



## Comisión de Evaluación de Medicamentos

# EXENATIDA en la diabetes mellitus tipo 2

### 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Exenatida

**Indicación:** Tratamiento de la diabetes tipo 2, asociada con metformina y/o una sulfonilurea cuando no se haya alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos antidiabéticos orales. **Las condiciones del visado limitan su indicación a sujetos con sobrepeso e IMC (índice de masa corporal)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.**

**Autor:** Francisco Campoamor

**Revisores:** Mar Crespí, María Adrover

**Noviembre 2008**

### 2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre comercial:** Byetta®

**Laboratorio:** Lilly

**Grupo terapéutico:** otros hipoglucemiantes orales excluyendo insulinas Código ATC: A10BX04

**Vía de administración:** subcutánea

**Tipo de dispensación:** visado de inspección

**Vía de registro:** EMEA, procedimiento centralizado

### 3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

#### 3.1 Mecanismo de acción

**Estado actual del problema:** diabetes, glucemia posprandial e incretinas.

La diabetes mellitus tipo 2 es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular. En la actualidad, el tratamiento inicial es la monoterapia con metformina junto a dieta y ejercicio; cuando no se pueda

usar metformina, suele sustituirse por una sulfonilurea y, cuando la monoterapia resulta insuficiente, se recurre a la asociación de dos fármacos. Sin embargo, una proporción muy elevada de pacientes requerirán a largo plazo ascender en la escala terapéutica. Se plantea entonces la disyuntiva entre tres opciones: asociar un tercer antidiabético oral (opción para la cual las evidencias disponibles son débiles); sustituir los fármacos orales por insulina (con toda la problemática de insulinizar a una población a menudo añosa, además de los riesgos de hipoglucemia y aumento de peso); o bien asociar la terapia oral con insulina, ya sea en forma de una insulina 'basal' (glargina, detemir) o de NPH en dosis única nocturna.

Aunque los tratamientos actuales permiten controlar la hiperglucemia y sus complicaciones metabólicas, queda mucho por hacer a la hora de evitar las complicaciones vasculares de la diabetes. Tras mucha polémica, recientemente se ha confirmado que la **glucemia posprandial** (y no la glucemia en ayunas) es un factor de riesgo independiente para acontecimientos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2, sobre todo en mujeres. Hay por tanto un gran interés en encontrar dianas terapéuticas que permitan regular la glucemia posprandial.

Las **incretinas** son polipéptidos intestinales entre los que se incluyen el péptido similar a glucagón ('*glucagón-like*') tipo 1 o GLP-1 (secretado por las células enteroendocrinas L del intestino delgado distal) y el GIP (polipéptido insulínico dependiente de glucosa, secretado por las células K). Su efecto principal lo ejercen sobre la célula  $\beta$ , provocando la secreción de insulina en respuesta a la presencia de glucosa en la mucosa intestinal; un 50-70% de la secreción posprandial de insulina se atribuye a las incretinas (a ellas se debe que la carga oral de glucosa sea un estímulo más potente para la secreción de insulina que la glucosa endovenosa). Por otro lado, las incretinas son protectoras de la célula  $\beta$ , inhibiendo su apoptosis y estimulando su neogénesis. Otros efectos del GLP-1 son inhibir la secreción de la hormona hiperglucemiante glucagón, enlentecer el vaciado gástrico y provocar sensación de saciedad.

Las incretinas endógenas son inactivadas muy rápidamente por la enzima dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV), lo que excluye su uso terapéutico. Por ello, se están desarrollando tres familias de fármacos que intentan explotar esta diana terapéutica:

- a) **Análogos de GLP-1** con resistencia aumentada a la DPP-IV: *exenatida, liraglutida*. Por ser péptidos, se administran por vía parenteral subcutánea e inducen la formación de anticuerpos.
- b) **Inhibidores de la DPP-IV** que incrementan el efecto de las incretinas endógenas: *sitagliptina, vildagliptina*. Se usan por vía oral y no inducen anticuerpos.
- c) **Análogos de amilina**, una hormona pancreática distinta a las incretinas (no interviene en la regulación de la insulinemia posprandial de forma directa) pero que comparte algunos efectos con el GLP-1 (enlentece el vaciado gástrico y provoca saciedad). La *pramlintida* (de uso subcutáneo) se encuentra autorizada en EEUU.

