients va desenvolupar anticossos antidulaglutida.

Hipersensibilitat: en els ACA es van notificar casos d'urticària i eritema en el 0,5% dels pacients que van rebre dulaglutida. Cap d'aquests casos es va relacionar amb la presència dels anticossos antidulaglutida.

Infeccions: el nombre d'infeccions va ser baix, però va ocórrer de manera lleugerament més freqüent en els pacients que van rebre dulaglutida que en els que van rebre comparador.

Neoplàsies: durant els assajos fase III es van notificar 15 pacients amb goll i 15 pacients amb neoplàsia de tiroïdes en diferents grups de tractament. El càncer de tiroïdes s'ha considerat com un risc potencial inclòs en el pla de gestió de riscos.

Pla de gestió de riscos⁶

Tots els nous medicaments en el moment de comercialitzar-se 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 de dulaglutida, el pla de gestió de riscos inclou tres riscos importants identificats (pancreatitis aguda, esdeveniments gastrointestinals, hipoglucèmia) i cinc riscos importants potencials (seguretat cardiovascular, carcinoma medul·lar tiroide, càncer de pàncrees, hipersensibilitat, errors de medicació). 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 (FGe < 30 ml/min/1,73 m²) i ús en pacients amb insuficiència cardíaca congestiva.

Contraindicacions⁵

Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.

Precaucions⁵

- Dulaglutida no s'ha d'utilitzar en DM1 ni per al tractament de la cetoacidosi diabètica.
- L'ús d'agonistes del receptor de GLP-1 s'ha associat amb el risc de desenvolupar pancreatitis aguda. En assajos clínics, s'ha notificat pancreatitis aguda en associació amb dulaglutida. Si es confirma la

pancreatitis, s'ha d'interrompre el tractament amb dulaglutida.

- El risc d'hipoglucèmia augmenta quan dulaglutida s'utilitza en combinació amb una sulfonilurea o amb insulina. Per tant, és possible que els pacients requereixin un ajustament de la dosi d'aquests medicaments.
- Dulaglutida no s'ha estudiat en pacients amb malaltia gastrointestinal greu, incloent-hi gastroparèsia greu, i per tant, no es recomana en aquests pacients.
- L'ús dels agonistes del GLP-1 s'ha associat a reaccions gastrointestinals (vòmits, diarrea, nàusees). Cal tenir precaució en els pacients amb IR, ja que aquest tipus de trastorns gastrointestinals poden produir deshidratació i empitjorar la funció renal.
- L'experiència en pacients amb insuficiència cardíaca congestiva és limitada.

Interaccions amb aliments i medicaments⁵

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

Utilització en grups especials⁵

- **Pacients d'edat avançada:** no cal ajustar la dosi. L'experiència clínica en pacients ≥ 75 anys és molt limitada i es recomana usar una dosi inicial de 0,75 mg en aquests pacients.
- **Pacients pediàtrics:** no hi ha dades disponibles en nens i adolescents menors de 18 anys.
- **Insuficiència renal:** no cal ajustar la dosi per a pacients amb insuficiència renal lleu o moderada (filtrat glomerular ≥ 30 ml/min/1,73 m²). L'experiència en pacients amb insuficiència renal greu (< 30 ml/min/1,73 m²) o en diàlisi és molt limitada, per la qual cosa dulaglutida no està recomanada en aquesta població.
- **Insuficiència hepàtica:** no cal ajustar la dosi.
- **Embaràs:** no hi ha dades disponibles sobre l'ús de dulaglutida en dones embarassades. Els estudis realitzats en animals han mostrat toxicitat per a la reproducció, per tant, no es recomana l'ús de dulaglutida durant l'embaràs.
- **Lactància:** es desconeix si s'excreta en la llet materna, per aquesta raó no s'ha d'utilitzar durant la lactància.

Costos

Cost incremental

A la taula 8 es presenten els costos del tractament amb dulaglutida davant dels comparadors de referència. Els càlculs s'efectuen amb una dosi de dulaglutida d'1,5

mg/setmana, atès que és la que correspon al tractament en combinació i finançat.

Taula 8. Comparativa de cost del tractament avaluat davant d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2016

	Dulaglutida	Sulfonilurees	Pioglitazona	Repaglinida	Sitagliptina
Presentació	Trulicity® 1,5 mg	Gliclazida, glimepirida, glipizida [§]	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
Preu envàs (PVP)†	150,95 €	—	30,08 € 60,16 €	2,79 € 5,6 € 11,19 €	13,99 € 27,97 € 111,9 €
Preu unitari	37,74 €	0,03-0,09 €	0,54 € 1,07 €	0,03 € 0,06 € 0,12 €	0,50 € 1,00 € 1,99 €
Posologia	1,5 mg/ setmana	—	15-30 mg/dia	0,5-16 mg/dia	25-100 mg/dia
Cost dia	ND	0,07-0,19 €	0,54-1,07 €	0,03-0,96 €	0,50-1,99 €
Cost tractament anual	1.811,4 €	25,2-68,01 €	197,10-390,55 €	10,95-350,40 €	182,5-729,35 €
Cost incremental anual davant dels comparadors de referència‡	—	+ 1.764,79 € (+1.743,4 a +1.743,39)	+1.517,57 € (+1.420,85 a +1.614,3)	+ 1.630,72 € (+1.461 a +1.800,45)	+ 1.325 € (+1082,05 a +1628,9)

* 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; Trulicity® 1,5 mg 4 plomes precarregades.

§ S'han considerat les diferents presentacions disponibles de les sulfonilurees prioritzades.

** 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), maig del 2016.

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

Adicionalment, es presenten a la taula 9 els costos farmacològics dels diferents anàlegs del GLP-1 disponibles.

El cost incremental anual de dulaglutida davant de liraglutida a dosis plenes (1,8 mg/dia) és de -675 €. En canvi, a les dosis habituals de liraglutida (1,2 mg/dia) el cost incremental es de + 153,48 €.

Taula 9. Comparativa de cost del tractament avaluat davant d'altres anàlegs del GLP-1. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2016

	Dulaglutida	Exenatida administració diària	Exenatida setmanal	Liraglutida	Lixisenatida	Albiglutida
Presentació	Trulicity® 1,5 mg	Byetta® 5 mcg Byetta® 10 mcg	Bydureon® 2 mg	Victoza® 6 mg	Lyxumia® 10 i 20 mcg	Eperzan® 30 i 50 mg
Preu envàs (PVP)†	150,95 €	112,4 € 133,47 €	143,19 €	138,16 €	62,29 € 124,57 €	128,93 €
Preu unitari	37,74 €	1,87 € 2,22 €	35,80 €	69,08 €	62,29 €	32,23 €
Posologia	1,5 mg/ setmana	DI: 5 mcg bid (1 mes) DM: 10 mcg bid	2 mg/setmana	DI: 0,6 mg/dia (7 dies) DM: 1,2 mg/dia	DI: 10 mcg/dia (14 dies) DM: 20 mcg/dia	30 mg/setmana
Cost dia	NA	DI: 3,75 € DM: 4,45 €	NA	DI: 2,3 € DM: 4,6 €	4,5 €	NA
Cost tractament anual	1.811,4 €	1.602,82 €	1.718,28 €	1.662,9 €	1.642,5 €	1.676,09 €

DI: dosi inicial, DM: dosi de manteniment, bid: dos cops al dia; NA: no aplica.

