

Dulaglutida

TRULICITY® (Lilly)

RESUMEN

La dulaglutida es un agente antidiabético que actúa mimetizando de forma prolongada las acciones fisiológicas del GLP-1 (Glucagon-like peptide 1; péptido similar al glucagón, tipo 1), una hormona que forma parte de la familia de las incretinas. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos para mejorar el control glucémico en monoterapia cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no proporcionan un control glucémico adecuado, en pacientes para los cuales el uso de metformina no se considera apropiado debido a contraindicaciones o intolerancia; también está indicada como tratamiento adicional en combinación otros medicamentos antihiperglucemiantes incluyendo insulina, cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado. Está estrechamente relacionada, farmacológica y estructuralmente, con la albiglutida y otros agonistas del GLP-1. Este nuevo medicamento se incorpora este grupo, con características similares a la liroglutida y, aunque tiene la ventaja de requerir una única administración semanal, tal como ocurre con la albiglutida y frente a la administración diaria que exigen la liroglutida y la lixisenatida, e incluso a las dos diarias de la exenatida. Esto puede ser conveniente en pacientes que hayan manifestado una inadecuada adherencia al tratamiento con estas últimas; sin embargo, tal potencial ventaja podría quedar mermada por su algo peor tolerabilidad, en especial con la dosis más alta. Por ello, no parece que aporte ningún aspecto innovador relevante frente al arsenal actualmente disponible actualmente.

DIABETES MELLITUS TIPO 2

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la persistencia de hiperglucemia (niveles elevados de glucosa en sangre), y aparece como consecuencia de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina. La hiperglucemia crónica se asocia con lesiones a largo plazo en diversos órganos, particularmente en ojos, riñón, nervios, piel, vasos sanguíneos y corazón.

El valor normal de la glucemia tras un ayuno de 8 h es de 70 a 110 mg/dL, por lo que los valores que se encuentran entre 110 y 125 mg/dL se consideran como estados prediabéticos (alteración de la glucosa en ayunas o glucosa basal alterada; al igual que valores entre 140-200 mg/dL, a las 2 horas de la sobrecarga oral de glucosa, es decir, alteración de la tolerancia a la glucosa o *intolerancia a la glucosa*). En estos estados, si bien el riesgo microangio-

pático es igual al del individuo sano normoglucémico, el riesgo cardiovascular es mayor y, con el tiempo, existe la posibilidad de conversión a diabetes mellitus de tipo 2 (Escalada, 2013). En definitiva, los criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus son los siguientes: niveles de glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L), o ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) a las 2 horas durante la realización de un test de tolerancia oral a la glucosa, o síntomas de hiperglucemia (poliuria, polidipsia o pérdida inexplicada de peso) junto con una determinación casual (cualquier momento del día sin tener en cuenta el periodo de tiempo después de la última comida) de glucemia ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L), o porcentajes de hemoglobina glucosilada A_{1c} (HbA_{1c}) superiores al 6,5%.

Básicamente, la diabetes se desdoblía en los siguientes tipos:

- **Diabetes mellitus de tipo 1 (DM1)**, de etiología autoinmune, traumática o idiopática. En este

tipo de diabetes hay una pérdida completa o mayoritaria de las células que producen insulina en el páncreas.

- **Diabetes mellitus de tipo 2 (DM2)**, donde hay una combinación de la resistencia al efecto de la insulina en los tejidos, con una sobreproducción inicial de ésta (aunque insuficiente para cubrir las mayores necesidades derivadas de la resistencia); con el paso del tiempo, la producción de insulina puede disminuir ante el fallo del páncreas por mantener la sobreproducción. Es la forma más común de diabetes, hasta el punto de que supone en torno al 90% de todos los casos de diabetes en la Unión Europea.

- **Diabetes mellitus gestacional (DMG)**, inducida por el desarrollo del embarazo. Una hiperglucemia persistente durante el embarazo aumenta las probabilidades de que el bebé nazca prematuro, presente un peso anómalo (por defecto o por exceso), o tenga hipoglucemia u otros problemas de salud al nacer (dismorfogénesis); asimismo, puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo o de muerte fetal. No obstante, las mujeres con diabetes pueden tener bebés completamente sanos, siempre que se controlen su glucemia antes y durante el embarazo. Si lo hacen, el riesgo de defectos de nacimiento es prácticamente el mismo que en los bebés nacidos de mujeres que no tienen diabetes.

- **Otros tipos específicos**, generalmente asociados a defectos genéticos que afectan a la función de las células beta pancreáticas, o la acción de la insulina, asociada a alteraciones del páncreas exocrino, a endocrinopatías, a infecciones, a síndromes genéticos, o inducida por fármacos.

Según la Fundación para la Diabetes, la diabetes es uno de los mayores desafíos de la salud y el desarrollo del siglo XXI. Actualmente hay 371 millones de personas que

viven con diabetes y de espera que 500 millones de personas vivan con diabetes en 2030. En España, la *Federación de Diabéticos Españoles* estima la diabetes afecta a 5.300.000 personas; es decir, más del 14% de la población española, aunque el 6% aún lo desconoce (FEDE, 2015). El porcentaje de afectados crece un 5 por ciento anual, siendo Canarias y Murcia las comunidades españolas con mayor proporción de diabéticos entre la población.

