



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 082-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LIRAGLUTIDA EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y SOBREPESO, SIN CONTROL
METABOLICO ADECUADO (SEGÚN HBA1C) A PESAR DE TRATAMIENTO
BOLO-BASAL CON DOSIS ALTAS DE INSULINA**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD



Noviembre, 2016



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Peralta Aguilar - Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Jorge Osada Lij – Consultor Evaluador de Tecnologías Sanitarias - IETSI -ESSALUD
5. Paola Rivera Ramirez – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI - ESSALUD.
6. Gabriel Vidal Domínguez – Médico internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren
7. Alberto Teruya Gibu – Médico Endocrinólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD
8. María Churampi López - Médica Endocrinóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD
9. Cecilia Quiroa Alfaro - Médica Endocrinóloga, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de Liraglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso, sin control metabólico adecuado (según HbA1c) a pesar de tratamiento bolo-basal con dosis altas de insulina. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°082–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

LISTA DE ABREVIATURAS

BCSH:	British Committee for Standards in Haematology
1,5-AG	1,5-Anhidroglucitol
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists (Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos)
ACE	American College of Endocrinology (Colegio Americano de Endocrinología)
ADA	American Diabetes Association (Asociación Americana de Diabetes)
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
FDA	U.S. Food and Drug Administration (Administración de Comida y Drogas - Estados Unidos)
GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1 (Péptido similar al glucagón tipo 1)
GLP-1-RA	Glucagon-Like Peptide-1 receptor agonist (Agonista del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1)
HbA1c	Hemoglobina Glicosilada
IMC	Índice de Masa Corporal
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Instituto Nacional para la Salud y Excelencia en el Cuidado – Reino Unido)



CONTENIDO

3

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES	7
B. ASPECTOS GENERALES	8
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	9
III. METODOLOGIA	11
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	11
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	11
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	11
IV. RESULTADOS.....	12
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	13
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	14
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	14
ii. ESTUDIOS PRIMARIOS.....	15
V. DISCUSIÓN	20
VI. CONCLUSIONES.....	23
VII. RECOMENDACIONES	24
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	25



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La diabetes mellitus tipo 2 aparece por el uso inefectivo de la insulina por el organismo. Este tipo de diabetes incluye a la mayoría de casos de diabetes en el mundo y por contar con síntomas poco marcados o ausentes, puede no ser diagnosticada por varios años hasta la aparición de sus complicaciones.

- En el 2014 se estimó que 387 millones de personas tenían esta enfermedad, esperando que dicha cifra aumente a 592 millones para el año 2035. En nuestro país la prevalencia de diabetes es de 7% afectando de forma más importante a personas entre la quinta y sexta década de vida y con menor nivel educativo.



En relación a la progresión de la enfermedad, por lo menos el 50% de los pacientes requieren insulino-terapia para lograr un control glicémico adecuado. Dicho tratamiento se encuentra asociado comúnmente a un aumento de peso, lo que empeora la resistencia a la insulina de los pacientes y genera aumentos consecutivos de peso y la necesidad de aumentar las dosis y frecuencia de administración de Insulina.

- La terapia con insulina de altas dosis está siendo cada vez más necesaria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con largo tiempo de enfermedad, resistencia a la insulina y requerimientos altos de insulina. El uso de dosis altas de insulina puede requerir múltiples inyecciones y/o inyecciones de volúmenes muy altos, lo que puede llevar a una absorción subóptima, incomodidad por parte del paciente y la no adherencia al tratamiento.

- Los agonistas de receptores GLP-1 (Péptido similar al glucagón tipo 1, por sus siglas en inglés) son un tipo de medicamentos anti-diabetes inyectables que pueden mejorar el control glicémico e inducir la disminución de peso. Estos medicamentos funcionan promoviendo la secreción de insulina dependiente de glucosa e inhibiendo la liberación de glucagón. La liraglutida (Victoza®) es un fármaco dentro de esta familia de medicamentos.

- El objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de la liraglutida unida a la terapia bolo-basal en comparación a la intensificación de la terapia bolo-basal en pacientes con sobrepeso y obesidad sin control metabólico adecuado a pesar de tratamiento bolo-basal con dosis altas de Insulina.

- Basado en el mejor evidencia publicada hasta agosto del 2016, nuestra revisión incluyó tres guías de práctica clínica para el manejo de la Diabetes mellitus tipo 2 elaboradas por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y el Colegio Americano de Endocrinología

(AACE/ACE), y el Instituto Nacional para la Salud y Excelencia en el Cuidado (NICE - Reino Unido). Fueron incluidos, además, dos ensayos clínicos controlados aleatorizados.

- En la actualidad existe un consenso por parte de los expertos en el manejo de diabetes en los que los GLP-1-RA son una opción de tratamiento en pacientes con sobrepeso y obesidad sin control metabólico adecuado a pesar de tratamiento bolo-basal con dosis altas de insulina.
- El presente dictamen consideró a 2 ensayos clínicos (Lind, 2015 y Lane, 2014) que discuten el uso de liraglutida e insulina en tratamiento bolo-basal en los pacientes de interés. Ambos estudios evaluaron la intervención descrita (liraglutida e insulina) por un periodo de 6 meses observándose un cambio significativo en los valores de HbA1c en comparación a los valores basales y al uso solamente de insulina. Asimismo, se observó un resultado similar para el peso y dosis total de insulina diaria de los participantes. No se evidenciaron eventos adversos severos en una frecuencia elevada.
- Por lo expuesto, el equipo evaluador aprueba el uso de liraglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso, sin control metabólico adecuado a pesar de tratamiento bolo-basal con dosis altas de insulina, según lo establecido en el anexo 1. El periodo de vigencia de este dictamen es de dos años y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se benefician con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de Liraglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso, sin control metabólico adecuado (según HbA1c) a pesar de tratamiento bolo-basal con dosis altas de Insulina. Se realiza esta evaluación a solicitud de la Dra. Carmen Cecilia Quiroa Alfaro, del Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.

