



FEM

Ficha de
Evaluación de
Medicamentos

2014; (4)

<http://dx.doi.org/10.11119/FEM2014-04>

Exenatida (semanal)



NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

NUEVA PAUTA POSOLÓGICA

Exenatida (semanal)

MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)

Bydureon® 2mg pauta semanal (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG)

GRUPO TERAPÉUTICO

A10BX - Otros fármacos hipoglucemiantes, excluyendo insulinas

RESUMEN

- Exenatida semanal es una nueva forma de administración semanal, que es la principal diferencia respecto a exenatida de administración diaria antes disponible. Es un hipoglucemiante análogo GLP-1 como liraglutida y lixisenatida- autorizado para adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en combinación con otros hipoglucemiantes, cuando estos no consiguen control glucémico adecuado. Su financiación es restringida, mediante visado, a pacientes con sobrepeso e índice de masa corporal IMC >30 Kg/m².

- Los ensayos clínicos realizados no incluyeron criterios de morbi-mortalidad, siendo la variable de eficacia la reducción de hemoglobina glicosilada HbA_{1c} (variable subrogada).

- Su perfil de seguridad, comparte los riesgos potenciales de los análogos GLP-1: pancreatitis aguda y/o cáncer pancreático, desarrollo de anticuerpos, efectos cardiovasculares y carcinoma medular tiroideo.

- La supuesta mejora del cumplimiento de la pauta semanal no está respaldada por estudios, presentando inconvenientes como: requerir la constitución, mayor dificultad para controlar los efectos adversos en ciertos pacientes y el coste superior.

RECOMENDACIONES CLAVE:

- Según las evidencias disponibles, exenatida semanal no supone avance terapéutico respecto a otros antidiabéticos, incluidos los análogos GLP-1. Se desconoce su eficacia en términos de morbimortalidad y su seguridad a largo plazo, debiendo considerarse que el tratamiento de la DM2 es prolongado.

Esta ficha revisa la evaluación de exenatida semanal en DM2.

¿QUÉ ES EXENATIDA SEMANAL?

Exenatida (EX) es un incretín mimético análogo GLP-1 (como liraglutida y lixisenatida) antes comercializado para administración diaria (1), siendo novedad su disponibilidad para administración semanal (EX_{sem}). Está autorizado para adultos con DM2, en combinación con metformina, sulfonilurea, tiazolidindiona, metformina+sulfonilurea, metformina+tiazolidindiona, cuando estos, a dosis máximas, no consiguen un control glucémico adecuado. Su financiación es restringida, mediante visado, a pacientes con sobrepeso e índice de masa corporal (IMC) >30 Kg/m². Se administra vía subcutánea 1 vez/semana a dosis de 2 mg, tras la reconstitución de los componentes (2).

¿QUÉ ALTERNATIVAS TENEMOS?

Cuando las medidas no farmacológicas (dieta, control de peso, ejercicio y deshabituación tabáquica) no consiguen un control glucémico adecuado, las guías de práctica clínica de la DM2 recomiendan metformina (ME) en monoterapia como primera opción y, en caso de intolerancia o contraindicación, sulfonilurea (SU) (gliclazida, glibeprida o glipizida) como alternativa de elección (3-6) y más coste-efectiva (7). Los IDPP-4 (gliptinas) pueden considerarse en terapia doble como alternativa a ME o SU, cuando éstas están contraindicadas, no se toleran o existe riesgo importante de hipoglucemia o ganancia de peso (3-5). En terapia triple junto a ME y SU, el fármaco más coste-efectivo es la insulina (7) y cuando no se acepta o es inapropiada, las gliptinas constituyen una alternativa (3,5).

¿QUÉ EVIDENCIAS LO APOYAN?

Ex_{sem} se ha investigado en 6 estudios fase III (programa *Duration*), 5 de los cuales lo evaluaron en la indicación autorizada (8-12), realizados en pacientes con DM2 con HbA_{1c} = 7,1 - 11,0%, IMC= 25-45 Kg/m²; y, peso estable. La variable principal de eficacia fue el cambio de la HbA_{1c} basal. La variación del peso basal se incluyó entre las variables secundarias.