La diabetes de tipo 2 (DM2) se ha convertido en uno de los problemas sanitarios más graves de nuestro tiempo. Por otro lado, resulta alarmante el aumento de la prevalencia de la DM2 en niños y adolescentes, probablemente por el aumento del sobrepeso, estimándose en que en estas edades la prevalencia de los nuevos casos es del 45%. Por otro lado parece que tan solo un 30-40% de los diabéticos en tratamiento consigue el control metabólico, lo que hace que la morbilidad sea de tres a cuatro veces mayor en los pacientes con DM2 que en la población en general.

El estudio *di@bet.es* (Soriguer, 2012) analizó la prevalencia de diabetes y de alteraciones del metabolismo glucídico en España, concluyendo que casi el 30% de la población española tenía alguna alteración metabólica relacionada con los glucidos (hidratos de carbono). En concreto, la prevalencia global de la diabetes mellitus ajustada por edad y sexo fue de 13,8% (IC_{95%} 12,8 a 14,7%), de los cuales aproximadamente la mitad desconocía su diabetes (6,0%; IC_{95%} 5,4 a 6,7%). Las tasas de prevalencia ajustadas por sexo correspondientes a la alteración de la glucemia en ayunas eran del 3,4% (IC_{95%} 2,9 a 4,0%), las de intolerancia a la glucosa eran del 9,2% (IC_{95%} 8,2 a 10,2%), y la combinación de ambas del 2,2% (IC_{95%} 1,7 a 2,7%). La prevalencia de la diabetes y la regulación de la glucosa aumenta significativamente con la edad ($p < 0,0001$), y es mayor en hombres que en mujeres ($p < 0,001$). En general, en la mayoría de los países europeos, la prevalencia de la diabetes y de intolerancia a la glucosa es moderada o baja (<10% en personas menores de 60 años y 10 a 20% en personas de 60 a 80 años).

En el caso particular de la **diabetes de tipo 2** (DM2), los resultados del estudio *di@bet.es* sitúan la prevalencia total de la DM2 en el 12% (de los que el 3,9% era desconocida para los pacientes). Adicionalmente, se detecta una prevalencia de **obesidad** del 28,2%, de **hipertensión arterial** del 41,2%, de **síndrome metabólico** del 20,8% y de **sedentarismo** del 50,3%. En este sentido, en relación a la relación entre la diabetes tipo 2 y el resto de factores de riesgo, el estudio confirmó la asociación entre diabetes, obesidad e hipertensión arterial (ambas duplican el riesgo de diabetes); el determinante papel del nivel de estudios, tanto para el riesgo de ser obeso (no tener estudios cuadruplica el riesgo frente a tener estudios universitarios), como diabético o hipertenso (no tener estudios duplica el riesgo en ambos casos); la importancia de la actividad física (las personas que no hacen ejercicio en su tiempo libre tienen un 50% más de posibilidades de ser obesas, y las personas obesas y con diabetes hacen la mitad de ejercicio que las personas delgadas o sin diabetes). Finalmente, es destacable la existencia de una proporción significativa de personas con diabetes que desconocían serlo (casi el 4% de la población). En definitiva, la diabetes tipo 2 (DM2) se ha convertido en uno de los problemas sanitarios más graves de nuestro tiempo. Sus proporciones son ya epidémicas en la mayor parte del mundo, estimándose que actualmente existen 246 millones de personas afectadas en todo el planeta, pudiendo llegar a los 380 millones en el año 2025 si se cumplen las últimas predicciones.

La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es causada por la destrucción – debida, mayoritariamente, a un ataque autoinmune o a la extirpación – de las células b-pancreáticas, siendo por tanto la reserva insulínica nula o escasa; mientras que la DM2 se debe a diversos grados de resistencia a la acción de la insulina, a una secreción insuficiente de ésta, o a ambas circunstancias al mismo tiempo; también es frecuente en este tipo de diabetes una sobreproducción hepática de glucosa. Así pues, la **resistencia a la insulina** es un componente fundamental de la DM2, por la que está alterado el

balance entre la secreción de insulina por las células b y la acción periférica de la insulina en tejidos periféricos. Muchos obesos inicialmente tienen insulinorresistencia y no desarrollan DM2; sin embargo, con el tiempo, las alteraciones en la secreción de insulina por las células b determinarán su aparición. En la DM2 parece existir un defecto programado de la secreción de insulina; en este sentido, cabe recordar que fisiológicamente hay una producción constante de insulina a lo largo de 24 horas – insulina basal – que está acompañada por picos bruscos de mayor producción para cubrir las necesidades metabólicas derivadas de la digestión de las comidas.

La hiperglucemia permanente es la responsable principal de las complicaciones más comunes de la diabetes a largo plazo: retinopatía, nefropatía y neuropatía, debido fundamentalmente a que las algunas de las proteínas presentes en la sangre y en el interior de las células sufren un proceso de **glucosilación**; es decir, la progresiva incorporación de moléculas de glucosa sobre la estructura peptídica. Esta glucosilación altera las características físicas y químicas de dichas proteínas y, en definitiva, su actividad biológica. La consecuencia es el deterioro acumulado de algunas funciones fisiológicas, especialmente relacionadas con el mantenimiento de la homeostasis interna y con los vasos sanguíneos, muy especialmente los de pequeño calibre y en particular los **capilares**; de hecho, de ahí derivan la buena parte de las complicaciones a largo plazo de la DM.