Así, el Comité Farmacoterapéutico de la Red Asistencial Sabogal, siguiendo la Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, la solicitud de uso fuera del peticorio del medicamento según la siguiente pregunta PICO:



P	Pacientes adultos con diabetes tipo 2, con mal control metabólico, sobrepeso u obesidad que no han respondido a las terapias disponibles en la institución
I	Liraglutide 1,8 mg subcutáneo cada 24 horas
C	Intensificación de insulino terapia
O	Control metabólico y disminución de las complicaciones debidas a la diabetes Control del peso corporal Beneficios a nivel de PA



Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con los médicos endocrinólogos Alberto Teruya Gibu y María Churampi López del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Cecilia Quiroa Alfaro del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

P	Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso* sin control metabólico adecuado (según HbA1c**) a pesar de tratamiento bolo-basal*** con dosis altas de Insulina (≥ 100 Unidades de Insulina por día)
I	Liraglutida + Insulina en tratamiento bolo-basal
C	Insulina en tratamiento bolo-basal
O	Control metabólico: Nivel de HbA1c, Glicemia en ayunas Dosis total de Insulina diaria Control del peso corporal Hipoglicemia Eventos cardiovasculares

* Sobrepeso: $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ // Obesidad: $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (1)

** HbA_{1c} < 7% (53,0 mmol/mol) (2)

*** Se ha considerado el tratamiento bolo-basal, es decir una dosis basal de Insulina y dosis preprandiales del mismo medicamento (Antes de las comidas) por ser un tratamiento comúnmente usado cuando no se logra un control glicémico adecuado



B. ASPECTOS GENERALES

La diabetes mellitus tipo 2 (conocida previamente como diabetes no insulino-dependiente o diabetes de inicio en el adulto) aparece por el uso inefectivo de la insulina por el organismo. Este tipo de diabetes incluye a la mayoría de casos de diabetes en el mundo, y por contar con síntomas poco marcados o ausentes, puede no ser diagnosticada por varios años hasta la aparición de sus complicaciones (3).

La prevalencia de diabetes se ha incrementado de forma importante y rápida a nivel mundial en los últimos años, observándose un aumento marcado en países de ingresos medios (3). Este hecho hace de la diabetes un tema de interés en salud global, tornándose más importante día a día por su impacto sobre la morbilidad y mortalidad.

En el 2014 se estimó que 387 millones de personas tenían esta enfermedad, esperando que dicha cifra aumente a 592 millones para el año 2035. En nuestro país la prevalencia de diabetes es de 7% afectando de forma más importante a personas entre la quinta y sexta década de vida y con menor nivel educativo (4).

La diabetes tiene un impacto económico elevado en los sistemas de salud y economía a nivel mundial. Esta carga afecta de forma directa e indirecta al producto bruto interno de todos los países, representando un 11% del gasto mundial en salud en el 2014. Asimismo, el costo económico de la enfermedad afecta directamente a los enfermos y sus familias haciéndose insostenible por estos, sobre todo en países de bajos recursos (5,6).



En relación a la progresión de la enfermedad, por lo menos el 50% de los pacientes requieren insulinoterapia para lograr un control glicémico adecuado. Dicho tratamiento se encuentra asociado comúnmente a un aumento de peso, lo que empeora la resistencia a la Insulina de los pacientes y genera aumentos consecutivos de peso y la necesidad de aumentar las dosis y frecuencia de administración de insulina (7).

La terapia con insulina comúnmente se inicia posterior a la falla de control glicémico adecuado con el uso combinado de otros tratamientos. Estos tratamientos comienzan comúnmente con una monoterapia usando metformina a la que se le añaden escalonadamente otros medicamentos de acuerdo a la respuesta del paciente. En pacientes que no tienen respuesta a dichos tratamientos, se inicia la terapia con insulina basal, que se puede complementar con un tratamiento insulínico bolo-basal en caso de no cumplir la meta de control glicémico (8-10).



El manejo con insulina en altas dosis (≥ 100 Unidades de Insulina por día) está siendo cada vez más necesario en pacientes con diabetes tipo 2 con largo tiempo de enfermedad, resistencia a la insulina y requerimientos altos de insulina. El uso de dosis altas de insulina puede requerir múltiples inyecciones y/o inyecciones de volúmenes muy altos, lo que puede llevar a una absorción subóptima, incomodidad por parte del paciente y no adherencia al tratamiento (11).



Por lo mencionado, el objetivo de este dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de la liraglutida unida a la terapia bolo-basal en comparación a la intensificación de la terapia bolo-basal en pacientes con sobrepeso y obesidad sin control metabólico adecuado a pesar de tratamiento bolo-basal con dosis altas de Insulina.



C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Los agonistas de receptores GLP-1 (Péptido similar al glucagón tipo 1, por sus siglas en inglés) son un tipo de medicamentos antidiabéticos inyectables que pueden mejorar el control glicémico e inducir la disminución de peso. Estos medicamentos funcionan promoviendo la secreción de insulina dependiente de glucosa e inhibiendo la liberación de glucagón (12).

La liraglutida (Victoza®) es un agonista de receptores GLP-1 humano (GLP-1-RA, por sus siglas en inglés) diseñado por Novo Nordisk A/S para ser administrado por vía subcutánea. La liraglutida activa los receptores GLP-1 en las células beta pancreáticas, aumentando el AMP cíclico (cAMP) intracelular lo que genera una liberación de insulina en presencia de concentraciones elevadas de glucosa, disminución en la liberación de glucagón y retardo en el vaciamiento gástrico. Este medicamento tiene una vida media amplia, haciendo que solo sea necesaria su aplicación cada 24 horas (13).

De acuerdo al reporte del laboratorio que fabrica liraglutida, el uso de este medicamento puede generar los siguientes efectos adversos severos de forma poco frecuente: tumores tiroideos, pancreatitis, hipoglicemia severa (en tratamiento conjunto con insulina), daño renal y reacciones de hipersensibilidad. Asimismo, los efectos adversos más frecuentes al usar liraglutida son: Cefalea, náusea, diarrea y formación de anticuerpos anti-liraglutida (14).

Este producto farmacéutico se encuentra aprobado para su uso por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) (15,16). En nuestro país dicho medicamento se encuentra disponible para la venta, pero no se encuentra incluido en el petitorio farmacológico de EsSalud ni en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud del año 2015 (PNUME) (17).



Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el mercado peruano cuenta en la actualidad con el registro sanitario: BE00965, para el compuesto activo liraglutida. Dicho compuesto se presenta en un cartucho de vidrio de 3 mL (6mg/mL), bajo el nombre comercial de Victoza. El precio mínimo registrado, en el observatorio de medicamentos de la DIGEMID, para cada cartucho es de S/. 264,31.



Considerando que el tratamiento inicia con 0,6mg una vez al día por una semana y posteriormente se eleva 0,6mg semanal hasta llegar a la dosis de 1,8mg por día, así como la dosis de Liraglutida por cada cartucho de vidrio (18mg), se estima que una persona utilizaría 36 cartuchos durante el primer año de tratamiento y 37 cartuchos en los años posteriores. Considerando el costo registrado por cada cartucho en la DIGEMID, el tratamiento anual con liraglutida, por cada persona, sería aproximadamente de S/.9515,16 para el primer año y S/.9779,47 para los años posteriores (18).



III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una estrategia de búsqueda sistemática de la evidencia científica con respecto a la eficacia y seguridad de liraglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso, sin control metabólico adecuado (según HbA1c) a pesar de tratamiento bolo-basal con dosis altas de insulina.