* Bydureon® 2 mg, 4 plomes precarregades; Byetta® 5 mcg i 10 mcg, 1 ploma (60 dosis); Eperzan® 30 i 50 mg pols i dissolvent, 4 plomes; Lyxumia®: 10 mcg, 1 ploma precarregada de 14 dosis; 20 mcg, 2 plomes precarregades de 14 dosis; Trulicity® 1,5 mg 4 plomes precarregades; Victoza® 6 mg/ml, 2 plomes precarregades de 3 ml.

† PVP IVA, consultat en el Catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), maig del 2016.

Recomanacions d'altres agències avaluadores

A la taula 10 es recullen les recomanacions de diferents agències avaluadores d'àmbit internacional sobre la utilització de dulaglutida.

Taula 10. Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre dulaglutida en la indicació avaluada.

Institució	Àmbit	Recomanació
Scottish Medicines Consortium (SMC)¹⁴	Escòcia	L'SMC accepta dulaglutida en condicions restringides: – Dulaglutida en triple teràpia en pacients inadequadament controlats amb dos anti-diabètics orals, com una alternativa a altres anàlegs del GLP1. L'SMC no ha revisat la indicació en monoteràpia o en doble teràpia.
Haute Autorité de Santé (HAS)¹⁵	França	No finança la indicació en monoteràpia ni en combinació amb insulina. Finança la teràpia combinada de dulaglutida com una opció més entre altres, tot i que considera que no ha demostrat un benefici clínic afegit en combinació doble amb metformina o combinació triple amb metformina i insulina o metformina i sulfonilurea.
Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG)¹⁶	Alemanya	Considera que el benefici afegit no s'ha demostrat en: – Monoteràpia quan no es pot administrar metformina, ja que no ha estat comparat versus l'alternativa de referència (sulfonilurea). – En doble teràpia amb metformina + sulfonilurea o metformina i un altre hipoglucemiant. – En triple teràpia, en què considera que el comparador hauria de ser metformina i insulina humana. – En combinació amb insulina de llarga durada amb o sense un anti-diabètic oral. Considera que hi ha indicis d'un lleuger benefici en combinació amb insulina prandial amb o sense metformina.

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa que condueix al dictamen final s'ha realitzat entre dulaglutida i els comparadors de referència.

1. Eficàcia comparada

En els diferents assajos comparatius, l'eficàcia de dulaglutida s'ha valorat amb la disminució de l'HbA1c; aquesta es considera una variable subrogada en el tractament de la DM2. Igual que per a la majoria d'hipoglucemiant, cap dels estudis ha inclòs criteris de morbimortalitat, la qual cosa no permet conèixer els efectes de dulaglutida en la reducció de complicacions micro i macrovasculars.

En l'estudi en monoteràpia, dulaglutida va mostrar una reducció major de l'HbA1c que la metformina. Aquesta indicació, però, no ha estat finançada.

En doble teràpia en combinació amb metformina, dulaglutida va mostrar la superioritat en la reducció de l'HbA1c enfront de sitagliptina i la no-inferioritat enfront de liraglutida. Dels anàlegs del GLP-1 que s'han comparat amb liraglutida, dulaglutida és l'única que ha mostrat reduccions de la glicada similar a aquesta.

En triple teràpia, en associació amb metformina i pioglitazona, dulaglutida va ser superior a exenatida diària, i en combinació amb metformina i glimepirida, va ser superior a insulina glargina.

La combinació de dulaglutida amb insulina lispro va ser superior a la combinació d'insulina glargina amb lispro (ambdues amb o sense metformina). No és pràctica clínica habitual combinar insulina amb un anàleg de GLP-1. A més, el tractament combinat d'insulina basal i dulaglutida no ha estat estudiat i, per tant, no se'n pot fer una recomanació.

En pacients amb una mitjana d'IMC de 33,25 kg/m², la reducció del pes amb dulaglutida ha estat similar a exenatida diària i menor que liraglutida 1,8 mg/dia (dosi no habitual).

Alguns estudis presenten limitacions com el disseny obert, una durada curta o la baixa inclusió de pacients d'edat avançada, amb malaltia renal, hepàtica i cardiovascular. Tot això limita la validesa interna dels

resultats, així com la seva extrapolació a la població de pacients amb DM2 del nostre entorn.

Conclusió: similar.

2. Seguretat comparada

Dulaglutida presenta un perfil de seguretat que és consistent amb altres anàlegs del GLP1. Els efectes adversos més freqüentment notificats, igual que altres anàlegs del GLP1, són els gastrointestinals.

Es va comunicar una incidència major d'hipoglucèmies en els estudis de dulaglutida quan aquesta es combina amb una sulfonilurea o insulina prandial.

La informació és limitada en pacients majors de 75 anys, insuficiència renal o hepàtica i insuficiència cardíaca.

Conclusió: inferior a fàrmacs amb més experiència d'ús; similar a altres anàlegs de GLP-1.

3. Pauta comparada

Dulaglutida s'administra a través d'una injecció subcutània un cop per setmana amb ploma precarregada.

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, ja que dulaglutida és una pauta fixa i setmanal. Inferior davant de les formulacions orals.

Conclusió: no concloent.

4. Cost comparat

El cost anual de dulaglutida és lleugerament superior a exenatida setmanal i molt superior a la resta dels comparadors.

Conclusió: superior.

Conclusió i dictamen

DICTAMEN

A

El seu ús és adequat en 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.

En pacients obesos que requereixin tractament hipoglucemiant combinat i quan altres teràpies no són adequades, dulaglutida representa una opció més entre el grup dels anàlegs del GLP1.