Adicionalmente, un estado de hiperglucemia prolongado conduce a la activación y/o sobreutilización de vías metabólicas alternativas para la glucolisis que dan lugar a metabolitos que acaban por acumularse provocando diversas alteraciones; éste es el caso de la neuropatía diabética, asociada a un deterioro de la capa mielínica de las conducciones nerviosas periféricas.

El nivel de glucosilación de la hemoglobina, es decir, la proporción de **hemoglobina glucosilada** (HbA_{1c}) se considera el mejor marcador biológico de los riesgos crónicos asociados a la diabetes y, de hecho, hay datos robustos que demuestran que la disminución del porcentaje

de hemoglobina glucosilada mejora el pronóstico de los pacientes diabéticos y disminuye el riesgo a sufrir enfermedades micro y macrovasculares.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, el objetivo general del tratamiento de la diabetes mellitus consiste en la consecución de un buen control metabólico de la glucemia, con el fin de evitar o retrasar la aparición de las complicaciones agudas y crónicas, tanto en pacientes con DM1 como con DM2. No obstante, si el control estricto de la glucemia se realiza en pacientes con una diabetes muy evolucionada, con complicaciones avanzadas o con patologías asociadas graves, no solo no se consigue una mayor prevención cardiovascular, sino que la mortalidad puede incluso aumentar.

Por consiguiente, el primer objetivo de la terapia antidiabética es alcanzar y mantener las cifras estables de glucemia tan próximas como sea posible al rango de los no diabéticos. Asimismo, el control de la presión arterial y de la lipemia son factores fundamentales en la reducción del riesgo cardiovascular, hasta el punto de que pequeños logros en estos objetivos tienen una repercusión importante en la morbilidad y mortalidad cardiovascular. En cualquier caso el principal marcador biológico que permite establecer una relación con la evolución de la enfermedad es la tasa (%) de hemoglobina glucosilada o hemoglobina A1c (HbA_{1c}). En este sentido, las recomendaciones terapéuticas actuales definen los siguientes objetivos:

- Conseguir un valor de HbA_{1c} **inferior al 7%** ha demostrado reducir las complicaciones microvasculares de la diabetes. Además, es importante conseguir este objetivo pronto tras el diagnóstico de diabetes, puesto que también se asocia a una reducción a largo plazo de eventos macrovasculares; es decir, un buen control temprano de la glucemia tiene efectos años después (“memoria metabólica”).
- Se puede establecer un objetivo más ambicioso ($\text{HbA}_{1c} < 6,5\%$) para determinados pacientes, si se puede conseguir sin provocar hipoglucemias significativas u otros efectos adversos del tratamiento. Los pacientes más apropiados serían aquellos con una duración corta de la enfermedad, edad menor de 70 años, ausencia de complicaciones microvasculares significativas, larga expectativa de vida y sin enfermedad cardiovascular significativa.

- Por otra parte, también hay pacientes en los que se deberían establecer objetivos menos ambiciosos ($\text{HbA}_{1c} < 7,5\%$), particularmente aquellos con historia de hipoglucemias graves, expectativa de vida limitada, complicaciones micro- o macrovasculares avanzadas, comorbilidad importante, y aquellos con una larga duración de su diabetes en los que es difícil alcanzar el objetivo general a pesar de una adecuada educación diabetológica, un adecuado programa de monitorización glucémica y el uso de dosis eficaces de múltiples antidiabéticos, incluyendo la insulina.

No puede olvidarse que la hiperglucemia es un factor de riesgo cardiovascular más en el paciente con diabetes, y que existen otros factores de riesgo asociados, como dislipemia, hipertensión, obesidad o tabaquismo. Estos van a condicionar, en gran parte, la posible aparición de complicaciones y la supervivencia del paciente. Por ello, se recomienda explícitamente el control de estos factores complementarios de riesgo, ya que esta aproximación terapéutica ha demostrado ser muy eficaz. En particular, la importancia del control del peso corporal en los pacientes con diabetes de tipo 2 o con síndrome metabólico está siendo cada vez más resaltada (Garber, 2012), por los efectos deletéreos que produce la obesidad y el sobrepeso sobre el propio control metabólico y las complicaciones cardiovasculares.

Según el *Documento de consenso promovido por la Sociedad Española de Diabetes* (Menéndez, 2010), una vez instaurados los cambios en el estilo de vida, el objetivo del tratamiento farmacológico de la DM2 es conseguir un control metabólico optimizado con la máxima seguridad posible, debiéndose plantear como objetivo más ambicioso el de una

$\text{HbA}_{1c} < 6,5\%$ en las primeras fases de la enfermedad y el más pragmático del $< 7,5\%$ en fases más avanzadas o con riesgo de hipoglucemias.

El tratamiento se divide en varios escalones terapéuticos. En el primero, y si la hiperglucemia no es excesiva ($\text{HbA}_{1c}: 6,5\text{-}8,5\%$), la metformina es el fármaco de elección. Sólo en casos de intolerancia o contraindicación se recomienda usar otros fármacos alternativos. Si la hiperglucemia es elevada ($\text{HbA}_{1c} > 8,5\%$), el tratamiento inicial debe realizarse de entrada con varios fármacos orales en combinación o bien iniciar el uso de insulina. El segundo escalón consiste en la adición de un segundo fármaco de acción sinérgica, para lo que se dispone de diversas opciones que deben individualizarse en función de las características de cada paciente. Finalmente, el tercer escalón implica la introducción de insulina basal como opción preferente frente a la triple terapia oral, que se reservará sólo para los casos de resistencia a la insulinización; un cuarto escalón (la incorporación de un cuarto agente antidiabético) solo tiene, por el momento, la consideración de terapia experimental.