### **Exenatida**

La exenatida es un péptido sintético estructuralmente idéntico a la exendina 4, péptido natural aislado de la saliva del lagarto *monstruo de Gila* (*Heloderma suspectum*). Su cadena de aminoácidos se solapa con la del GLP-1, lo que le permite activar sus receptores, pero su resistencia a la DPP-IV es muy superior a la de la incretina endógena. Como análogo de GLP-1, la exenatida:

- incrementa la secreción de insulina por las células  $\beta$ , de forma dependiente de glucosa (a medida que baja la glucemia, se frena la liberación de insulina).
- inhibe la secreción de glucagón, frenando la neoglucogénesis hepática.
- enlentece el vaciado gástrico, retrasando el paso a la circulación de la glucosa de la ingesta.
- aumenta la saciedad.

Estos efectos se traducen en una reducción de la glucemia tanto posprandial como en ayunas. Sin embargo, exenatida no es idéntica al GLP-1 y se postula que alguno de sus efectos podrían ser mediados por su acción sobre receptores distintos al del GLP-1R.

### **3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación**

**EMEA:** Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en combinación con metformina y/o sulfonilureas en pacientes que no hayan alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos tratamientos orales. **En España, las condiciones del visado limitan su indicación a sujetos con sobrepeso e IMC (índice de masa corporal)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.**

**FDA:** Igual, pero acepta también su uso asociado con una 'glitazona' o con metformina + 'glitazona'.

### **3.3 Posología, forma de preparación y administración**

La dosis inicial es de una **inyección subcutánea** de 5  $\mu$ g cada 12 horas, pudiendo incrementarse a 10  $\mu$ g/12h según respuesta. El aumento de dosis no debe realizarse antes de un mes desde el inicio del tratamiento, ya que incrementos más rápidos empeoran la tolerancia. Esta consideración es especialmente relevante en mayores de 75 años, en los que hay muy poca experiencia con exenatida.

No hace falta ajustar la dosis en insuficiencia renal leve ni en la hepática. Si CICr <50 ml/min, debe extremarse el cuidado con las dosis elevadas. Con CICr <30 ml/min no se aconseja usar exenatida.

Exenatida debe inyectarse en tejido subcutáneo de abdomen, muslo o brazo por encima del codo, antes de las dos comidas principales del día, respetando al menos 6 horas entre ambas dosis. Se puede administrar en cualquier momento dentro de la hora previa a la comida, incluso justo antes de la misma. No se debe usar después de comer; si se olvida una dosis es preferible omitirla y no usar exenatida hasta la siguiente comida.

No hacen falta controles diarios de glucemia.

**Condiciones de conservación:** Se debe conservar en nevera, sin congelar (2 a 8°C). Exenatida es estable a temperatura ambiente (25°C) hasta 7 días. Una vez abierta la pluma, la medicación se conserva 30 días. No se debe guardar con la aguja puesta y se debe reponer el capuchón para proteger de la luz.

### 3.4 Farmacocinética

Tras su inyección subcutánea, los niveles séricos de exenatida ascienden hasta alcanzar el pico a las 2 horas; la biodisponibilidad no se ve afectada por el lugar de inyección (abdomen, muslo, brazo). Si se administra en ayunas, se aprecia una elevación en los niveles de insulina (pico en 1-2 horas) que es seguido por una caída en la glucemia (nadir a las 3-4 horas), efecto que es perceptible hasta 8 horas postdosis. Si se administra antes de una comida, la glucemia posprandial es menor a la esperada, tiene su nadir a los 180 minutos y sigue siendo menor que tras placebo a las 5 horas.

Su metabolismo es tisular, mostrando mucha mayor resistencia que el GLP-1 a la acción de la DPP-IV (vida media de 2,4 horas frente a los 1-3 minutos del GLP-1). El aclaramiento renal de la exenatida es independiente de la dosis, la edad y la presencia o no de obesidad, pero se reduce en presencia de insuficiencia renal (reducción del 13% si C<sub>ICr</sub> 50-80 ml/min, 36% si 30-50 ml/min y 84% en insuficiencia renal terminal).

No hay datos farmacocinéticos en mayores de 75 años ni menores de 18 años.