Annex I. Taules d'evidència

INFORME DULAGLUTIDA. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Umpierrez et al. Diabetes Care. 2014;37:2168-2176</p> <p>AWARD-3</p> <p>Núm. registre Clinicaltrials.gov NCT01126580</p> <p>Ref. 7</p> <p>Finançat per Elli Lilly</p>	<p>Disseny: aleatoritzat, cegament doble, doble simulació, amb control actiu, multicèntric, de grups paral·lels.</p> <p>Estudi de no-inferioritat. Criteri de no-inferioritat preespecificat: marge en la diferència de l'HbA1c de 0,4%. Si es complia la no-inferioritat s'avaluava la superioritat.</p> <p>Durada: 52 setmanes.</p> <p>L'assaig té 3 períodes: - 2 setmanes de cribratge i període de rentat (discontinuació tractaments previs). - Període de tractament de 52 setmanes; la variable principal s'avalua a les 26 setmanes. - 4 setmanes de seguiment.</p> <p>Objectiu: avaluar l'eficàcia i la seguretat de dulaglutida comparada amb metformina en pacients amb DM2.</p>	<p>807 pacients diagnosticats de DM2 inadequadament controlats amb dieta i exercici o dosis baixes d'un antidiabètic oral.</p> <p>Edat mitjana aproximada 56 anys. 58% dones. IMC de 34 kg/m², HbA1c basal 7,6%.</p> <p>Criteris inclusió: edat ≥ 18 anys. Durada diabetis ≥ 3 mesos i ≤ 5 anys, que estiguessin amb dieta i exercici o tractament antidiabètic oral a dosis baixes durant ≥ 3 mesos. HbA1c basal ≥ 6,5% i ≤ 9,5%. IMC 23-45 kg/m²</p> <p>Criteris exclusió: DM1; diabetis no controlada en els 6 mesos previs; pacients rebent tractament amb una tiazolidinediona o un GLP-1 els 3 mesos previs al cribratge o haver rebut tractament crònic amb insulina; pacients amb problemes intestinals o en tractament crònic per augmentar el trànsit intestinal, cirurgia de <i>bypass</i> gàstric; esdeveniments CV els 2 mesos previs (IM, dolor toràcic, insuficiència cardíaca, <i>bypass</i> coronari, angioplàstia o stent); IR moderada o greu (GFR < 60 ml/min); calcitonina sèrica ≥ 20 pcg/mL; càncer en els 5 anys previs.</p>	<p>Proporció d'aleatorització 1:1:1</p> <p>DULA 1,5 mg/setmana (n = 269)</p> <p>DULA 0,75 mg/setmana (n = 270)</p> <p>Metformina 1.500 mg-2.000 mg/dia (n = 268)</p> <p>El tractament de rescat es permetia en pacients amb criteris d'hiperglucèmia greu persistent.</p>	<p>EFICÀCIA (setmana 26) Variable principal Canvi en HbA1c respecte al valor basal</p> <p>Variables secundàries - Pacients amb HbA1c < 7%. - Pacients amb HbA1c < 6,5%. - Disminució de la glucosa plasmàtica en dejú. - Pes corporal mitjà respecte a l'inici.</p> <p>SEGURETAT (setmana 52) - Esdeveniments adversos. - Esdeveniments adversos greus. - Esdeveniments adversos causa d'abandonament.</p>	<p>Canvi en HbA1c (%) DULA 1,5: -0,75% DULA 0,75: -0,71% MET: -0,56% Diferència DULA 1,5 mg vs. MET (IC95%) -0,22% (-0,36% a -0,08%) Diferència DULA 0,75 mg vs. MET (IC95%) -0,15 (-0,29 a -0,01)</p> <p>% pacients amb HbA1c < 7 % DULA 1,5: 62% DULA 0,75: 63% MET: 54%</p> <p>% pacients amb HbA1c < 6,5% DULA 1,5: 46% DULA 0,75: 40% MET: 30%</p> <p>Disminució glucosa plasmàtica (valor [mg/dL] ± DE) DULA 1,5: -29 ± 2 DULA 0,75: -26 ± 2 MET: -24 ± 2</p> <p>Disminució pes corporal (valor [kg] ± DE) DULA 1,5: -2,29 ± 0,24 DULA 0,75: -1,36 ± 0,24 MET: -2,22 ± 0,24</p> <p>Esdeveniments adversos (%) DULA 1,5: 66,5% DULA 0,75: 65,6% MET: 63,4%</p>	<p>Anàlisi ITT.</p> <p>Comparador: El comparador es considera adequat en primera línia de tractament.</p> <p>Variable de mesura: la variable principal és una variable subrogada. Seria desitjable disposar de dades de morbimortalitat.</p> <p>Altres comentaris. Segons el protocol es podia utilitzar medicació de rescat per a hiperglucèmies: l'avaluació de l'eficàcia es va fer només amb resultats prerescat.</p>	<p>Total 5 punts:</p> <p>Aleatorització: 1. Cegament doble: 1. Pèrdues: 1. Aleatorització apropiada: 1. Cegament apropiat: 1.</p>

DE: Desviació estàndard; **DM2:** diabetis mellitus tipus 2; **DULA:** dulaglutida; **ITT:** anàlisi per intenció de tractar; **MET:** metformina.

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

Annex I. Taules d'evidència (cont.)

INFORME DULAGLUTIDA. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
					Esdeveniments adversos greus (%) DULA 1,5: 5,6% DULA 0,75: 7,4% MET: 6,0% Esdeveniments adversos que causen abandonaments (%) DULA 1,5: 5,2% DULA 0,75: 3,0% MET: 4,5%		

DE: Desviació estàndard; **DM2:** diabetis mellitus tipus 2; **DULA:** dulaglutida; **ITT:** anàlisi per intenció de tractar; **MET:** metformina.

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

Annex I. Taules d'evidència (cont.)