A pesar de todo, se estima que más del 40% de los pacientes con DM2 no alcanzan los objetivos terapéuticos previstos, por lo que es necesario disponer del mayor número posible de estrategias farmacológicas capaces de facilitar la consecución de dichos objetivos. En este sentido, las opciones farmacológicas actualmente disponibles para tratar la DM2 consisten en:

- Aporte exógeno de insulina o de análogos insulínicos.
- Aumento de la sensibilidad a la insulina endógena:
 - Biguanidas: metformina.
 - Activadores del receptor hormonal nuclear PPAR γ o receptor gamma activado por el prolifera-dor de peroxisomas (Tiazolidindionas): pioglitazona, rosiglitazona.
- Aumento de la secreción/liberación de insulina endógena:
 - Sulfonilureas: glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliclidona, glisentida.
 - Metiglinidas y análogos: nateglinida, repaglinida.

- Incretinomiméticos
 - Agonistas del receptor de GLP-1 (*Glucagon-like peptide 1*; péptido 1 similar al glucagón), *ArGLP-1*: albiglutida, dulaglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida.
 - Inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4 (*DPP-4*): linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina.
- Reducción de la absorción digestiva de glucosa:
 - Inhibidores de las α -glucosidasas: acarbosa, miglitol.
 - Fibra vegetal y derivados: goma guar, etc.
- Inhibición de la reabsorción tubular renal de glucosa:
 - Inhibidores del SGLT2 o cotransportador de sodio y glucosa: canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina.

ACCIÓN Y MECANISMO

La dulaglutida es un agente anti-diabético que actúa mimetizando de forma prolongada las acciones fisiológicas del GLP-1 (*Glucagon-like peptide 1*; péptido similar al glucagón, tipo 1), una hormona que forma parte de la familia de las *incretinas*. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos para mejorar el control glucémico en monoterapia cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no proporcionan un control glucémico adecuado, en pacientes para los cuales el uso de metformina no se considera apropiado debido a contraindicaciones o intolerancia; también está indicada como tratamiento adicional en combinación otros medicamentos antihiperglucemiantes incluyendo insulina, cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.

Las incretinas forman parte de un sistema endógeno implicado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa; son liberadas en el intestino de forma continua a lo largo del día, siendo incrementados sus niveles fisiológicamente en respuesta a la presencia de comida. Además del GLP-1, otra incretina importante es el péptido *insulotrópico dependiente de la insulina* (GIP).

Cuando la glucemia es normal o está por encima de los valores fisiológicos, GLP-1 y GIP provocan un incremento de la síntesis y liberación de insulina por parte de las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas; en este sentido, se las considera responsables del 50-70% de la insulina liberada tras las comidas. Adicionalmente, el GLP-1 reduce la secreción de glucagón – la principal hormona hiperglucemante – por las células alfa pancreáticas. La combinación del incremento de los niveles de insulina con la reducción de los de glucagón conduce a una disminución de la producción hepática de glucosa, lo cual se traduce en una reducción efectiva de la glucemia. Por el contrario, cuando el estado existente es de hipoglucemia, no se produce ninguna estimulación de la liberación de insulina ni supresión de la de glucagón, por lo que no se bloquea la respuesta de este último para contrarrestar fisiológicamente la hipoglucemia. Sin embargo, la actividad de estas incretinas está limitada fisiológicamente por el enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4), que las hidroliza de forma muy rápida tras su liberación (1,5-5 minutos). Por el contrario, la dulaglutida tiene una semivida de eliminación de alrededor de 4,6 (4-5) días.

La dulaglutida muestra una actividad algo inferior a la del propio GLP-1 sobre sus receptores fisiológicos. En cualquier caso, su efecto sobre tales receptores incrementa la secreción pancreática de insulina – de una forma dependiente de la glucemia – por parte de las células beta, suprimiendo la de glucagón por las células alfa, sin que por ello la dulaglutida afecte a la respuesta global del glucagón ni a otras hormonas en situación de hipoglucemia. Adicionalmente, la dulaglutida tiende a enlentecer el vaciamiento gástrico y, con ello, reduce la velocidad con que aumenta la glucemia tras las comidas. El fármaco carece de actividad significativa sobre otros tipos de receptores o canales iónicos.

La reducción de la glucemia inducida por dulaglutida comienza a manifestarse 48 horas después de la primera dosis (EMA, 2014). Tras cinco semanas de tratamiento con dosis semanales de 0,3; 1 y 3 mg de dulaglutida se produjo una re-

ducción estadísticamente significativa de los niveles de glucemia, con respecto al placebo, de 15,5; 44,5 y 53,9 mg/dl (en ayunas), y de 19,9; 92,8 y 81,9 mg/dl (posprandial).