El estudio *Duration-1* (abierto, n=303, 30 semanas) (8) y el *Duration-5* (abierto, n=254, 24 semanas) (9), compararon EX_{sem} frente a EX diaria, con diseño de no inferioridad, como adición a ME, SU, pioglitazona (PI) o la combinación de estos. Estos estudios incluyeron un 14,9 y 18,7%, respectivamente, de pacientes tratados sólo con dieta y ejercicio, lo que no concuerda con las indicaciones autorizadas de EX_{sem} (13). El estudio *Duration-2* (doble ciego, n=514, 26 semanas) comparó EX_{sem} frente a sitagliptina (SI) o PI, con diseño de superioridad (10). El *Duration-3* (abierto, n=467, 26 semanas) comparó la adición de EX_{sem} frente a insulina glargina, al tratamiento con ME o ME+SU, con análisis de superioridad (11). El *Duration-6* (abierto, n=912, 26 semanas) comparó la adición de EX_{sem} frente a liraglutida (LI) al tratamiento con ME, SU, ME+SU o ME+PI con diseño de no inferioridad (12).

¿CUÁL ES SU EFICACIA?

EX_{sem} produjo unas reducciones de HbA_{1c} superiores a EX diaria (-1,90% vs -1,50%; diferencia -0,33%; IC95% -0,54 a -0,12; p=0,0023) (8); y, (-1,60% vs



-0,90%; diferencia: -0,70%; IC95% -0,90 a -0,40; $p < 0,0001$) (I). Siendo ambos tratamientos similares en la reducción de peso (8,9).

Ex_sem mostró superior a SI en reducción de HbA_{1c} (1,55% vs -0,92%; dif -0,60%, IC95% -0,90 a -0,40) y superior a PI (1,55% vs 1,23%; dif -0,30%, IC95% -0,60 a -0,10). La reducción de peso fue de 2,3 Kg con Ex_Sem y de 0,8 Kg con SI, mientras que con PI el peso aumentó 2,8 Kg (10).

EX_sem mostró superior a insulina glargina (reducción HbA_{1c}: -1,47% vs -1,31%; dif: -0,16%, IC95% -0,29 a -0,03). El peso se redujo 2,6 Kg con EX_sem y aumentó 1,4 Kg con insulina glargina (11).

EX_sem fue inferior que LI (reducción HbA_{1c}: -1,28% vs -1,48% (dif: +0,21%, IC95% 0,08 a 0,33) (12). No obstante, LI se administró a dosis máxima (1,8 mg/d), que no se recomienda en terapia doble o triple (14), lo que puede limitar la aplicabilidad de estos resultados.

¿Y SU SEGURIDAD?

EX_sem se asocia principalmente a reacciones gastrointestinales (2). Las náuseas afectaron a un 20% de los tratados con EX_sem frente al 34% con EX diaria. La frecuencia de diarrea fue similar con ambas (13%); y los vómitos fueron menos frecuentes con EX_sem (8%) que con EX diaria (19%) (8,9,13).

En los ensayos clínicos (8-11), la incidencia de abandonos por efectos adversos fue superior con EX_sem (5,0-6,9%) que con EX diaria (4,8-5,0%) y muy superior a la del resto de comparadores (3,0% SI; 3,6% PI; 1,0% insulina glargina).

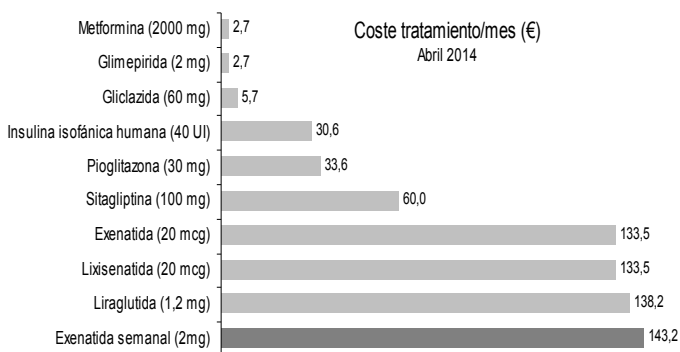
Las reacciones en el lugar de inyección fueron más frecuentes con EX_sem que con los comparadores (16% vs 2-7%), siendo leves y normalmente sin provocar el abandono. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos antiexenatida (49-64% EX_sem vs 36,3% con EX diaria) tendieron a padecer más reacciones en el lugar de la inyección (enrojecimiento y picor) (2,13). La mayoría de los episodios de hipoglucemia, de intensidad leve a moderada, se presentaron fundamentalmente en los pacientes tratados conjuntamente con SU (13).