INFORME DULAGLUTIDA. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Típus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variabls de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Nauck et al. Diabetes Care. 2014;37:2149-2158</p> <p>AWARD-5</p> <p>Núm. registre Clinicaltrials.gov NCT00734474</p> <p>Ref. 8</p> <p>Finançat per Elli Lilly</p>	<p>Disseny: aleatoritzat, adaptatiu, cegament doble, controlat amb placebo i control actiu, multicèntric, de grups paral·lels.</p> <p>Estudi de no-inferioritat. Criteri de no-inferioritat preespecificat: marge en la diferència de l'HbA1c de 0,25%. Si es complia la no-inferioritat s'avaluava la superioritat.</p> <p>Durada: 104 setmanes.</p> <p>L'assaig té un període d'estabilització del tractament amb MET d'11 setmanes i posteriorment es divideix en 2 fases:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1a fase: els pacients s'aleatoritzen a rebre sitagliptina, dulaglutida (diferents dosis per seleccionar l'òptima) o placebo, durant 26 setmanes. - 2a fase: entren a la fase 2 els pacients amb dosi òptima de dulaglutida de 0,75 mg i 1,5 mg (la resta de pacients no participen en la fase 2 i discontinuen el tractament). Els pacients en el braç placebo es canvien a sitagliptina fins al final de l'estudi. 	<p>1.098 pacients diagnosticats de DM2 inadequadament controlats amb dieta i exercici o tractament antidiabètic oral. Edat mitjana aproximada 54 anys. 52% dones. IMC de 31 kg/m², HbA1c basal 8,1%.</p> <p>Criteris inclusió: Edat ≥ 18-75 anys. Durada diabetis ≥ 6 mesos. Amb HbA1c 8%-9,5% en pacients amb dieta i exercici. HbA1c 7-9,5% en pacients amb tractament antidiabètic oral en monoteràpia o combinació (MET + ADO). IMC: 25-40 kg/m²</p> <p>Criteris exclusió: DM1; diabetis no controlada en els 6 mesos previs (cetoacidosis, coma hiperosmolar); tractament amb un GLP-1 els 3 mesos previs al cribratge o tractament crònic amb insulina; problemes gàstrics o en tractament crònic per augmentar el trànsit intestinal, cirurgia de bypass gàstric; medicaments per aprimar; esdeveniments CV els 6 mesos previs; HTA mal controlada; IR moderada o greu (GFR < 60 ml/min); malaltia hepàtica, pancreatitis crònica, pancreatitis aguda idiopàtica; ALT > 3 LSN; malaltia autoimmunitària o endocrina no controlada, ús crònic de corticoides sistèmics; càncer actiu o no tractat; estimulants del SNC.</p>	<p>Proporció d'aleatorització 2:2:2:1</p> <p>DULA 1,5 mg/setmana (n = 304)</p> <p>DULA 0,75 mg/setmana (n = 302)</p> <p>SITA 100 mg/dia (n = 315)</p> <p>Placebo (n = 177) (fins a setmana 26)</p> <p>El tractament de rescat no es permetia en pacients amb criteris d'hiperglucèmia greu persistent. Aquests pacients eren retirats de l'estudi.</p>	<p>EFICÀCIA (setm. 52)</p> <p>Variable principal Canvi en l'HbA1c respecte al valor basal (setm. 52) Diferència vs. SITA (setm. 52) Diferència vs. PBO (setm. 26)</p> <p>Variabls secundàries - Pacients amb HbA1c < 7%. - Pacients amb HbA1c < 6,5%. - Disminució de la glucosa plasmàtica en dejú. - Pes corporal mitjà respecte a l'inici.</p> <p>SEGURETAT (setmana 52)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Esdeveniments adversos. - Esdeveniments adversos greus. - Esdeveniments adversos causa d'abandonament. 	<p>Canvi en l'HbA1c (%) (setm. 52) DULA 1,5: -1,10% DULA 0,75: -0,87% SITA: -0,39% Diferència DULA 1,5 vs. SITA (IC95%) -0,71% (-0,87% a -0,55%), p < 0,001 Diferència DULA 0,75 vs. SITA (IC95%) -1,05 (-1,21 a -0,88)</p> <p>Canvi en l'HbA1c (%) (setm. 26) DULA 1,5: -1,22% DULA 0,75: -1,01% SITA: -0,61% PBO: +0,03% Diferència DULA 1,5 vs. PBO -1,26% p < 0,001 Diferència DULA 0,75 vs. PBO -1,26% p < 0,001</p> <p>% pacients amb HbA1c < 7% DULA 1,5: 58% DULA 0,75: 49% SITA: 33%</p> <p>% pacients amb HbA1c < 6,5% DULA 1,5: 42% DULA 0,75: 29% SITA: 19%</p> <p>Disminució pes corporal (valor [kg] ± DE) DULA 1,5: -3,03 ± 0,22 DULA 0,75: -2,60 ± 0,23 SITA: -1,53 ± 0,22</p>	<p>Anàlisi ITT.</p> <p>Comparador: en tractament combinat doble amb MET, hauria estat preferible la comparació amb una SU.</p> <p>Variable de mesura: la variable principal és una variable subrogada. Seria desitjable disposar de dades de morbimortalitat.</p>	<p>Total 3 punts:</p> <p>Aleatorització: 1. Cegament doble: 1. Pèrdues: 1. Aleatorització apropiada: 0. Cegament apropiat: 0.</p>

ADO: antidiabètics orals; **ALT:** alanina transaminasa; **DE:** desviació estàndard; **DM2:** diabetis mellitus tipus 2; **DULA:** dulaglutida; **ITT:** anàlisi per intenció de tractar; **LSN:** límit superior de la normalitat; **MET:** metformina; **SITA:** sitagliptina; **SNC:** sistema nerviós central; **SU:** sulfonilurea.

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

Annex I. Taules d'evidència (cont.)

INFORME DULAGLUTIDA. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
	<p>Objectiu: avaluar l'eficàcia i la seguretat de dulaglutida comparada amb sitagliptina a la setmana 52 i comparada amb placebo a la setmana 26.</p>				<p>Esdeveniments adversos (%) DULA 1,5: 77% DULA 0,75: 77% SITA: 70%</p> <p>Esdeveniments adversos greus (%) DULA 1,5: 9% DULA 0,75: 5% SITA: 5%</p> <p>Esdeveniments adversos que causen abandonaments (%) DULA 1,5: 11% DULA 0,75: 8% SITA: 10%</p>		

ADO: antidiabètics orals; **ALT:** alanina transaminasa; **DE:** desviació estàndard; **DM2:** diabetis mellitus tipus 2; **DULA:** dulaglutida; **ITT:** anàlisi per intenció de tractar; **LSN:** límit superior de la normalitat; **MET:** metformina; **SITA:** sitagliptina; **SNC:** sistema nerviós central; **SU:** sulfonilurea.

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

Annex I. Taules d'evidència (cont.)