Se efectuó una búsqueda de estudios en humanos que mostraran evidencia científica en relación a los puntos planteados en la pregunta PICO. Se dio preferencia a estudios de tipo meta-análisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados; así como a guías de práctica clínica de grupos o instituciones relevantes al tema analizado. La bibliografía usada se recabó de artículos seleccionados, así como la información disponible por entes reguladores y normativos como la Food and Drug Administration (Administración de Drogas y Alimentos, o FDA por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos y, a nivel nacional, la DIGEMID.

Se consideraron estudios que evaluaron el uso de Liraglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso, sin control metabólico adecuado (según HbA1c) a pesar de tratamiento bolo-basal con dosis altas de Insulina. Se consideró incluir para la búsqueda estudios originales publicados desde el año 2006 hasta la actualidad. Se incluyeron estudios en inglés o español de las siguientes bases de datos o fuentes de información: MEDLINE, Web of Science (ISI Web Of Knowledge), ScienceDirect, biblioteca Cochrane, la plataforma de registro internacional de ensayos clínicos de la OMS (<http://apps.who.int/trialsearch/>) y el Registro de ensayos clínicos del NIH (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

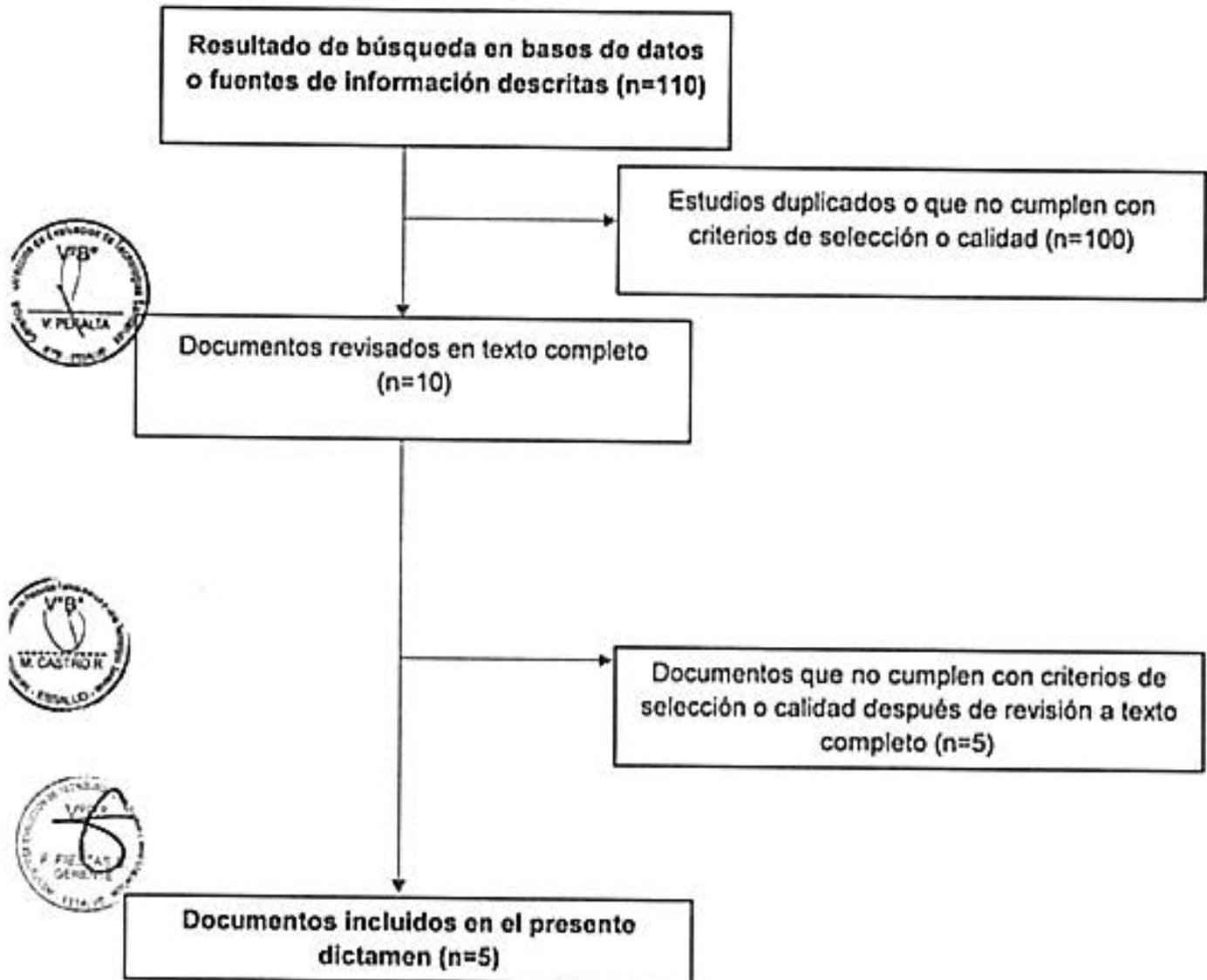
Para la búsqueda de información en las bases de datos y diversas fuentes de información se consideraron los siguientes términos generales: Type 2 diabetes, basal bolus insulin therapy, intensive insulin therapy, insulin resistance y Liraglutide.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se seleccionaron estudios de tipo meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados y estudios primarios; así como guías de práctica clínica de los años 2015 y 2016 de grupos o instituciones relevantes al tema analizado.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda y revisión de la evidencia científica actual para la evaluación de la eficacia y seguridad de Liraglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso, sin control metabólico adecuado (según HbA_{1c}) a pesar de tratamiento bolo-basal con dosis altas de Insulina. Se presenta la información encontrada de acuerdo al tipo de evidencia revisada:

Guías de Práctica Clínica: Se han incluido tres guías de práctica clínica pertinentes para la pregunta PICO analizada en el presente dictamen: La guía de estándares de atención médica en diabetes del 2016 de la Asociación Americana de Diabetes (ADA); la guía de diabetes de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y el Colegio Americano de Endocrinología (AACE/ACE); y la guía para el manejo de pacientes adultos con diabetes tipo 2 del Instituto Nacional para la Salud y Excelencia en el Cuidado (NICE - Reino Unido). Se debe mencionar que las guías no consideran el uso específico de Liraglutida en sus recomendaciones, sino el uso de medicamentos de su familia, los denominados agonistas de receptores GLP-1 (GLP-1-RA).



Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS): No se han encontrado evaluaciones tecnológicas específicas que respondan a la pregunta PICO de interés, considerando el uso combinado de Liraglutida y tratamiento bolo-basal de Insulina.