ASPECTOS MOLECULARES

La dulaglutida es una proteína de fusión de origen recombinante. Está formada por dos fragmentos peptídicos idénticos unidos por dos puentes disulfuro (-S-S-; en posición Cys55 y Cys58). Cada cadena está formada por la fusión secuencial (lineal) de un análogo sintético del GLP-1 humano formado por una cadena lineal de 31 aminoácidos, los cuales correspondiente al fragmento 7-37 del GLP-1 fisiológico, aunque debidamente modificado para prevenir la degradación prematura por parte de las dipeptidasas de tipo 4 (DPP-4): Gly9, Glu22 y Gly36. A esta cadena se une un péptido de fusión sintético, formado por 16 aminoácidos y ésta, a su vez, está ligada a un fragmento Fc (*fracción constante*) de una cadena de inmunoglobulina de tipo G4 (IgG4). Las dos cadenas idénticas totalizan un peso molecular de 59.671 Da. Adicionalmente, en la fracción Fc de la cadena de IgG4 existen sendos puntos de N-glucosilación (Asn126).

La dulaglutida está relacionada estructural y farmacológicamente con la exenatida, liraglutida, lixisenatida y albiglutida. La exenatida deriva de la exendina-4, un análogo del GLP-1 humano presente en el veneno del monstruo de Gila (*Haloderma suspectum*, un lagarto de los desiertos del sur de Estados Unidos y norte de México), consistente en un péptido de cadena única formado por 39 aminoácidos que presenta una importante homogeneidad con la estructura del GLP-1, solapándose la secuencia de aminoácidos de ambas cadenas en un 53%. Por su parte, la lixisenatida es otro derivado de la exendina-4, concretamente la des-38-prolina-exendina-4 (*Heloderma suspectum*)-(1-39)-peptidilpentapeptidil-L-lisil-L-lisinamida, lo que indica que sus primeros 39 aminoácidos corresponden a la exendina-4, salvo en que se omite la prolina de la posición 38, y a los que se han añadido seis restos de

lisina al final de la cadena, el último de los cuales se encuentra en forma de amida. Estas leves diferencias estructurales con respecto al GLP-1 humano fisiológico se traducen en variaciones en la afinidad y actividad relativas hacia el receptor de GLP-1 y en que la semivida de eliminación en condiciones fisiológicas pasa de apenas 1-5 minutos para el GLP-1 fisiológico, a alrededor de 3 horas en la exenatida y lixisenatida, 13 horas para la liraglutida y en torno a 5 días para la albiglutida y la dulaglutida, al ser estas dos últimas más resistentes que las anteriores a la hidrólisis por las peptidasas fisiológicas (incluyendo a las dipeptidilpeptidasas).

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de la dulaglutida han sido adecuadamente contrastadas en las indicaciones autorizadas mediante varios ensayos clínicos de fase 3 (confirmatorios de eficacia y seguridad), aleatorizados, multicéntricos, doblemente ciegos y controlados con placebo y comparadores activos, tanto del tipo de los análogos de GLP-1 como con otros antidiabéticos.

En concreto, se dispone de ensayos clínicos en monoterapia en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) inadecuadamente controlados solo con dieta y ejercicio, así como tratamiento adicional (*add-on*) a otros tratamientos antidiabéticos que venían siendo utilizados previamente (metformina ± tiazolidinonas, insulina o sulfonilureas) por los pacientes estudiados, que no estaban adecuadamente controlados; los pacientes incluidos en los ensayos clínicos de fase 3 presentaban valores basales (al comienzo del estudio) de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) entre 7% y 11% (o <10%, en el caso de estar tratados previamente con más de un fármaco antidiabético).

La variable primaria de eficacia utilizada en estos estudios fue la variación experimentada en las tasas de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) desde el inicio hasta el final del estudio; se utilizaron habitualmente como variables secundarias la variación de la glucemia en ayunas, el

porcentaje de pacientes con HbA_{1c} ≤7,0% y ≤6,5%, y la variación del peso corporal, entre otras.

Los estudios tuvieron una duración que osciló entre 52 y 104 semanas, utilizándose dosis de 0,75 o 1,5 mg por semana, por vía subcutánea, seleccionadas a partir del estudio de fase 2/3 (Geiger, 2012) en función de su eficacia y seguridad. Los características y resultados de los ensayos clínicos controlados con comparadores activos, análogos de GLP-1 o no están recopilados en la tabla 1, en la que se ha incluido – a título exclusivamente ilustrativo – varios estudios de similares características e indicaciones realizados con albiglutida.

Desde el punto de vista de la **seguridad**, la dulaglutida presenta un **perfil toxicológico** equiparable al de otros agentes agonistas del receptor de GLP-1 (ArGLP-1), con frecuentes eventos adversos aunque generalmente leves o moderados, transitorios y tratables fácilmente. Son frecuentes (>10%) los trastornos gastrointestinales, fundamentalmente diarrea, náusea y vómitos, algo más comunes con la dosis de 1,5 mg que con la de 0,75 mg. En concreto, los más comunes (>2%) fueron (EMA, 2014): náusea (12,9% con dulaglutida 0,75 mg; 21,2% con dulaglutida 1,5 mg y 9,9% con el conjunto de los comparadores, incluyendo placebo), diarrea (10,7/13,7/8,0%), vómitos (6,8/11,5/4,4), reducción del apetito (5,1/7,7/2,2), dispepsia (4,1/6,9/3,4%), estreñimiento (3,4/4,9/1,2%), dolor epigástrico (3,1/4,2/2,3%) y distensión abdominal.