INFORME DULAGLUTIDA. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Dungan et al. Lancet. 2014;384:1349-57</p> <p>AWARD-6</p> <p>Núm. registre Clinicaltrials.gov NCT01624259</p> <p>Ref. 9</p> <p>Finançat per Elli Lilly</p>	<p>Disseny: aleatoritzat, obert, amb comparador actiu multicèntric, de grups paral·lels.</p> <p>Estudi de no-inferioritat. Criteri de no-inferioritat preespecificat: marge en la diferència de l'HbA1c de 0,4%. Si es complia la no-inferioritat s'avaluava la superioritat.</p> <p>Durada: 26 setmanes.</p> <p>L'assaig té 3 períodes: - 2 setmanes de cribratge. - Període de tractament de 26 setmanes. - 4 setmanes de seguiment.</p> <p>Objectiu: avaluar l'eficàcia i la seguretat de dulaglutida comparada amb liraglutida en pacients amb DM2 i tractament amb metformina.</p>	<p>599 pacients diagnosticats de DM2 inadequadament controlats amb metformina. Edat mitjana aproximada 56,6 anys. 52% dones. IMC de 33,5 kg/m², HbA1c basal 8,1%.</p> <p>Criteris inclusió: Edat ≥ 18 anys. Durada diabetis ≥ 6 mesos. Amb l'HbA1c ≥ 7% i ≤ 10% IMC ≤ 45 kg/m² Tractament estable amb metformina (> 1.500 mg/dia) durant 3 mesos o més.</p> <p>Criteris exclusió: DM1; tractament amb altres ADO diferents a metformina; medicaments per aprimar; tractament corticoide sistèmic; problemes buidament gàstric; cirurgia de bypass gàstric; hepatitis aguda o crònica (ALT > 3 LSN); història de pancreatitis; concentracions de calcitonina > 5,79 pmol/L; GFe < 60 mL/min; o esdeveniment CV recent en els 2 mesos previs (IAM, IC classe III-IV de la NYHA, accident cerebrovascular).</p>	<p>Proporció d'aleatorització 1:1</p> <p>DULA 1,5 mg/setmana (n = 299)</p> <p>LIRA 1,8 mg/dia (n = 300)</p> <p>El tractament de rescat es permetia en pacients amb criteris d'hiperglucèmia greu persistent.</p>	<p>EFICÀCIA (setm. 26)</p> <p>Variable principal Canvi en l'HbA1c respecte al valor basal.</p> <p>Variables secundàries - Pacients amb l'HbA1c < 7%. - Pacients amb l'HbA1c < 6,5%. - Disminució de la glucosa plasmàtica en dejú. - Pes corporal mitjà respecte a l'inici.</p> <p>SEGURETAT (setmana 26)</p> <p>- Esdeveniments adversos. - Esdeveniments adversos greus. - Esdeveniments adversos causa d'abandonament.</p>	<p>Canvi en l'HbA1c (%) DULA 1,5: -1,42% LIRA: -1,36% Diferència DULA 1,5 vs. LIRA (IC95%) -0,06% (-0,19% a 0,07%), p < 0,0001</p> <p>% pacients amb l'HbA1c < 7% DULA 1,5: 58% LIRA: 33%</p> <p>% pacients amb l'HbA1c < 6,5% DULA 1,5: 42% LIRA: 19%</p> <p>Disminució glucosa plasmàtica (valor [mmol/L]) DULA 1,5: -1,93 LIRA: -1,90</p> <p>Disminució pes corporal (valor [kg] ± DE) DULA 1,5: -2,90 ± 0,22 LIRA: -3,61 ± 0,22</p> <p>Esdeveniments adversos (%) DULA 1,5: 62% LIRA: 63%</p> <p>Esdeveniments adversos greus (%) DULA 1,5: 2% LIRA: 4%</p> <p>Esdeveniments adversos que causen abandonaments (%) DULA 1,5: 6% LIRA: 6%</p>	<p>Anàlisi ITT.</p> <p>Comparador: Adequat.</p> <p>Disseny: el disseny obert pot afectar metges i pacients, i es considera una limitació metodològica</p> <p>Variable de mesura: la variable principal és una variable subrogada. Seria desitjable disposar de dades de morbimortalitat.</p> <p>Altres comentaris: Segons el protocol es podia utilitzar medicació de rescat per a hiperglucèmies: l'avaluació de l'eficàcia es va fer només amb resultats prescat.</p>	<p>Total 3 punts:</p> <p>Aleatorització: 1. Cegament doble: 0. Pèrdues: 1. Aleatorització apropiada: 1. Cegament apropiat: 0.</p>

ADO: antidiabètics orals; **ALT:** alanina transaminasa; **CV:** cardiovascular; **DE:** desviació estàndard; **DM2:** diabetis mellitus tipus 2; **DULA:** dulaglutida; **ITT:** anàlisi per intenció de tractar modificat; **LIRA:** liraglutida; **LSN:** límit superior de la normalitat; **MET:** metformina.

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

Annex I. Taules d'evidència (cont.)

INFORME DULAGLUTIDA. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variàbles de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Wysham et al. Diabetes Care. 2014;37:2159-2167</p> <p>AWARD-1</p> <p>Núm. registre Clinicaltrials.gov NCT01064687</p> <p>Ref.10</p> <p>Finançat per Elli Lilly</p>	<p>Disseny: aleatoritzat, multicèntric, de grups paral·lels, cegament doble vs. placebo i obert vs. exenatida.</p> <p>Estudi de superioritat vs. placebo i no-inferioritat vs. exenatida. Criteri de no-inferioritat preespecificat: marge en la diferència d'HbA1c de 0,4%. Si es complia la no-inferioritat s'avaluava la superioritat.</p> <p>Durada: 52 setmanes.</p> <p>L'assaig té 3 períodes: - 12 setmanes d'estabilització en el qual s'optimitzava la dosi de MET (1.500-3.000 mg/dia) i PIO (35-40 mg/dia) i se suspenia la resta de tractaments. - Pacients amb HbA1c > 6,5% eren randomitzats a un dels 4 braços de tractament (52 setmanes). - 4 setmanes de seguiment. Després de 26 de tractament els pacients del grup placebo eren randomitzats a dulaglutida (cec).</p>	<p>978 pacients diagnosticats de DM2 inadequadament controlats amb 1, 2 o 3 ADO. Edat mitjana aproximada 56 anys. 51% dones. IMC de 33 kg/m2, HbA1c basal 8,1%.</p> <p>Criteris inclusió: edat ≥ 18 anys. HbA1c 7-11% en pacients en monoteràpia. HbA1c 7-10% en tractament combinat d'ADOs. IMC 23-45 kg/m2</p> <p>Criteris exclusió: DM1; tractament amb un GLP-1 els 3 mesos previs al cribratge o tractament crònic amb insulina; ús de medicaments per aprimar; tractament corticoide sistèmic; problemes buidament gàstric (gastroparèsia diabètica); cirurgia de bypass gàstric; història de retenció de fluids; IC II, III o IV de la NYHA; IAM o ictus en els 2 mesos previs; hepatitis a ALT > 2,5 LSN; història de pancreatitis aguda o crònica; concentracions de calcitonina > 20 pg/mL; GFe < 60 mL/min; malaltia autoimmunitària activa; neoplàsia activa.</p>	<p>Proporció d'aleatorització 2:2:2:1</p> <p>DULA 1,5 mg/setm. (n = 279)</p> <p>DULA 0,75 mg/setm. (n = 280)</p> <p>EXE 10 mcg bid (n = 276)</p> <p>PBO (n = 141)</p> <p>El tractament de rescat es permetia en pacients amb criteris d'hiperglucèmia greu persistent.</p>	<p>EFICÀCIA (setm. 26)</p> <p>Variable principal Canvi en l'HbA1c respecte al valor basal. Diferència vs. placebo Diferència vs. exenatida.</p> <p>Variàbles secundàries - Pacients amb l'HbA1c < 7%. - Pacients amb l'HbA1c < 6,5%. - Disminució de la glucosa plasmàtica en dejú. - Pes corporal mitjà respecte a l'inici.</p> <p>SEGURETAT (setmana 26)</p> <p>- Esdeveniments adversos. - Esdeveniments adversos greus. - Esdeveniments adversos causa d'abandonament.</p>	<p>Canvi en l'HbA1c (%) DULA 1,5: -1,51% DULA 0,75: -1,30% EXE: -0,99% PBO: -0,46%</p> <p>Diferència DULA 1,5 vs. PBO (IC95%) -1,05% (-1,22% a -0,88%), p < 0,001</p> <p>Diferència DULA 0,75 vs. PBO (IC95%) -0,84% (-1,01% a -0,67%), p < 0,001</p> <p>Diferència DULA 1,5 vs. EXE (IC95%) -0,52% (-0,66% a -0,39%), p < 0,001</p> <p>Diferència DULA 0,75 vs. EXE (IC95%) -0,31% (-0,44% a -0,18%), p < 0,001</p> <p>% pacients amb HbA1c < 7% DULA 1,5: 78% DULA 0,75: 66% EXE: 52% PBO: 43%</p> <p>% pacients amb HbA1c < 6,5% DULA 1,5: 63% DULA 0,75: 63% EXE: 38% PBO: 24%</p> <p>Disminució glucosa plasmàtica (valor [mg/dL]) DULA 1,5: -43 DULA 0,75: -34 EXE: -24 PBO: -5</p>	<p>Anàlisi ITT.</p> <p>Comparador: adequat.</p> <p>Disseny: el disseny és obert pel braç exenatida, atès que s'han d'administrar 2 injeccions/dia.</p> <p>Variable de mesura: la variable principal és una variable subrogada. Seria desitjable disposar de dades de morbimortalitat.</p> <p>Altres comentaris: segons el protocol es podia utilitzar medicació de rescat per a hiperglucèmies: l'avaluació de l'eficàcia es va fer només amb resultats prerescat.</p>	<p>Total 5 punts:</p> <p>Aleatorització: 1. Cegament doble: 1. Pèrdues: 1. Aleatorització apropiada: 1. Cegament apropiat: 1.</p>