Revisiones Sistemáticas (RS) o Meta-análisis: Se encontró un meta-análisis que evaluaba el uso de GLP-1-RA en combinación con Insulina (Eng, 2014 (19)), pero el análisis consideró la combinación de GLP-1-RA con Insulina basal para la comparación, y no con Insulina en tratamiento bolo-basal, por lo que no fue incluido en el análisis.



Estudios Primarios: Si bien existen varios estudios que evalúan el uso de Liraglutida e Insulina, la mayoría de estos considera solo el uso de Insulina basal y no en tratamiento bolo-basal. Se han incluido 2 estudios primarios (Lind, 2015 y Lane, 2014) que discuten el uso de Liraglutida e Insulina en tratamiento bolo-basal en los pacientes de interés. Se halló también un estudio primario que evaluaba el tema de interés (Lane, 2011 (20)), pero no se incluyó por ser observacional. Así mismo, no se consideraron 4 estudios (Vanderheiden, 2016 (21); Seino, 2016 (22); de Wit, 2014 (23) y Li, 2012 (24)) por no considerar tipos o dosis diarias adecuadas de insulino terapia.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

I. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Sociedad Americana de Diabetes (ADA) – "Standards of Medical Care in Diabetes", 2016 (9)

En su guía de estándares de atención médica en diabetes, se indica que el manejo de pacientes con terapia inyectable combinada (metformina + insulina basal + insulina preprandial o GLP-1-RA) es una opción de cuarta línea para pacientes con diabetes tipo 2, después de haber fallado la monoterapia oral, terapia dual y terapia triple.



En el documento no se detalla el uso de GLP-1-RA unido al tratamiento insulínico bolo-basal, pero se menciona la posibilidad de su uso en combinación con terapia insulínica. En el caso de pacientes con un control de glucosa sérica subóptimo, especialmente aquellos que requieren dosis en aumento de insulina, se favorece el uso de tiazolidinedionas (usualmente Pioglitazona) o inhibidores de SGLT2 (Cotransportador de sodio-glucosa tipo 2) en combinación con la insulina.



Si bien la guía está basada en una búsqueda extensa de la literatura, no se detalla el nivel de evidencia de la recomendación asociada al manejo de pacientes con una baja respuesta al tratamiento con insulina bolo-basal, por lo que sus recomendaciones deben ser interpretadas con precaución en la práctica clínica diaria, ya que posiblemente solo se base en un consenso grupal.



Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y el Colegio Americano de Endocrinología (AAACE/ACE) – "Clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan – 2015", 2015 (10)

En su guía para el desarrollo de un plan de manejo exhaustivo para la diabetes mellitus se indica que el uso de GLP-1-RA, se sugiere como un tratamiento añadido a la terapia basal con insulina si la última no puede lograr un control glicémico adecuado de forma individual. Asimismo, indican su reemplazo por terapia bolo-basal con insulina en caso no se logre dicho control.

Si bien, no se detalla un manejo específico para una baja respuesta de control glicémico en relación al tratamiento bolo-basal, se detalla que la pramlintida y los GLP-1-RA pueden ser usados como adjuntos a la insulina prandial para reducir la hiperglicemia postprandial, HbA1c y peso (Nivel de evidencia intermedio, recomendación intermedia).

**Instituto Nacional para la Salud y Excelencia en el Cuidado (NICE - Reino Unido)
- "Type 2 diabetes in adults: management", 2016 (8)**

En su guía para el manejo de pacientes adultos con diabetes tipo 2 indica que los GLP-1-RA son una opción posterior a la falla de la terapia triple estándar en combinación con Insulina, pero consideran que el uso de Insulina sola es la opción de inicio más recomendable. Se indica el uso de GLP-1-RA en pacientes obesos o en los que la pérdida de peso permita mejorar comorbilidades significativas relacionadas a la obesidad, pero estas indicaciones son para su uso como terapia combinada con Metformina y una sulfoniluria.

La guía no da una recomendación específica sobre el uso de GLP-1-RA en pacientes con una baja respuesta al tratamiento bolo-basal con Insulina, pero indica que puede ser apropiada la combinación de la terapia insulínica con otros medicamentos en estos casos.



Se menciona que para el caso del uso de un GLP-1-RA con Insulina los pacientes deben recibir evaluaciones continuas por equipos multidisciplinarios, mas no se detallan los criterios específicos para iniciar su uso en estos casos, posiblemente considerando criterios de selección similares a los mencionados en la terapia combinada con Metformina y una sulfoniluria. Una vez iniciado el tratamiento se debe evaluar su continuación después de 6 meses, solo si se observa una respuesta metabólica benéfica (Disminución de HbA1c de 11 mmol/mol -1%-) y una disminución de peso de, por lo menos, 3% del peso inicial del paciente.



Si bien, la guía no indica el nivel de evidencia de las afirmaciones relacionadas al uso de GLP-1-RA en personas con baja respuesta del tratamiento bolo-basal, si se mencionan los criterios de búsqueda y selección de información. Asimismo, es importante mencionar que se han utilizado evaluaciones de tecnología sanitarias desarrolladas previamente por la misma institución (NICE).



ii. ESTUDIOS PRIMARIOS

Lind M, Hirsch IB, Tuomilehto J, Dahlqvist S, Ahrén B, Torffvit O, et al. Liraglutide in people treated for type 2 diabetes with multiple daily insulin injections: randomised clinical trial (MDI Liraglutide trial). BMJ. 2015;351:h5364.

Este ensayo multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en Suecia fue financiado por fondos públicos suecos y apoyados con materiales provistos por el laboratorio Novo Nordisk (Identificador ClinicalTrials.gov: NCT02113332). Su objetivo fue evaluar el efecto de la liraglutida en el control glicémico de pacientes con diabetes tipo 2 tratados con múltiples inyecciones de

insulina diaria en tratamiento bolo-basal (Tratamiento con insulina basal y por lo menos 2 dosis de insulina prandiales).

Se invitaron a 180 pacientes con diabetes tipo 2 tratados con múltiples inyecciones de Insulina al día, con concentraciones de HbA1c entre 58 y 102 mmol/mol (7,5 y 11,5%), niveles de péptido C en ayunas de más de 0,1 nmol/L y un IMC entre 27,5 y 45 kg/m². Se excluyeron a pacientes en tratamiento con Insulina premezclada. Se aleatorizaron a 124 participantes que cumplieran con los criterios de selección a 2 grupos: Liraglutida (64 personas) y placebo (60 personas), en ambos casos se mantuvo en tratamiento con insulina bolo-basal.