La incidencia de eventos adversos graves fue similar con ambas dosis (8,7% con la de 0,75 mg y 8,0% con la de 1,5 mg), así como a la de los comparadores (10,1%). Los más comunes fueron hipoglucemia (0,5% con la dosis menor y 0,7% con la mayor), neumonía (0,5/0,1%), apendicitis (0,2/0,2%) y colelitiasis (0,1/0,4%). La suspensión del tratamiento como consecuencia de un evento adverso se registró en el 2,9% con la dosis de 0,75 mg, en el 6,6% con la de 1,5 mg y en el 7,0% con placebo.

ASPECTOS INNOVADORES

La dulaglutida es un agente antidiabético que actúa mimetizando

de forma prolongada las acciones fisiológicas del GLP-1 (*Glucagon-like peptide 1*; péptido similar al glucagón, tipo 1), una hormona que forma parte de la familia de las *incretinas*. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos para mejorar el control glucémico en monoterapia cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no proporcionan un control glucémico adecuado, en pacientes para los cuales el uso de metformina no se considera apropiado debido a contraindicaciones o intolerancia; también está indicada como tratamiento adicional en combinación otros medicamentos antihiper glucemiantes incluyendo insulina, cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado. Está estrechamente relacionada, farmacológicamente y estructuralmente, con la albiglutida y otros agonistas del GLP-1.

La eficacia clínica de la dulaglutida ha sido ampliamente estudiada mediante numerosos y bien diseñados ensayos clínicos, tanto en monoterapia como en tratamientos adicionales (*add-on*) a otros antidiabéticos, en pacientes con diabetes de tipo 2. Su eficacia es clínicamente relevante, produciendo reducciones significativas (medidas a las 26-52 semanas) de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en torno de 0,7-1,6 puntos porcentuales, habiendo demostrado su superioridad en esta variable frente a placebo, sitagliptina, metformina e insulina lispro. En comparación con otros análogos de GLP-1, ha demostrado una mayor eficacia que la exenatida (1,30-1,51% vs. 0,99%), pero no así frente a liraglutida (1,47 vs. 1,40%). Una comparación indirecta frente a albiglutida parece sugerir que la dulaglutida es algo más eficaz.

En cuanto a la reducción media de la glucemia en ayunas conseguida con dulaglutida es de 15 a 30 mg/dl en relación a la conseguida con placebo y es algo mayor que la conseguida con exenatida (diferencia de 10-18 mg/dl), aunque está en línea con la liraglutida. También la dulaglutida afecta favorablemente al peso de los pacientes, produciendo descensos de 1,3 a 3,0 kg, en línea con la liraglutida y exenatida.

TABLA 1. ESTUDIOS CLÍNICOS DE FASE 3 CON DULAGLUTIDA CONTROLADOS CON PLACEBO Y COMPARADORES ACTIVOS

Indicación estudiada	Monoterapia	Adición a metformina + glimepirida	Adición a insulina lispro ± metformina
Tratamientos comparados	Dulaglutida 0,75 mg/sem Dulaglutida 1,5 mg/sem Metformina 1000 mg/12 h	Dulaglutida 0,75 mg/sem Dulaglutida 1,5 mg/sem Insulina glargina 10 UI/24 h*	Dulaglutida 0,75 mg/sem Dulaglutida 1,5 mg/sem Insulina glargina**
Pacientes aleatorizados	807	807	884
Duración estudio	52 semanas	78 semanas	52 semanas
Edad (mediana)	55,6 años (82% <65 años)	57,3 años (80% <65 años)	59,7 años (73% <65 años)
Sexo (% varones)	44%	51%	54%
Raza (% blancos)	74%	71%	79%
Peso (mediana)	90,2 kg	84,8 kg	89,9 kg
IMC (mediana)	32,6 kg/m ²	31,2 kg/m ²	31,9 kg/m ²
Duración DM2 (mediana)	2,5 años	9,1 años	11,8 años
HbA _{1c} (mediana)	7,4%	8,0%	8,3%
Glucemia en ayunas (mediana)	151,2 mg/dl	156,5 mg/dl	147,6 mg/dl
Glucemia posprandial (mediana)	184,1 mg/dl	182,1 mg/dl	197,2 mg/dl
Determinación de la variable primaria	26 semanas	52 semanas	26 semanas
Variación HbA _{1c} (%), en puntos porcentuales	Dulaglutida (0,75): -0,71 Dulaglutida (1,5): -0,78 Metformina: -0,56	Dulaglutida (0,75): -0,76 Dulaglutida (1,5): -1,08 Insulina glargina: -0,63	Dulaglutida (0,75): -1,59 Dulaglutida (1,5): -1,64 Insulina glargina: -1,41
% Pacientes con HbA _{1c} <7%	Dulaglutida (0,75): 62,6 Dulaglutida (1,5): 61,5 Metformina: 53,6	Dulaglutida (0,75): 36,1 Dulaglutida (1,5): 53,2 Insulina glargina: 30,9	Dulaglutida (0,75): -1,59 Dulaglutida (1,5): -1,64 Insulina glargina: -1,41
Variación glucemia ayunas (mg/dl)	Dulaglutida (0,75): -26,3 Dulaglutida (1,5): -29,0 Metformina: -24,1	Dulaglutida (0,75): -15,7 Dulaglutida (1,5): -27,0 Insulina glargina: -31,7	Dulaglutida (0,75): +4,0 Dulaglutida (1,5): -4,9 Insulina glargina: -28,5
Variación peso (kg)	Dulaglutida (0,75): -1,36 Dulaglutida (1,5): -2,29 Metformina: -2,22	Dulaglutida (0,75): -1,33 Dulaglutida (1,5): -1,87 Insulina glargina: +1,44	Dulaglutida (0,75): +0,18 Dulaglutida (1,5): -0,87 Insulina glargina: +2,33
Referencia	AWARD-3 (Umpierrez, 2014)	AWARD-2 (Gorigino, 2015)	AWARD-4 (Blonde, 2015)

* Con ajustes posteriores para alcanzar una glucemia en ayunas inferior a 100 mg/dl.