ADO: antidiabètics orals; **DM2:** diabetis mellitus tipus 2; **DULA:** dulaglutida; **EXE:** exenatida; **IAM:** infart agut de miocardi; **IC:** insuficiència cardíaca; **ITT:** anàlisi per intenció de tractar; **MET:** metformina; **NYHA:** New York Heart Association; **PBO:** placebo; **PIO:** pioglitazona.

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

Annex I. Taules d'evidència (cont.)

INFORME DULAGLUTIDA. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
	<p>Objectiu: avaluar l'eficàcia i la seguretat de dulaglutida comparada amb placebo i exenatida en pacients amb DM2 i tractament amb metformina i pioglitazona.</p>				<p>Disminució pes corporal (valor[kg] ± DE) DULA 1,5: -1,30 ± 0,29 DULA 0,75: 0,20 ± 0,29 EXE: -1,07 ± 0,29 PBO: 1,24 ± 0,37</p> <p>Esdeveniments adversos (%) DULA 1,5: 77% DULA 0,75: 71% EXE: 72% PBO: 74%</p> <p>Esdeveniments adversos greus (%) DULA 1,5: 4% DULA 0,75: 5% EXE: 5% PBO: 9%</p> <p>Esdeveniments adversos que causen abandonaments (%) DULA 1,5: 3% DULA 0,75: 1% EXE: 3% PBO: 2%</p>		

ADO: antidiabètics orals; **DM2:** diabetis mellitus tipus 2; **DULA:** dulaglutida; **EXE:** exenatida; **IAM:** infart agut de miocardi; **IC:** insuficiència cardíaca; **ITT:** anàlisi per intenció de tractar; **MET:** metformina; **NYHA:** New York Heart Association; **PBO:** placebo; **PIO:** pioglitazona.

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

Annex I. Taules d'evidència (cont.)

INFORME DULAGLUTIDA. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Típus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Giorgino et al. Diabetes Care. 2015;38 (12):2241-2249</p> <p>AWARD-2</p> <p>Núm. registre Clinicaltrials.gov NCT01075282</p> <p>Ref. 11</p> <p>Finançat per Elli Lilly</p>	<p>Disseny: aleatoritzat, obert, amb control actiu, 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%. Si es complia la no-inferioritat s'avaluava la superioritat.</p> <p>Durada: 78 setmanes.</p> <p>L'assaig té 2 períodes: - 10 setmanes d'estabilització a MET i GLIM. - Període de tractament de 72 setmanes; la variable principal s'avalua a les 52 setmanes.</p> <p>Objectiu: avaluar l'eficàcia i la seguretat de dulaglutida comparada amb insulina glargina en pacients amb DM2 en tractament amb metformina i glimepirida.</p>	<p>810 pacients diagnosticats de DM2 inadequadament controlats amb 1, 2 o 3 ADO (sent un d'ells MET o SU) tractament hipoglucemiant. Edat mitjana aproximada 56,7 anys. 48,7% dones. IMC de 31,5 kg/m², HbA1c basal 8,1%.</p> <p>Criteris inclusió: Edat ≥ 18 anys. HbA1c 7-11% en pacients en monoteràpia. HbA1c 7-10% en tractament combinat (2-3 ADO). IMC 23-45 kg/m².</p> <p>Criteris exclusió: DM1; tractament crònic amb insulina; ús de medicaments per apimar; tractament corticoide sistèmic; problemes buidament gàstric (gastroparèsia diabètica); cirurgia de <i>bypass</i> gàstric; IC II, III o IV de la NYHA; IAM o ictus en els 2 mesos previs; hepatitis a ALT > 3 LSN; història de pancreatitis aguda o crònica; GFe < 60 mL/min concentracions de calcitonina > 20 pg/mL; malaltia autoimmunitària activa; neoplàsia activa.</p>	<p>Proporció d'aleatorització 1:1:1</p> <p>DULA 1,5 mg/setmana (n = 273)</p> <p>DULA 0,75 mg/setmana (n = 272)</p> <p>Insulina glargina (n = 262) La dosi d'insulina glargina va ser ajustada amb una estratègia de treat-to-target</p> <p>El tractament de rescat es permetia en pacients amb criteris d'hiperglucèmia greu persistent.</p>	<p>EFICÀCIA (setm. 52) Variable principal Canvi en HbA1c respecte al valor basal.</p> <p>Variables secundàries - Pacients amb l'HbA1c < 7%. - Pacients amb l'HbA1c < 6,5%. - Disminució de la glucosa plasmàtica en dejú. - Pes corporal mitjà respecte a l'inici.</p> <p>SEGURETAT (setmana 52) - Esdeveniments adversos. - Esdeveniments adversos greus. - Esdeveniments adversos causa d'abandonament</p>	<p>Canvi en l'HbA1c (%) DULA 1,5: -1,08% DULA 0,75: -0,76% Glargina: -0,63% Diferència DULA 1,5 mg vs. glargina (IC95%) -0,45% (-0,60% a -0,29%) Diferència DULA 0,75 mg vs. glargina (IC95%) -0,13 (-0,29 a 0,02)</p> <p>% pacients amb HbA1c < 7% DULA 1,5: 53,2% DULA 0,75: 37,1% Glargina: 30,9%</p> <p>% pacients amb HbA1c < 6,5% DULA 1,5: 27% DULA 0,75: 22,5% Glargina: 13,5%</p> <p>Disminució glucosa plasmàtica (valor [mmol/l] ± DE) DULA 1,5: -1,50 ± 0,14 DULA 0,75: -0,87 ± 0,14 Glargina: -1,76 ± 0,14</p> <p>Disminució pes corporal (valor[kg] ± DE) DULA 1,5: -1,87 ± 0,24 DULA 0,75: -1,33 ± 0,24 Glargina: 1,44 ± 0,24</p> <p>Esdeveniments adversos (%) DULA 1,5: 69,2% DULA 0,75: 64,3% Glargina: 66,8%</p>	<p>Anàlisi ITT.</p> <p>Comparador: adequat.</p> <p>Disseny: el disseny obert pot afectar metges i pacients, i es considera una limitació metodològica.</p> <p>Variable de mesura: la variable principal és una variable subrogada. Seria desitjable disposar de dades de morbimortalitat.</p> <p>Altres comentaris: segons el protocol es podia utilitzar medicació de rescat per a hiperglucèmies: l'avaluació de l'eficàcia es va fer només amb resultats prescat.</p>	<p>Total 5 punts:</p> <p>Aleatorització: 1. Cegament doble: 1. Pèrdues: 1. Aleatorització apropiada: 1. Cegament apropiat: 1.</p>