Los pacientes estudiados recibieron 0,6 mg de Liraglutida al día por la primera semana, seguido de 1,2 mg al día durante la segunda semana y 1,8 mg/día a partir de la tercera semana hasta el final del estudio. Durante el seguimiento los pacientes continuaron con el tratamiento con Insulina que fue ajustado por el personal de salud a cargo de los pacientes, diferente del grupo de investigación, de acuerdo a su evolución.



Se realizó un seguimiento de 24 semanas durante las cuales se realizaron mediciones de HbA1c, dosis de Insulina, eventos hipoglucémicos, eventos adversos, presión arterial y peso a las semanas 6, 12, 18 y 24. Asimismo, se midió la satisfacción del paciente con el tratamiento usando el cuestionario de satisfacción con el tratamiento de la diabetes. Al final del seguimiento, se consideraron para el análisis a 63 y 59 personas de cada grupo respectivamente, por no contar con seguimientos completos. Se incluyeron en el análisis a los participantes retirados (3 en el grupo de Liraglutida y 2 en el grupo placebo)



Los grupos comparados fueron similares al inicio del estudio. Al final del estudio, el grupo de Liraglutida presentó una disminución de HbA1c de 16,9 mmol/mol (1,54%) en comparación con el grupo placebo que presentó una disminución de 4,57 mmol/mol (0,42%). Se observó una diferencia significativa entre los cambios de HbA1c de ambos grupos (Diferencia de -12,3 mmol/mol; IC95% -15,8 a -8,8; p<0,001). Asimismo, más participantes en el grupo de Liraglutida (42,9%) que en el de placebo (5,1%), alcanzaron concentraciones de HbA1c menores a 53 mmol/mol o 7,0% (p<0,001)



En relación al peso, se observó una disminución en el grupo de Liraglutida, mas no en el de placebo. Al comparar ambos grupos se observó una diferencia significativa en sus cambios de peso (Diferencias de -3,8 kg; IC95% -4,9 a -2,8; p<0,001). La dosis diaria de Insulina disminuyó en 18,1 unidades en el grupo de Liraglutida y 2,3 unidades en el grupo placebo (Diferencia de -15,8 unidades; IC95% -23,1 a -8,5; p<0,001). La presión arterial sistólica disminuyó en 4,62 mmHg en el grupo de Liraglutida y aumentó en 0,86 mmHg en el grupo placebo (Diferencia de -5,47 mmHg; IC95% -9,85 a -1,10; p=0,015). No se encontraron diferencias significativas entre grupos para la presión

arterial diastólica, colesterol total, LDL (lipoproteína de baja densidad, por sus siglas en inglés), HDL (lipoproteína de alta densidad, por sus siglas en inglés) o triglicéridos.

Ninguno de los grupos experimentó eventos hipoglicémicos severos y no se encontraron diferencias significativas entre las frecuencias de hipoglicemias no severas. Se observó que tres participantes (4,7%) en el grupo de Liraglutida y 4 (6,7%) en el grupo de placebo presentaron eventos adversos serios. Los eventos adversos más frecuentes en el grupo de Liraglutida fueron de naturaleza gastrointestinal (46,9%), observándose náusea en 32,8% y diarrea en 7,8%. Asimismo, la satisfacción de tratamiento fue significativamente mejor en el grupo de Liraglutida ($p < 0,001$)

El manejo de las dosis de Insulina no se realizó directamente por los investigadores, lo que pudo afectar los resultados finales del estudio. A pesar de esto los investigadores indican que esto fue parte del diseño original ya que deseaban observar el efecto del medicamento en adición al tratamiento normal con Insulina. Asimismo, los médicos encargados de realizar el ajuste del tratamiento con insulina eran los mismos para ambos grupos y estaban cegados, por lo que este hecho posiblemente no haya modificado el resultado final de forma importante. El tiempo de seguimiento del estudio fue relativamente corto, lo que no permite evaluar de forma adecuada el impacto del medicamento sobre indicadores de interés a largo plazo.

Los resultados del presente estudio indican que la Liraglutida tiene un efecto positivo sobre indicadores de interés como la HbA1c, peso y dosis diaria de Insulina. Asimismo, el medicamento tiene una frecuencia baja de efectos adversos serios y es bien tolerado. Si bien el estudio no permite hacer una evaluación adecuada del impacto del tratamiento sobre el sistema cardiovascular, los resultados del estudio son aplicables a los pacientes de interés. Asimismo, la metodología aplicada y reporte de su información es superior a otros estudios con objetivos similares.

Lano W, Weinrib S, Rappaport J, Halo C. The effect of addition of liraglutide to high-dose intensive insulin therapy: a randomized prospective trial. Diabetes Obes Metab. 2014 Sep;16(9):827–32.

Este ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta fue realizado en un solo centro en Estados Unidos. Dicho estudio fue financiado por fondos privados (Mountain Diabetes and Endocrine Center), aunque la investigadora principal es consultora de Novo Nordisk (Identificador ClinicalTrials.gov:NCT01654120). El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de la adición de Liraglutida a la terapia intensiva con altas dosis de Insulina, comparada con la intensificación de insulino terapia estándar en pacientes obesos resistentes a Insulina con diabetes tipo 2 que requerían altas dosis de terapia con Insulina.

Se incluyeron en el estudio a 40 participantes adultos, con terapia intensiva con Insulina (≥ 100 unidades por día), ya sea por terapia bolo-basal o por infusión de Insulina subcutánea continua, con dosis diaria mayor o igual a 100 unidades y HbA1c mayor a 6,5%. Se excluyeron a participantes que habían recibido GLP-1-RA en 6 meses previos y personas con enfermedades crónicas serias.

Los participantes se aleatorizaron a 2 grupos: Liraglutida + terapia intensiva con altas dosis de Insulina, o intensificación de insulino terapia estándar y recibieron tratamiento por 6 meses, con evaluaciones a la semana 2, 6, 12 y 24. Se midió la dosis total de Insulina diaria, peso y glucosa sérica en cada evaluación. Se midió la HbA1c y 1,5-AG (Marcador de variabilidad glicémica) al inicio del estudio, 12 y 24 semanas. Al final del estudio 37 personas completaron el seguimiento (21 personas en el grupo de Liraglutida y 16 en el grupo control). 3 sujetos se retiraron del estudio después de la aleatorización por motivos personales, no reportándose retiros por efectos adversos.



Los pacientes estudiados recibieron 0,6 mg de Liraglutida al día por la primera semana, seguido de 1,2 mg al día durante la segunda semana. La dosis se incrementó a 1,8 mg/día a partir de la tercera semana y se ajustó para balancear eficacia y tolerabilidad de acuerdo a los criterios de los investigadores. La mayoría de individuos recibieron dosis de 1,2 mg (24%) o 1,8 mg (67%) de Liraglutida al día. Durante el seguimiento los pacientes continuaron con el tratamiento con Insulina que fue ajustado de acuerdo a los criterios ADA vigentes al momento del estudio y la respuesta de cada individuo.