En los ensayos clínicos, se manifestaron dos casos de pancreatitis grave asociada a EX_sem, que requirieron el abandono (9,12). No obstante, la EMA y la FDA recientemente han concluido que no puede confirmarse la relación de un aumento de riesgo de cáncer de páncreas asociado a los incretín miméticos (IDPP-4 y análogos GLP-1) (15).

Existe un plan de riesgos para investigar la seguridad a largo plazo de EX especialmente en cuanto al riesgo cardiovascular, pancreatitis, cáncer tiroideo y fallo renal (13).

Los efectos adversos graves potenciales a largo plazo (pancreatitis, efectos gastrointestinales graves), pueden resultar problemáticos por el prolongado periodo de lavado de EX_sem (10 semanas) (2,13), especialmente en pacientes ancianos y con alteración renal (13).

¿CUÁNTO NOS CUESTA?



Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud

¿CUÁL ES SU LUGAR EN TERAPÉUTICA?

Por la ausencia de datos de eficacia en morbimortalidad y de seguridad a largo plazo, los análogos GLP-1 serían una opción en triple terapia en lugar de insulina en pacientes obesos con IMC ≥ 30 -35 Kg/m² o con problemas importantes para la insulización o en caso de falta de eficacia o intolerancia con otros tratamientos previos (3,6). El tratamiento debe valorarse a los 6 meses y continuarlo sólo si hay reducción HbA_{1c} $> 1\%$ y pérdida de peso $> 3\%$ (3).

En los ensayos clínicos, en su mayoría de diseño abierto, EX_sem no ha mostrado diferencias clínicas sustanciales con los antidiabéticos comparadores. Respecto a EX diaria, la nueva pauta de EX_sem supone reducir las 2 inyecciones diarias a 1 semanal, lo que podría ser conveniente para determinados pacientes, si bien requiere reconstitución. Por el contrario, el manejo de los efectos adversos puede ser difícil por el periodo de lavado de 10 semanas.

Se desconoce la eficacia de EX_sem en términos de morbimortalidad y existe una incertidumbre importante sobre su seguridad a largo plazo. Por tanto, de acuerdo a las evidencias disponibles, EX_sem **no supone avance terapéutico** respecto a otros antidiabéticos disponibles, incluidos los análogos GLP-1.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Exenatida. Ficha Noved Ter. 2008. (2). Disponible en: <http://www.cadime.es/>
- 2- Ficha técnica Bydureon® 2mg liberación prolongada (exenatida). Eli Lilly Nederland BW. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>
- 3- NICE. Clinical guideline 87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. May 2009. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/>
- 4- SIGN. Management of diabetes. Guideline 116. March 2010. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/>
- 5- CADTH Optimal use report: Second line pharmacotherapy for type 2 diabetes-update. July 2013. Disponible en: <http://www.cadth.ca/>
- 6- Aguilar Diosdado M, coordinador, et al. Proceso Asistencial Integrado Diabetes mellitus, 2ª ed. [Internet]. Sevilla: Consejería de Salud, 2011. [Consultado el XX marzo 2014]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/>
- 7- CADTH Optimal use report: Third line pharmacotherapy for type 2 diabetes-Update. July 2013. Disponible en: <http://www.cadth.ca/>
- 8- Drucker DJ et al; DURATION-1 Study Group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. Lancet. 2008;372(9645):1240-50.
- 9- Blevins T et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(5):1301-10.
- 10- Bergenstal R et al. Study Group. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. Lancet. 2010;376:431-9.
- 11- Diamant M et al. Once-weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. Lancet. 2010;375:2234-43.
- 12- Buse JB et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. Lancet. 2013;381:117-24.
- 13- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR): Bydureon (Exenatide). Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- 14- National Institute for Health and Clinical Excellence. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. October 2010. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/>
- 15- Egan AG et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs - FDA and EMA Assessment. N Engl J Med. 2014; 370:794-7.

Este documento puede citarse como:

Exenatida (semanal). Ficha Eval Medicam. [Internet] 2014 [Consultado fecha]; (4); [2p.] <http://dx.doi.org/10.11119/FEM2014-04> Disponible en: <http://www.cadime.es/docs/fnt/>