ADO: antidiabètics orals; **DE:** desviació estàndard; **DM2:** diabetis mellitus tipus 2; **DULA:** dulaglutida; **GLIM:** glimepirida; **IAM:** infart agut de miocardi; **IC:** insuficiència cardíaca; **ITT:** anàlisi per intenció de tractar; **MET:** metformina; **NYHA:** New York Heart Association; **SU:** sulfonilurea.

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

Annex I. Taules d'evidència (cont.)

INFORME DULAGLUTIDA. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència	Típus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
					Esdeveniments adversos greus (%) DULA 1,5: 8,8% DULA 0,75: 8,5% Glargina: 10,7% Esdeveniments adversos que causen abandonaments (%) DULA 1,5: 2,9% DULA 0,75: 2,6% Glargina: 1,5%		

ADO: antidiabètics orals; **DE:** desviació estàndard; **DM2:** diabetis mellitus tipus 2; **DULA:** dulaglutida; **GLIM:** glibeprida; **IAM:** infart agut de miocardi; **IC:** insuficiència cardíaca; **ITT:** anàlisi per intenció de tractar; **MET:** metformina; **NYHA:** New York Heart Association; **SU:** sulfonilurea.

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

Annex I. Taules d'evidència (cont.)

INFORME DULAGLUTIDA. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Típus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Blonde et al. Lancet. 2015;385:2057-2066</p> <p>AWARD-4 Núm. registre Clinicaltrials.gov NCT01191268</p> <p>Ref. 12</p> <p>Finançat per Elli Lilly</p>	<p>Disseny: aleatoritzat, obert, amb control actiu, 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%. Si es complia la no-inferioritat s'avaluava la superioritat.</p> <p>Durada: 52 setmanes.</p> <p>L'assaig té 2 períodes: - 9 setmanes d'estabilització a Lispro +/- metformina. - Període de tractament de 52 setmanes; la variable principal s'avalua a les 26 setmanes.</p> <p>Objectiu: avaluar l'eficàcia i la seguretat de dulaglutida comparada amb insulina glargina en pacients amb DM2 en tractament amb insulina lispro prandial amb o sense metformina.</p>	<p>884 pacients diagnosticats de DM2 inadequadament controlats amb tractament amb insulina (amb o sense altres ADO).</p> <p>Edat mitjana aproximada 58 anys. 46% dones. IMC de 32,5 kg/m², HbA1c basal 8,4%.</p> <p>Criteris inclusió: Edat ≥ 18 anys. HbA1c basal ≥ 7,5% i ≤ 11%. IMC 23-45 kg/m².</p> <p>Criteris exclusió: DM1; 1 o més episodis de cetoacidosis en els 6 mesos previs; tractament amb GLP1 els 3 mesos previs al cribratge; ús de medicaments per aprimar; tractament corticoide sistèmic; problemes buidament gàstric (gastroparèsia diabètica); cirurgia de bypass gàstric; IC III-IV de la NYHA; hepatitis o pancreatitis aguda o crònica; GFe < 30 mL/min concentracions de calcitonina ≥ 20 pg/mL; malaltia autoimmunitària activa; neoplàsia activa. Abús de fàrmacs o alcohol</p>	<p>Proporció d'aleatorització 1:1:1</p> <p>DULA 1,5 mg/setmana (n = 273)</p> <p>DULA 0,75 mg/setmana (n = 272)</p> <p>Insulina glargina (n = 262) La dosi d'insulina glargina va ser ajustada amb una estratègia de treat-to-target.</p> <p>En cas d'hiperglucèmia greu, els pacients havien de discontinuar el tractament.</p>	<p>EFICÀCIA (setm. 26) Variable principal Canvi en HbA1c respecte al valor basal.</p> <p>Variables secundàries - Pacients amb HbA1c < 7%. - Pacients amb HbA1c < 6,5%. - Disminució de la glucosa plasmàtica en dejú. - Pes corporal mitjà respecte a l'inici.</p> <p>SEGURETAT (setmana 52) - Esdeveniments adversos. - Esdeveniments adversos greus. - Esdeveniments adversos causa d'abandonament</p>	<p>Canvi en l'HbA1c (%) DULA 1,5: -1,64% DULA 0,75: -1,59% Glar: -1,41% Diferència DULA 1,5 mg vs. glargina (IC95%) -0,22% (-0,38% a -0,07%) Diferència DULA 0,75 mg vs. glargina (IC95%) -0,17 (-0,33 a -0,02)</p> <p>% pacients amb l'HbA1c < 7 % DULA 1,5: 68% DULA 0,75: 69% Glargina: 57%</p> <p>% pacients amb HbA1c < 6,5% DULA 1,5: 48% DULA 0,75: 43% Glargina: 38%</p> <p>Disminució glucosa plasmàtica (valor [mmol/L]) DULA 1,5: -0,27 DULA 0,75: 0,22 Glargina: -1,58</p> <p>Disminució pes corporal (valor [kg]; IC95%) DULA 1,5: -0,87 (-1,40 a -0,34) DULA 0,75: 0,18 (-0,35 a 0,71) Glargina: 2.33 (1,80 a 2,86)</p> <p>Esdeveniments adversos (%) DULA 1,5: 74% DULA 0,75: 78% Glargina: 70%</p>	<p>Anàlisi ITT.</p> <p>Comparador: adequat.</p> <p>Disseny: el disseny obert pot afectar metges i pacients, i es considera una limitació metodològica</p> <p>Variable de mesura: la variable principal és una variable subrogada. Seria desitjable disposar de dades de morbimortalitat.</p>	<p>Total 3 punts: Aleatorització: 1. Cegament doble: 0. Pèrdues: 1. Aleatorització apropiada: 1. Cegament apropiat: 0.</p>