Ambos grupos de tratamiento experimentaron una reducción de HbA1c estadísticamente significativa al finalizar el estudio (Diferencia de -0,26%; $p=0,047$), observándose una disminución de 0,65% (Desde una media basal de 7,8%) en el grupo de Liraglutida ($p<0,001$). 43% de los pacientes en el grupo de Liraglutida lograron disminuir sus valores de HbA1c a menos de 7% a comparación de 31% de los controles. Es de interés mencionar que, para el grupo de Liraglutida, el cambio de los valores de HbA1c en la evaluación a los 3 meses del estudio (Media de 7,038%) fue mayor que el cambio observado a los 6 meses (Media de 7,148%). Esto sugeriría que el cambio de los valores de HbA1c disminuiría más allá del punto de estabilidad en los primeros 3 meses de tratamiento y regresaría a valores estables en meses posteriores, o una resistencia al tratamiento recibido. A pesar de esto, los valores de HbA1c del grupo de Liraglutida siguen siendo significativamente inferiores al grupo control después de los 6 meses de seguimiento.



El grupo de Liraglutida experimentó una disminución significativa de peso de 5,27 kg ($p<0,001$) y dosis total de Insulina diaria de 34% (De un promedio de 200 unidades a 132 unidades diarias, $p<0,001$) a diferencia del control que presentó un aumento no significativo de peso y dosis total de Insulina diaria. No se evidenció una diferencia significativa de los valores de 1,5-AG entre ambos grupos.

El tiempo total en hipoglicemia en ambos grupos fue bajo (menos del 5% del tiempo total), no evidenciándose una diferencia significativa en este. La Liraglutida fue bien tolerada en la mayoría de participantes observándose casos de nausea leve en 24% de personas durante las primeras 4 semanas del estudio, que se resolvieron espontáneamente en casi todos los sujetos.

El presente estudio cuenta con múltiples limitaciones como haber sido desarrollado en un solo centro y haber sido de etiqueta abierta, lo que limita la extrapolación de hallazgos y puede haber afectado los resultados del estudio por percepciones preestablecidas de los participantes en relación al medicamento, respectivamente. A pesar de esto, los resultados presentados concuerdan con los hallazgos del estudio de Lind lo que fortalece los resultados de los mismos



V. DISCUSIÓN

La presente evaluación recaba la evidencia publicada hasta el momento (Agosto 2016) sobre la eficacia y seguridad de Liraglutida más terapia bolo-basal en comparación a la intensificación de la terapia bolo-basal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso, sin control metabólico adecuado (según HbA1c) a pesar de tratamiento bolo-basal con dosis altas de Insulina (≥ 100 unidades de Insulina diario).

Se encontraron dos estudios primarios que evalúan a los pacientes de interés. En el estudio de Lind et al., 2015 se indica que la Liraglutida sería útil, en combinación con el tratamiento bolo-basal con Insulina para el manejo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso, sin control metabólico adecuado (según HbA1c) a pesar de tratamiento bolo-basal con dosis altas de Insulina. Si bien, el estudio no cuenta con suficiente información como para predecir el impacto, del tratamiento a largo plazo; se observa una respuesta superior al grupo placebo sobre los indicadores planteados por la pregunta PICO de la presente evaluación a los 6 meses de tratamiento (HbA1c, peso y dosis total de Insulina diaria). Asimismo, la calidad del estudio es adecuada y es extrapolable a nuestra realidad.



En el segundo estudio presentado (Lane et al), se evidencia una respuesta positiva de Liraglutida para los indicadores de HbA1c, peso y dosis total de Insulina diaria; si bien estos resultados son similarmente superiores al placebo como en el estudio anterior, estos son menores en la comparación de cambio de HbA1c desde el inicio del estudio hasta el final del seguimiento. Esto se puede explicar posiblemente por la diferencia de tamaño de la muestra y las limitaciones mencionadas del presente estudio.



Un punto importante a mencionar para ambos estudios es que los participantes evaluados eran pacientes con sobrepeso u obesidad, teniendo como límite inferior un IMC de 27,5 kg/m² (A pesar de la consideración de sobrepeso por parte de la OMS de más de 25 kg/m²) y un control inadecuado de HbA1c (mayor a 7%), por lo que los resultados de ambos estudios afectarían solo a pacientes con estas características.



En el estudio de Lind et al, no se encuentran presentes diversas limitaciones observadas en el estudio de Lane et al. Asimismo, si bien no se detallan todas las características del diseño, estas se pueden encontrar en una publicación separada indicada en el estudio (27), donde se explican la aleatorización del tratamiento, el cegamiento, la inclusión de múltiples centros, así como la identificación clara de los participantes, su selección y seguimiento.

Se encontró, asimismo, un estudio que no fue considerado para la evaluación debido a su baja calidad metodológica pero que amerita mencionar. Este fue realizado por Lane en el 2011 (20), siendo un estudio observacional de tipo serie de casos, teniendo como objetivo examinar el efecto de añadir Liraglutida a un régimen intensivo de Insulina, sobre HbA1c, peso y dosis total de Insulina diaria. Este estudio describió a 15 pacientes con diabetes tipo 2, tratados con Liraglutida e Insulina U-500 por un periodo de 12 semanas en los que los pacientes recibieron dosis de 1,2 a 1,8 mg de Liraglutida

y ajustes concomitantes de las dosis de Insulina para optimizar el control glicémico. Se observaron resultados similares a los incluidos en su estudio del 2014. Si bien este estudio incluye a pacientes que cumplen con las de la población de interés para el presente dictamen, éste no cuenta con un grupo de comparación, es pequeño y el tratamiento no fue controlado por los investigadores. Si bien los resultados son favorables al uso de Liraglutida, estos no se incluyen debido a que sus limitaciones metodológicas dejan la posibilidad de que los resultados tengan un alto riesgo de sesgo además de reducir su capacidad de extrapolación para otras poblaciones diferentes a las analizadas en el estudio.

De acuerdo a los estudios incluidos para análisis en el presente dictamen, la frecuencia de eventos adversos severos fue baja y el medicamento estudiado fue tolerado adecuadamente, no observándose pérdidas importantes en el seguimiento por estos motivos. Los eventos adversos más comunes fueron de naturaleza gastrointestinal, apareciendo en las primeras semanas del tratamiento y desapareciendo en las semanas posteriores. A pesar de no observarse eventos adversos severos frecuentes en los estudios discutidos, es importante recordar las precauciones indicadas por el laboratorio en relación al uso del medicamento, en las cuales se menciona la posibilidad de aparición de tumores tiroideos, pancreatitis, falla renal y reacciones de hipersensibilidad.