** Dosis ajustada para alcanzar una glucemia en ayunas entre 70 y 100 mg/dl.

Nota: Todas las diferencias en la variable primaria observadas con los datos del medicamento de referencia y los del comparador fueron estadísticamente significativas, salvo aquellas notadas con (ns).

Desde el punto de vista de la seguridad, la dulaglutida presenta un perfil toxicológico equiparable al de otros agentes agonistas del receptor de GLP-1 (ArGLP-1), con frecuentes eventos adversos aunque generalmente leves o moderados, transitorios y tratables fácilmente. Son frecuentes (>10%) los trastornos gastrointestinales, fundamentalmente diarrea, náusea y vómitos. El riesgo de hipoglucemia grave es bajo, pero en combinación con insulina ± sulfonilurea puede no serlo tanto, lo que requiere un seguimiento más estrecho.

En general, la dosis más baja (0,75 mg) presenta un mejor balance beneficio-riesgo, particularmente en monoterapia. En terapias adicionales a otros antidiabéticos, también la dosis menor podría ser preferible en grupos de pacientes que no toleran bien la dosis más alta (1,5 mg).

En definitiva, la dulaglutida se incorpora al grupo de los agonistas del receptor de GLP-1 (ArGLP-1), que comienza a ser nutrido, con características similares a la liroglutida y, aunque tiene la ventaja de requerir una única administración semanal,

tal como ocurre con la albiglutida y frente a la administración diaria que exigen la liroglutida y la lixisenatida, e incluso a las dos diarias de la exenatida (Cuéllar, 2015). Esto puede ser conveniente en pacientes que hayan manifestado una inadecuada adherencia al tratamiento con estas últimas; sin embargo, tal potencial ventaja podría quedar mermada por su algo peor tolerabilidad, en especial con la dosis más alta. Por ello, no parece que aporte ningún aspecto innovador relevante frente al arsenal actualmente disponible actualmente.

TABLA 1 (CONTINUACIÓN). ESTUDIOS CLÍNICOS DE FASE 3 CON DULAGLUTIDA CONTROLADOS CON PLACEBO Y COMPARADORES ACTIVOS

Indicación estudiada	Adición a metformina	Adición a metformina ± pioglitazona ± sulfonilurea	Adición de metformina + pioglitazona	Adición a metformina*	Adición a metformina**
Tratamientos comparados	Dulaglutida 0,75 mg/sem Dulaglutida 1,5 mg/sem Sitagliptina 100 mg/24 h (oral) Placebo (26 semanas; oral)	Albiglutida 30-50 mg/sem Sitagliptina 25-100 mg/24 (oral)***	Dulaglutida 0,75 mg/sem Dulaglutida 1,5 mg/sem Exenatida 10 µg/12 h**** Placebo (26 semanas)	Dulaglutida 1,5 mg/sem Liraglutida 1,8 mg/24 h	Albiglutida 30-50 mg/sem***** Liraglutida 0,6-1,8 mg/24 h
Pacientes aleatorizados	1098	507*****	976	599	841
Duración estudio	104 semanas	52 semanas	52 semanas	26 semanas	32 semanas
Edad (mediana)	54,7 años (87% <65 años)	63,0 años (56% <65 años)	54,7 años (84% <65 años)	57,0 años	56,0 años (82% <65 años)
Sexo (% varones)	47%	54%	58%	-	50%
Raza (% blancos)	52%	46%	74%	-	69%
Peso (mediana)	84,2 kg	83,0 kg	94,8 kg	94,0 kg	92,0 kg
IMC (mediana)	30,8 kg/m ²	30,4 kg/m ²	32,8 kg/m ²	33,5 kg/m ²	32,8 kg/m ²
Duración DM2 (mediana)	6,0 años	11,2 años	8,0 años	7,2 años	8,4 años
HbA _{1c} (mediana)	7,7%	8,2%	8,0%	8,1%	8,2%
Glucemia en ayunas (mediana)	162,3 mg/dl	-	162,0 mg/dl	-	-
Glucemia posprandial (mediana)	-	-	189,8 mg/dl	-	-
Determinación de la variable primaria	52 semanas	26 semanas	26 semanas	26 semanas	32 semanas
Variación HbA _{1c} (%), en puntos porcentuales	Dulaglutida (0,75): -0,87 Dulaglutida (1,5): -1,10 Sitagliptina: -0,39 Placebo: +0,03	Albiglutida: -0,83 Sitagliptina: -0,52	Dulaglutida (0,75): -1,30 Dulaglutida (1,5): -1,51 Exenatida: -0,99 Placebo: -0,46	Dulaglutida (1,5): -1,47 Liraglutida (ns): -1,40	Albiglutida: -0,78 Liraglutida (ns): -0,99
% Pacientes con HbA _{1c} <7%	Dulaglutida (0,75): 48,8 Dulaglutida (1,5): 57,6 Sitagliptina: 33,0 Placebo: 34,7	Albiglutida: 43% Sitagliptina: 31%	Dulaglutida (0,75): 65,8 Dulaglutida (1,5): 78,2 Exenatida: 52,3 Placebo: 42,9	Dulaglutida (1,5): 68,3 Liraglutida: 67,9	Albiglutida: 42% Liraglutida: 52%
Variación glucemia ayunas (mg/dl)	Dulaglutida (0,75): -29,4 Dulaglutida (1,5): -42,9 Sitagliptina: -16,2 Placebo: -16,6	Albiglutida: -25,6 Sitagliptina: -3,9	Dulaglutida (0,75): -34,2 Dulaglutida (1,5): -42,5 Exenatida: -24,3 Placebo: -4,7	-	Albiglutida: -22,1 Liraglutida: -30,4
Variación peso (kg)	Dulaglutida (0,75): -2,6 Dulaglutida (1,5): -3,0 Sitagliptina: -1,5 Placebo: -1,6	Albiglutida: -0,8 Sitagliptina: -0,2	Dulaglutida (0,75): +0,20 Dulaglutida (1,5): -1,30 Exenatida: -1,07 Placebo: +1,24	-	Albiglutida: -0,6 Liraglutida: -2,2
Referencia	AWARD-5 (Nauck, 2014)	Leiter, 2014	AWARD-1 (Wysham, 2014)	AWARD-6 (Dungan, 2014)	HARMONY-7 (Pratley, 2014)