DE: desviació estàndard; **DM2:** diabetis mellitus tipus 2; **DULA:** dulaglutida; **ITT:** anàlisi per intenció de tractar; **MET:** metformina.

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

Annex I. Taules d'evidència (cont.)

INFORME DULAGLUTIDA. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
					Esdeveniments adversos greus (%) DULA 1,5: 9% DULA 0,75: 15% Glargina: 18% Esdeveniments adversos que causen abandonaments (%) DULA 1,5: 11% DULA 0,75: 8% Glargina: 4%		

DE: desviació estàndard; **DM2:** diabetis mellitus tipus 2; **DULA:** dulaglutida; **ITT:** anàlisi per intenció de tractar; **MET:** metformina.

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

Annex II. Taules de seguretat

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA				
		DULAGLUTIDA (1,5 mg/setmana)	EXENATIDA (10 mcg/12 h)	LIRAGLUTIDA (1,8 mg/dia)
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	EA	62-77 %	72 %	63 %
	EA greus	2-4 %	5 %	4 %
TAXA D'ABANDONAMENTS	Abandonaments per EA	3,6 %	3 %	6 %
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens	No hi ha dades disponibles en menors de 18 anys		
	Ancians	No cal ajustar la dosi. Experiència clínica limitada en > 75 anys, i es recomana una dosi inicial de 0,75 mg a la setmana.	Precaució en > 70 anys. Procedir amb precaució en canvi de dosi de 5 mcg a 10 mcg. Experiència clínica molt limitada en > 75 anys	No cal ajustar la dosi. L'experiència és limitada en > 75 anys.
	Embaràs	No es recomana administrar durant l'embaràs. En el seu lloc es recomana insulina.		
	Lactància	Es desconeix si s'excreta en llet materna.		
	Comorbiditat: Insuficiència hepàtica (IH) Insuficiència renal (IR) d'altres	IH: no cal ajustar la dosi. IR: no cal ajustar la dosi en pacients amb IR lleu o moderada. En IR greu l'experiència és limitada i, per tant, no se'n recomana l'ús.	IH: no cal ajustar la dosi. IR: no cal ajustar la dosi en pacients amb IR lleu. En IR moderada (aclarament 50-30 ml/min) procedir amb precaució en l'escalat de dosi de 5 µg a 10 µg. No en IR greu o terminal (ClCr < 30 mL/min).	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. IR: no cal ajustar la dosi en IR lleu o moderada. No hi ha experiència terapèutica en IR greu (aclarament de creatinina < 30 ml/min). Actualment, no es pot recomanar en pacients amb disfunció renal greu, inclosos els pacients amb malaltia renal en etapa terminal.
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut	- Medicaments administrats per via oral: la dulaglutida retarda el buidatge gàstric i pot afectar medicaments administrats per via oral de manera concomitant. - Risc d'hipoglucèmia en tractament concomitant amb SU o insulina prandial. Es recomana revisar les dosis de la SU o la insulina.	- Medicaments administrats per via oral: l'exenatida retarda el buidatge gàstric i pot afectar medicaments administrats per via oral de manera concomitant. - Les formulacions gastroresistents (IBP) o medicaments en els quals la seva eficàcia depengui del llinar de concentració (per exemple, antibiòtics) s'hauran d'administrar 1 hora abans o 4 hores després de la injecció d'exenatida diària. - Risc d'hipoglucèmia en tractament concomitant amb SU, recomanat reduir la dosi de SU.	- Medicaments administrats per via oral: la liraglutida retarda el buidatge gàstric i pot afectar medicaments administrats per via oral de manera concomitant.
EFFECTE DE CLASSE	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.			
PLA DE RISC	Sí	Sí	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 2016]. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/diabetis-mellitus-tipus-2>
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 2016]. Disponible a: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/diabetis/docs/GuiaDiabetis2015.pdf>
3. Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes. NICE guidelines NG28. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015 [citad juliol 2016]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
4. Management of diabetes: guideline nº 116. Edinburgh (Scotland, United Kingdom): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2010 [citad juliol 2016]. Disponible a: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html>
5. Ficha técnica Trulicity®. Laboratorio GlaxoSmithKline. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); [citad juliol 2016]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002825/WC500179470.pdf
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Trulicity® (dulaglutida). EMA/CHMP/524604/2014. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); [citad juliol 2016]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002735/WC500165119.pdf
7. Umpiérrez G, Tofé S, Pérez F, Shurizinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2168-76.
8. Nauck M, Weinstock R, Umpiérrez G, Guerci B, Skrivaneck Z, Milicevic Z. Efficacy and Safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2149-58.
9. Dungan K, Tofé S, Forst T, González J, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014;384(9951):1349-57.
10. Wyshan C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2159-67.
11. Giorgino F, Benroubi M, Su JH, Zimmermann A, Pechtner V. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care*. 2015;38(12):2241-9.
12. Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahbrach J, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet*. 2015;385(9982):2057-66.
13. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention. Rockville, MD (US): Food and Drug Administration (FDA). 2008. Center for Drug Evaluation and Research; 2008 [citad juliol 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071624.pdf>
14. Dulaglutide 0,75 mg and 1,5 mg solution for injection in pre-filled pen (Trulicity®). SMC No. 1110/15. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); December 2015.
15. Trulicity (dulaglutide), antidiabetic. Brief summary of the transparency committee opinion. Paris (France): Haute Autorité de Santé; April 2015.
16. Dulaglutide- Benifil assessment acc. to § 35a Social Code Book V. Cologne (Germany): Institute for Quality and efficiency in health care (IQWiG); 2015.

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: Dulaglutida en el tractament de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016.

© 2016, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

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

1a Edició, octubre 2016. 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>