Con respecto a las guías de práctica clínica revisadas, no se detalla un manejo específico de los pacientes discutidos en el presente Dictamen. Las guías discutidas presentan la posibilidad de usar los GLP-1-RA como una opción de tratamiento concomitante al tratamiento con Insulina bolo-basal para pacientes en los que no es posible lograr un control adecuado a pesar de dosis altas de Insulina.

Se debe recordar que el uso de dosis altas de Insulina genera aumento de peso y un consiguiente aumento de los requerimientos en la dosis de Insulina y una disminución progresiva de la función de las células beta del páncreas. La recomendación de uso de GLP-1-RA se fortalece por las características de estos medicamentos, que tienen la habilidad de entorpecer el vaciamiento gástrico, promover la saciedad, inducir la pérdida de peso por acciones directas del sistema nervioso central, aumentar la liberación de insulina dependiente de glucosa, disminuir la secreción de glucagón y mejorar la sensibilidad a la Insulina (28,29).

El impacto a largo plazo de la Liraglutida, sobre todo en indicadores cardiovasculares, no puede ser evaluado de forma adecuada con la literatura disponible actualmente, por lo que se debe esperar el desarrollo de estudios que tengan un mayor tiempo de seguimiento en los pacientes de interés y permitan evaluar dicho impacto.

Para los pacientes con diabetes en tratamiento con Insulina con un control inadecuado de glucosa, los expertos recomiendan el uso de dosis progresivamente elevadas de Insulina pudiendo complementarias con sustancias como las GLP-1-RA. Debido a problemas asociados a elevaciones de peso y falta de adherencia asociados a la



primera opción mencionada, las guías de práctica clínica permiten el uso de GLP-1-RA sobre todo en pacientes con un pobre control glicémico y problemas de sobrepeso.

La inversión en el tratamiento estudiado no se puede comparar directamente con su equivalente de tratamiento con Insulina, ya que su uso considera otros factores como las complicaciones del uso de dosis progresivamente elevadas que incluyen tanto problemas relacionados a la adherencia como problemas fisiopatológicos como el aumento de peso y su consecuente resistencia insulínica asociada. Por dicho motivo, se vuelve relevante la ejecución de estudios de costo-efectividad para evaluar el impacto real de uso de estas terapias, asegurando el uso eficiente de recursos institucionales.

Finalmente, es importante recalcar que el tratamiento para diabetes se debe adaptar a cada individuo de acuerdo a su evolución y respuesta al manejo. La evidencia actual fortalecida por las características del fármaco, así como una frecuencia baja de efectos adversos serios en combinación con Insulina, permite usar a la Liraglutida como una opción de tratamiento en pacientes con un IMC superior a 27,5 kg/m² que no respondan de forma adecuada (HbA1c ≥ 7%) al tratamiento bolo-basal con Insulina en dosis altas (Dosis total de Insulina diaria ≥ 100 unidades).



VI. CONCLUSIONES

- La población de interés de la presente evaluación de tecnología sanitaria comprende los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso, sin control metabólico adecuado (según HbA1c) a pesar de tratamiento bolo-basal con dosis altas de Insulina.
- Las guías de la ADA, AACE/ACE y NICE identifican a los GLP-1-RA como una opción de tratamiento para los pacientes considerados en la pregunta PICO de interés.
- Los ensayos clínicos revisados presentan un cambio significativo en los valores de HbA1c en pacientes que recibieron la intervención evaluada en comparación a los valores basales y al uso de insulina sola. Asimismo, se observa un resultado similar para el peso y dosis total de insulina diaria de los participantes.
- La frecuencia de efectos adversos severos asociados al uso de Liraglutida en combinación con Insulina bolo-basal es baja y el medicamento es bien tolerado.
- Las características de los GLP-1-RA los hacen útiles en casos en los que los pacientes reciben dosis altas de insulina y sus consecuentes efectos adversos.
- Se requiere la ejecución de estudios de costo-efectividad de uso de Liraglutida en combinación con insulina bolo-basal comparando dicho tratamiento con la Insulina bolo-basal sola para evaluar el impacto real de ambas terapias sobre los pacientes de interés.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI, aprueba el uso de liraglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso, sin control metabólico adecuado a pesar de tratamiento bolo-basal con dosis altas de Insulina, según lo establecido en el anexo 1. El periodo de vigencia de este dictamen es de dos años y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda que aquellos pacientes que inicien el tratamiento con Liraglutida continúen con el programa "Reforma de vida" del Servicio de Medicina Complementaria hasta por lo menos 1 año y reciban, además, una intervención intensiva diabetológica¹ cuya implementación estará a cargo del Servicio de Endocrinología según corresponda.

Se recomienda que luego de usado el tratamiento con Liraglutida el médico tratante reporte los resultados clínicos obtenidos al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI.



Desenlaces clínicos a reportar por paciente

- Cada 3 meses:
 1. Hemoglobina glicosilada
 2. IMC
 3. Reporte del servicio de medicina complementaria de la adherencia al programa Reforma de Vida (ver anexo 2).
 4. Reportes de nutrición
 5. Reportes de psicología

- Cada 6 meses:
 1. Informe médico sobre comorbilidades (microvasculares, incluyendo nefropatía, retinopatía y neuropatía, y macrovasculares).
 2. Función renal
 3. Perfil lipídico
 4. Perfil hepático
 5. Lipasa y/o amilasa
 6. Criterios de suspensión del medicamento: solo continuar con la terapia de existir una reducción de HbA1c de al menos 11 mmol/mol (1.0%) y una disminución en el peso de al menos 3% del peso inicial a los 6 meses.
 7. Eventos adversos durante el tratamiento



¹ La terapia intensiva diabetológica está orientada a una evaluación integral individualizada del paciente con DM que incluye actividades educativas.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. WHO | Obesity and overweight [Internet]. WHO. [cited 2016 Aug 6]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Jan 1;38(1):140–9.
3. Roglic G, World Health Organization, editors. Global report on diabetes. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016. 86 p.
4. Seclen SN, Rosas ME, Arias AJ, Huayta E, Medina CA. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population-based longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015 Oct 1;3(1):e000110.
5. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *The Lancet*. 2016 Apr;387(10027):1513–30.
6. Smith-Spangler CM, Bhattacharya J, Goldhaber-Fiebert JD. Diabetes, its treatment, and catastrophic medical spending in 35 developing countries. *Diabetes Care*. 2012 Feb;35(2):319–26.
7. Harris MI. Medical care for patients with diabetes. Epidemiologic aspects. *Ann Intern Med*. 1996 Jan 1;124(1 Pt 2):117–22.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2016 Aug 6]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
9. American Diabetes Association. Approaches to Glycemic Treatment. Sec 7. en: Standards of medical care in diabetes-2016. *Diabetes Care*. 2016 Jan;39(Supplement 1):S52–9.
10. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology – Clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan – 2015. *Endocr Pract*. 2015;21(Suppl 1):1–87.
11. Lane WS, Cochran EK, Jackson JA, Scism-Bacon JL, Corey IB, Hirsch IB, et al. High-dose insulin therapy: is it time for U-500 insulin? *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2009 Feb;15(1):71–9.