* Estudio abierto.

** Estudio abierto.

*** Dosis ajustada según el grado de insuficiencia renal.

**** 5 µg/12 h durante las primeras 4 semanas de tratamiento, luego 10 µg/12 h.

***** Dosis inicial de 30 mg/sem. (SC), con ajuste posterior hasta un máximo de 50 mg/sem.

***** Pacientes con insuficiencia renal.

Nota: Todas las diferencias en la variable primaria observadas con los datos del medicamento de referencia y los del comparador fueron estadísticamente significativas, salvo aquellas notadas con (ns).

VALORACIÓN

DULAGLUTIDA

► TRULICITY® (Lilly)

Grupo Terapéutico (ATC): A10BX. TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO. Otros hipoglucemiantes, excluyendo insulinas.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en adultos para mejorar el control glucémico en monoterapia cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no proporcionan un control glucémico adecuado, en pacientes para los cuales el uso de metformina no se considera apropiado debido a contraindicaciones o intolerancia. También está indicada como tratamiento adicional en combinación otros medicamentos antihiperglucemiantes incluyendo insulina, cuando éstos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.

VALORACIÓN GLOBAL: SIN INNOVACIÓN. No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.



FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Exenatida	Byetta	Bristol Myers Squibb	2007
Liraglutida	Victoza	Novo Nordisk	2009
Lixisenatida	Lyxumia	Sanofi	2013
Albiglutida	Eperzan	Glaxo Smith Kline	2015
Dulaglutida	Trulicity	Lilly	2015

■ BIBLIOGRAFÍA

- Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrbach JL, Milicevic Z. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargin, 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. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60936-9.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Cuéllar Rodríguez S. Albiglutida (Eperzan®) en diabetes mellitus tipo 2. *Panorama Actual Med* 2015; 39(384): 489-95.
- Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JG, Atisso C, Sealls W, Fahrbach JL. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014; 384(9951): 1349-57. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60976-4.
- European Medicines Agency (EMA). Cyranza®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/596202/2014; EMEA/H/C/002829. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002829/WC500180726.pdf
- Garber AJ. Novel GLP-1 receptor agonists for diabetes. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012; 21(1): 45-57. doi: 10.1517/13543784.2012.638282.
- Geiger MJ, Skrivanek Z, Gaydos B, Chien J, Berry S, Berry D. An adaptive, dose-finding, seamless phase 2/3 study of a long-acting glucagon-like peptide-1 analog (dulaglutide): trial design and baseline characteristics. *J Diabetes Sci Technol*. 2012; 6(6): 1319-27.
- Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, Zimmermann AG, Pechtner V. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargin in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care*. 2015; 38(12): 2241-9. doi: 10.2337/dc14-1625.
- Leiter LA, Carr MC, Stewart M, Jones-Leone A, Scott R, Yang F, Handelman Y. Efficacy and safety of the once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomized phase III study. *Diabetes Care*. 2014; 37(10): 2723-30. doi: 10.2337/dc13-2855.
- Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol*. 2010; 26: 331-8.
- Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivanek 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. doi: 10.2337/dc13-2761.
- Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, Feinglos MN, Ovalle F, Harman-Boehm I, Ye J, Scott R, Johnson S, Stewart M, Rosenstock J; HARMONY 7 study group. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(4): 289-97. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70214-6.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetología*. 2012; 55: 88-93.
- Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015; 6(1): 19-28. doi: 10.1177/2042018814559725.
- Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F, Shurzinske 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. doi: 10.2337/dc13-2759.
- Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, Kuhstoss D, Lakshmanan M. 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. doi: 10.2337/dc13-2760.