### 3.5 Características comparativas con las alternativas disponibles en diabetes tipo 2.

	mecanismo principal	↓ HbA1c (%)	seguridad	coste	
metformina	↓gluconeogénesis	1-2	diarrea, náuseas, ↓B12 acidosis láctica	+	↑pronóstico cardiovascular (UKPDS)
sulfonilureas	↑secreción insulina	1-2	hipoglucemia, ↑peso	+	
meglitinidas	↑secreción insulina (corto plazo)	0,5-1,5	hipoglucemia, ↑peso	++	
acarbosea	↓ absorción azúcares	0,5-1	meteorismo y trastornos digestivos	+	mejora gluc. posprandial
"glitazonas"	↑sensibilidad tisular ↓gluconeogénesis	1-1,5	↑peso, edema, IAM (rosigl.), pueden precipitar ICC, osteoporosis	++	
EXENATIDA	<i>efecto incretina:</i> (↑secreción insulina glucosa-dep, ↓glucagón retrasa vaciado gástrico)	1	Náuseas, vómitos, diarreas insuficiencia renal aguda pancreatitis anticuerpos: eficacia >plazo?	+++	mejoran gluc. posprandial
sitagliptina, vildagliptina	efecto incretina	0,6-0,8	sdr. gripal, cefalea	++	↓experiencia
insulinas	hormona	ilimitado (teórico)	hipoglucemia, ↑peso, edemas, peor pronóstico de ICC	+ ++	

## 4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

### 4.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

En la búsqueda realizada en noviembre de 2008 se han identificado los siguientes ensayos:

- Ocho ensayos clínicos aleatorizados en fase 3, de los cuales:

- Cuatro comparan el asociar exenatida o placebo a un tratamiento previo que conseguía una respuesta insuficiente: sulfonilurea (Buse 2004), metformina (De Fronzo 2005), metformina+sulfonilurea (Kendall 2005) o una 'glitazona' con o sin metformina (Zinman 2007).
- Tres ensayos comparan el añadir exenatida o una insulina a un tratamiento previo con metformina y/o sulfonilurea (Heine 2005 y Barnett 2007 con glargina, Nauck 2007 con aspart bifásica).
- Un ensayo muy reciente explora el uso de exenatida en monoterapia en sujetos no tratados previamente con otro antidiabético (Moretto 2008).
- Dos ensayos pequeños fase II que exploran el uso de la exenatida como sustituto de la insulina (Davis 2007) y el uso de una forma de liberación retardada de exenatida para administración semanal (Kim 2007).
- Un ensayo de seguimiento no comparativo a largo plazo (3 años) de los sujetos de los 3 primeros ensayos frente a placebo (Klonoff 2008).

Casi todos los estudios encontrados están promocionados por el fabricante.

## 4.2. Resultados de los ensayos clínicos

### a.-) Ensayos aleatorizados frente a placebo

	Buse 2004	De Fronzo 2005	Kendall 2006	Zinman 2007
n (% abandonos)	377 (31%)	336 (19%)	734 (19%)	233 (22%)
t (semanas)	30	30	30	16
cegado	triple ciego	triple ciego	triple ciego	doble ciego
asignación oculta	no	no	no	sí
análisis	ITT	ITT	ITT	ITT
años de diabetes	6	6	9	8
HbA1c basal (%)	8,6	8,2	8,5	7,9
IMC basal (kg/m <sup>2</sup> )	33,0	34,2	33,6	34,0

	brazos experimentales	asociado a tto previo con	↓ HbA1c (%)	HbA1c ≤7% (%n)	↓ FPG <sup>1</sup> (nmol/l)	peso (kg)	hipoG (%n)
Buse 2004	exenatida 5µg	sulfonilurea	-0,46*	33*	-0,3	-0,9	14*
	exenatida 10µg		-0,86*	41*	-0,6*	-1,6*	36*
	placebo		+0,12	9	+0,4	-0,6	3
De Fronzo 2005	exenatida 5µg	metformina	-0,40*	32*	-0,4*	-1,6*	4,5
	exenatida 10µg		-0,78*	46*	-0,6*	-2,8*	5,3
	placebo		+0,1	13	+0,8	-0,3	5,3
Kendall 2006	exenatida 5µg	sulfon. + metform.	-0,6*	27*	-0,5*	-1,6*	19*
	exenatida 10µg		-0,8*	34*	-0,6*	-1,6*	28*
	placebo		+0,2	9	+0,8	-0,9	13
Zinman 2007	exenatida 10µg	'glitazona' (+ metform. 80%)	-0,9*	62*	-1,6*	-1,8*	10,7
	placebo		+0,1	16	+0,1	-0,2	7,1

\* resultado significativo frente al grupo control (no frente al valor basal). <sup>1</sup> FPG: glucemia en ayunas. <sup>2</sup> Glitazonas: pioglitazona o rosiglitazona (el artículo no da datos sobre qué porcentaje de pacientes recibía cada una de ellas).