12. Jódar E. Características y tipos de agonistas del receptor de GLP-1. Una oportunidad más para la individualización terapéutica. *Med Clínica*. 2014 Sep 1;143:12–7.
13. Jacobsen LV, Flint A, Olsen AK, Ingwersen SH. Liraglutide in Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 2016 Jun;55(6):657–72.
14. U.S. Food and Drug Administration. Safety Information - Victoza (Liraglutide [rDNA origin]) Injection [Internet]. [cited 2016 Aug 6]. Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm352110.htm>
15. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products: Victoza [Internet]. [cited 2016 Oct 24]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>
16. European Medicines Agency. Victoza [Internet]. [cited 2016 Oct 24]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001026/human_med_001137.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
17. Ministerio de Salud, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud - 2015 [Internet]. [cited 2016 Oct 24]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2015/RM_399-2015.pdf
18. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Victoza [Internet]. [cited 2016 Jul 26]. Available from: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/FichaProducto.aspx?idp=38072&ide=0008376>
19. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2014 Dec 20;384(9961):2228–34.
20. Lane W, Weinrib S, Rappaport J. The Effect of Liraglutide Added to U-500 Insulin in Patients with Type 2 Diabetes and High Insulin Requirements. *Diabetes Technol Ther*. 2011 May;13(5):592–5.
21. Vanderheiden A, Harrison L, Warshauer J, Li X, Adams-Huet B, Lingvay I. Effect of adding Liraglutide vs placebo to a high-dose insulin regimen in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(7):939–47.



22. Seino Y, Kaneko S, Fukuda S, Osonoi T, Shiraiwa T, Nishijima K, et al. Combination therapy with liraglutide and insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: A 36-week, randomized, double-blind, parallel-group trial. *J Diabetes Investig.* 2016 Jul;7(4):565–73.
23. de Wit HM, Vervoort GMM, Jansen HJ, de Grauw WJC, de Galan BE, Tack CJ. Liraglutide reverses pronounced insulin-associated weight gain, improves glycaemic control and decreases insulin dose in patients with type 2 diabetes: a 26 week, randomised clinical trial (ELEGANT). *Diabetologia.* 2014 Sep;57(9):1812–9.
24. Li C, Li J, Zhang Q, Lv L, Chen R, Lv C, et al. Efficacy and safety comparison between liraglutide as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase in Chinese subjects with poorly controlled type 2 diabetes and abdominal obesity. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:142.
25. Lind M, Hirsch IB, Tuomilehto J, Dahlqvist S, Ahrén B, Torffvit O, et al. Liraglutide in people treated for type 2 diabetes with multiple daily insulin injections: randomised clinical trial (MDI Liraglutide trial). *BMJ.* 2015;351:h5364.
26. Lane W, Weinrib S, Rappaport J, Hale C. The effect of addition of liraglutide to high-dose intensive insulin therapy: a randomized prospective trial. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Sep;16(9):827–32.
27. Lind M, Hirsch IB, Tuomilehto J, Dahlqvist S, Torffvit O, Pehrsson N-G. Design and methods of a randomised double-blind trial of adding liraglutide to control HbA1c in patients with type 2 diabetes with impaired glycaemic control treated with multiple daily insulin injections (MDI-Liraglutide trial). *Prim Care Diabetes.* 2015 Feb;9(1):15–22.
28. van Bloemendaal L, ten Kulve JS, la Fleur SE, Ijzerman RG, Diamant M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *J Endocrinol.* 2014;221(1):T1–16.
29. Jinnouchi H, Sugiyama S, Yoshida A, Hieshima K, Kurinami N, Suzuki T, et al. Liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analog, increased insulin sensitivity assessed by hyperinsulinemic-euglycemic clamp examination in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res [Internet].* 2015 [cited 2016 Oct 24];2015. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jdr/2015/706416/abs/>



IX. ANEXOS

ANEXO N°1 – Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir la administración Liraglutida debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico.



Diagnóstico/condición de salud	Diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso, sin control metabólico adecuado (según HbA _{1c}) a pesar de tratamiento bolo-basal con dosis altas de Insulina
Grupo Etario	Mayores de edad hasta 65 años
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<ul style="list-style-type: none"> • IMC \geq 27,5 kg/m² • HbA_{1c} \geq 7% • Péptido C (reserva pancreática) > 0.5 • Tratamiento bolo-basal con dosis altas de Insulina (Dosis total de Insulina diaria \geq 100 unidades o \geq 1 unidad por kg de peso al día) por 6 meses. • Reporte del servicio de medicina complementaria de haber cumplido los 6 meses del programa Reforma de Vida, debidamente firmado por el médico del servicio* (ver anexo 2). • Reporte de interconsulta por el servicio de Psicología sobre aceptación, afronte del paciente respecto a su enfermedad y otros aspectos de salud mental.
Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de la solicitud del medicamento.	<ul style="list-style-type: none"> • Informe médico sobre comorbilidades (microvasculares, incluyendo nefropatía, retinopatía y neuropatía, y macrovasculares). • Función renal • Perfil lipídico • Perfil hepático • Lipasa y/o amilasa



Presentar la siguiente información debidamente documentada para el seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESALUD-2016.

Cada 3 meses:

- Hemoglobina glicosilada
- IMC
- Reporte del servicio de medicina complementaria de la adherencia al programa Reforma de Vida (ver anexo 2).
- Reportes de nutrición
- Reportes de psicología

Cada 6 meses:

- Informe médico sobre comorbilidades (microvasculares, incluyendo nefropatía, retinopatía y neuropatía, y macrovasculares).
- Función renal
- Perfil lipídico
- Perfil hepático
- Lipasa y/o amilasa
- Criterios de suspensión del medicamento: solo continuar con la terapia de existir una reducción de HbA1c de al menos 11 mmol/mol (1.0%) y una disminución en el peso de al menos 3% del peso inicial a los 6 meses.
- Eventos adversos durante el tratamiento.

* Para ingresar al Servicio de Medicina Complementaria, el especialista que refiere o interconsulta debe enviar al paciente con los exámenes auxiliares requeridos (glucosa, HDL, LDL, colesterol total, triglicéridos, hemoglobina glicosilada).

