

Exenatida (DCI)



No supone avance terapéutico: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.

NUEVO PRINCIPIO ACTIVO	
DENOMINACIÓN	
Exenatida (DCI)	
MARCA REGISTRADA (LABORATORIO)	
Byetta® (Lilly)	
GRUPO TERAPÉUTICO	
A10BX04 - Otros fármacos hipoglucemiantes orales, excluyendo insulinas.	
COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO	
Principio Activo	coste diario en euros
Exenatida plumas precargadas	4,47 €
Insulina glargina cartuchos	2,05 €
Insulina glargina plumas precargadas	2,05 €
Insulina detemir plumas precargadas	2,09 €
Insulina isotánica humana (NPH) plumas precargadas	1,02 €
Insulina humana/insulina NPH plumas precargadas (Mixtard Innolet)	1,04 €
Insulina lispro/insulina lispro protamina (Humalog Mix).	1,30 €
Insulina aspártica/insulina aspártica protamina (Novomix)	1,28 €
Rosiglitazona	1,85 €
Priglitazona	2,03 €
Sitagliptina	2,00 €
Vidagliptina	2,25 €

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

RESUMEN

- Exenatida (EX) es un fármaco de una nueva clase de anti-diabéticos, autorizado para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en combinación con metformina (ME) y/o sulfonilureas (SU), en los pacientes que no alcanzan un control glucémico adecuado con estos anti-diabéticos orales a las dosis máximas. Se administra por vía subcutánea 2 veces/día, durante los 60 minutos anteriores al desayuno y cena.
- Presenta un nuevo mecanismo de acción que combina el incremento de la secreción de insulina y la disminución de la de glucagón, además de otras posibles acciones.
- Se dispone de tres estudios comparativos en los que EX ha mostrado una eficacia no inferior a la observada con insulina glargina e insulina aspártica bifásica en cuanto a la reducción de la hemoglobina glicosilada, sin producir aumento de peso. No se ha comparado su eficacia y seguridad frente a anti-diabéticos orales como las glitazonas. La débil evidencia disponible frente a sitagliptina, parece apoyar una mayor eficacia de EX en cuanto al control glucémico y reducción del peso corporal.
- En los ensayos clínicos la incidencia de abandonos como consecuencia de la aparición de efectos adversos fue del 8% con EX, frente al 1% con insulina. Las náuseas fueron el efecto adverso más frecuente, afectando aproximadamente al 50% de los pacientes tratados con EX. La incidencia de hipoglucemia fue similar a la observada con insulina, siendo mayor en los pacientes tratados con SU. No se dispone de datos sobre su seguridad a largo plazo.
- A la vista de las evidencias disponibles, no parece que EX suponga un avance en la terapéutica de la DM2 frente a las alternativas disponibles.

Clasificación



No valorable. Información insuficiente: La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.



Modesta mejora terapéutica: La novedad aporta ventajas relacionadas con la comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.



No supone avance terapéutico: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.



Importante mejora terapéutica: La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.



Aporta en situaciones concretas: La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Las fichas de novedades terapéuticas, editadas por el CADIME, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía. La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

Centro Andaluz de Información de Medicamentos
CADIME. EASP.

Campus Universitario de Cartuja, Cuesta del Observatorio, 4
Ap. Correos 2070, 18080 Granada. Telf.: 958 027 400, Fax: 958 027 505

e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es
www.easp.es



QUÉ ES

Exenatida (EX) ha sido autorizada, en forma de plumas precargadas de 5 y 10 µg de administración inyectable subcutánea, para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en combinación con metformina (ME) y/o sulfonilureas (SU), en aquellos pacientes que no alcanzan un control glucémico adecuado con estos antidiabéticos a dosis máximas (1). Para su dispensación precisa visado de la inspección.

El tratamiento se inicia con dosis de 5 µg/2 veces/día durante un mes, administradas en los 60 minutos previos al desayuno y cena, o las dos comidas principales, separadas unas 6 horas o más; pudiendo aumentarse a una dosis fija de 10 µg/2 veces/día (1).

CÓMO ACTÚA

Es el primero de una nueva clase de antidiabéticos conocidos como incretín miméticos. Actúa como agonista de los receptores del GLP-1 (péptido-1 similar al glucagón), hormona incretina endógena secretada en respuesta a la ingesta de alimentos de forma dependiente a la glucemia, favoreciendo la secreción de insulina de las células β-pancreáticas y suprimiendo la de glucagón. De forma adicional, también se ha propuesto que podría promover la proliferación de células β-pancreáticas, aumentar la sensibilidad a la insulina y reducir los depósitos grasos (1-3).

EFICACIA

En tres ensayos clínicos multicéntricos a triple ciego, controlados frente a placebo, EX se ha mostrado superior al placebo cuando se añadió a ME (4), SU (5), o la combinación de ambas (6). El tratamiento con EX produjo una reducción media de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) aproximadamente del 0,97% combinada con ME, SU o una glitazona (pioglitazona o rosiglitazona), comparada frente a placebo (4-7).

En los estudios comparativos con insulinas, EX ha mostrado una eficacia no inferior a insulina glargina (8,9) e insulina aspártica bifásica (10); produciendo unas reducciones medias de la HbA_{1c} en torno al 1% (8-10). Adicionalmente, existe una débil evidencia (un ensayo clínico en fase IV) que muestra que EX fue más eficaz que sitagliptina (SI) sobre el control glucémico y reducción del peso corporal (11).

El tratamiento con EX se asoció a una reducción media en el peso de de 1-2 Kg, significativamente mayor que la observada en el grupo placebo (4-6); siendo la reducción de 2,2-2,5 Kg cuando se comparó frente insulina, tratamiento que aumentó el peso (8-10).

Un total de 974 pacientes, de los anteriores estudios, participaron en una fase de extensión abierta de dos años, en la que se observó la continuidad en el mantenimiento del control glucémico y la pérdida de peso. No obstante se registró un alto porcentaje de abandonos, ya que sólo 283 pacientes completaron los dos años de tratamiento (12); al igual que ocurrió en otras fases de extensión de los estudios a 82 semanas (13,14) y 3 años (15). Por su parte en los estudios comparativos frente a insulina, los porcentajes de abandonos con EX fueron respectivamente del 19,4%, 16,1% y 21,3% con EX, respecto al 9,7% y 1,4% con insulina glargina (8,9); y 10,1% con insulina aspártica bifásica (10).

En los ensayos realizados frente a placebo, un 38% de los pacientes tratados con EX presentaron títulos bajos de anticuerpos anti-EX; mientras que, en un 6%, dichos títulos fueron elevados. No obstante, en los estudios de comparación con insulina, el efecto hipoglucemiante se mantuvo independientemente del nivel de anticuerpos (3).

SEGURIDAD

Los efectos adversos asociados con mayor frecuencia al tratamiento con EX en los ensayos clínicos han sido: náuseas (45-51 %), vómitos (12-14 %) y diarrea (9-17 %), así como episodios de hipoglucemia (4-6). Las náuseas aparecieron en torno a la mitad de los pacientes tratados con EX; si bien, su frecuencia y gravedad parece disminuir con el tratamiento continuado (1,3). En los ensayos clínicos la incidencia de abandonos como consecuencia de la aparición de efectos adversos fue del 8% en los tratados con EX, frente al 3% del placebo y el 1% en los tratados con insulina; las náuseas ocasionaron el 4%, y los vómitos el 1%, de estos abandonos (1).

Los episodios de hipoglucemia fueron de intensidad leve a moderada, se presentaron fundamentalmente en los pacientes bajo tratamiento con EX+SU, con una frecuencia triple a la observada con placebo (26,6% vs 9,1%), relacionada tanto con la dosis de EX como de SU (3). En los pacientes tratados con EX+ME su incidencia fue similar a la observada con placebo e insulina; siendo menor la incidencia de hipoglucemias nocturnas que con insulina glargina (1,3).

Desde su comercialización en la Unión Europea en noviembre de 2006 hasta septiembre de 2007, se han notificado 89 casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con EX, uno de ellos mortal. Los pacientes que inician tratamiento con EX deben ser informados de los síntomas de pancreatitis: dolor abdominal grave y persistente (16). Se han registrado algunos casos de aumento del INR en pacientes tratados con anticoagulantes orales (warfarina, acenocumarol) y con EX, recomendándose vigilar este parámetro en estos pacientes (1).

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha Técnica de Byetta®. Laboratorio Eli Lilly Nederland B.V. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/byetta/H-698-PI-es.pdf>
- 2- Exenatide. Drugdex Drug Evaluations. In: Klasko RK, editor. Drugdex® System. Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Vol. 133).
- 3- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Byetta® (Exenatida). EMEA H/C/698; 2006 [actualizado noviembre 2006; consultado octubre 2007]. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/neupro/062606en6.pdf>
- 4- de Fronzo RA et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1092-100.
- 5- Buse JB et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(11): 2628-35.
- 6- Kendall DM et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1083-91.
- 7- Zinman B et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146(7): 477-85.
- 8- Heine RJ et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143(8): 559-69.
- 9- Barnett AH et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a

OTRAS ALTERNATIVAS

Cuando las medidas no farmacológicas –dieta y ejercicio físico– son insuficientes para conseguir un control glucémico adecuado, la mayoría de las recomendaciones de tratamiento de la DM2 recomiendan ME en monoterapia. Cuando ésta resulta insuficiente, proponen utilizar como alternativa el tratamiento con SU+ME, reservando glitazona+ME para los casos de contraindicación o intolerancia a SU (17).

Algunas guías recientes, proponen la utilización en determinadas circunstancias de los incretín miméticos (EX) y los inhibidores de DDP-4 (SI y vildagliptina), entre los antidiabéticos orales que podrían añadirse al tratamiento con ME, insulina, su combinación, o la combinación de dos antidiabéticos orales, cuando estos tratamientos resulten insuficientes. En España, el Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (GEDAPS) recomienda la adición de SI al tratamiento con ME como una alternativa a las SU o glitazonas, cuando exista contraindicación o intolerancia a alguno de ellos, especialmente cuando aparecen hipoglucemias con las SU (17).

LUGAR EN TERAPÉUTICA

No se conocen los efectos de EX a largo plazo sobre las complicaciones de la DM2 y la mortalidad. Tampoco se dispone de estudios comparativos de EX frente a antidiabéticos orales como las glitazonas.

EX ha mostrado una eficacia no inferior a insulina, y parece similar a SI. Sin embargo, se asocia con un mayor número de abandonos por efectos adversos, especialmente por náuseas; y, su asociación con pancreatitis, muestran un perfil de seguridad desfavorable para EX. A la vista de lo anterior, EX no parece presentar ventajas en la terapéutica de la DM2 con respecto a otras alternativas disponibles.

multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clin Ther* 2007; 29(11): 2333-48.

- 10- Nauck MA et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007; 50(2): 259-67.
- 11- de Fronzo RA et al. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(10): 2943-52.
- 12- Buse JB et al. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: An interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Ther* 2007; 29(1): 139-53.
- 13- Ratner RE et al. Long-term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycaemic control and weight in over-weight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(4): 419-28.
- 14- Blonde L et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A_{1c}, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(4): 436-47.
- 15- Klonoff DC et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(1): 275-86.
- 16- Exenatide (Byetta): risk of acute pancreatitis. *Drug Saf Update* 2008; 1(10): 5.
- 17- Nuevos tratamientos para la diabetes mellitus tipo 2. ¿Qué aporta el efecto incretina? *Bol Ter Andal* 2009; 25(2): 5-8.