Estos 4 ensayos se han realizado en pacientes con obesidad o sobrepeso (IMC medio >30 kg/m<sup>2</sup>), que seguían presentando valores moderadamente elevados de HbA1c pese a tratamiento previo con 1 o 2 antidiabéticos orales. Asociar exenatida resultó superior a asociar placebo para casi todas las variables de eficacia, sobre todo con la dosis de 10µg/12h. En el ensayo de Zinman, los resultados fueron análogos en aquellos pacientes que recibían y que no recibían metformina asociada a la 'glitazona'.

Un aspecto importante no recogido en la tabla es que, en los dos ensayos que lo midieron, el AUC (área bajo la curva) de glucemia posprandial (medida de 15 a 180 minutos tras la ingesta) fue significativamente menor en los brazos de tratamiento con exenatida que en los de placebo: 34% menor en De Fronzo; 59 y 87% menor en Kendall (para 5 y 10µg, respectivamente), demostrando el efecto de la exenatida sobre este factor independiente de riesgo cardiovascular.

La exenatida se asoció a una reducción ponderal significativamente mayor que con placebo. La incidencia de hipoglucemias, sin embargo, fue superior en los brazos con exenatida siempre que ésta se asociaba a una sulfonilurea; en ausencia de sulfonilurea, no hubo diferencias marcadas en cuanto a hipoglucemias entre el brazo experimental y el placebo. La incidencia de náuseas con exenatida fue claramente superior a la vista en los grupos control.

#### **b.-) Ensayos aleatorizados frente a insulinas**

	<b>Heine 2005</b>	<b>Barnett 2007</b>	<b>Nauck 2007</b>
n (% abandonos)	551 (15%)	138	505 (16%)
t (semanas)	26	16 x2 (cruzado)	52
diseño	no inferioridad (δ 0,4% HbA1c)	no inferioridad (δ 0,4% HbA1c)	no inferioridad (δ 0,4% HbA1c)
cegado	abierto	abierto	abierto
asignación oculta	sí	sí	sí
análisis	mITT	ITT	mITT
años de diabetes	9,9	7,4	9,8
HbA1c basal (%)	8,2	8,9	8,6
IMC basal (kg/m <sup>2</sup> )	31,4	31,1	30,6

δ máxima diferencia aceptada para considerar a exenatida no inferior a insulina. mITT: análisis por intención modificado (incluye todo paciente que recibe al menos una dosis y que tiene al menos 1 evaluación posterior a la basal).

	<b>brazos experimentales</b>	<b>tto previo asociado</b>	<b>↓ HbA1c (%)</b>	<b>HbA1c ≤7% (%n)</b>	<b>↓ FPG (nmol/l)</b>	<b>peso (kg)</b>	<b>hipoG (pte-año)</b>
Heine 2005	exenatida 10µg	sulf. + metform.	-1,1	46	-1,4	-2,3*	7,3
	glargina		-1,1	48	-2,9*	+1,8	6,3
Barnett 2007	exenatida 10µg	metformina	-1,36	37,5	-2,9	↓	14,7
	glargina		-1,36	39,8	-4,1*	↑	25,2
Nauck 2007	exenatida 10µg	sulf. + metform.	-1,04	32	-1,8	-2,5*	4,7
	bifásica		-0,89	24	-1,7	+2,9	5,6

Se trata de tres ensayos abiertos (lo que es comprensible dado que se comparan dos tratamientos parenterales con pautas de dosificación diferentes) con diseños de no inferioridad que comparten el mismo punto de corte (δ 0,4% HbA1c). Tanto frente a insulina glargina como aspart bifásica, el

exenatida resultó ser no inferior para la variable principal (HbA1c) ni para el porcentaje de sujetos que consiguen una HbA1c  $\leq 7\%$ .

Glargina fue superior a exenatida en cuanto a la glucemia en ayunas. Sin embargo, en los 3 ensayos se apreció un mayor efecto de exenatida sobre la glucemia posprandial. En el ensayo de Heine, la insulina glargina se asoció con glucemias significativamente más bajas en ayunas y de madrugada, pero la situación era la inversa en las fases posprandiales. Exenatida redujo la amplitud de la variación glucémica asociada a la ingesta. Nauck y Barnett obtuvieron resultados concordantes con este hallazgo.

Las diferencias en la incidencia de hipoglucemias tampoco alcanzó la significación en ninguno de los 3 ensayos. Por el contrario, sí se vieron diferencias en cuanto al peso (mayor pérdida ponderal con exenatida que con ambas insulina). De nuevo, exenatida se asoció con una incidencia de náuseas superior a las insulinas. Las náuseas contribuyen a explicar que la tasa de abandonos en algunos ensayos sea superior con exenatida (Heine, 19,4% frente a sólo 9,7% con glargina).

### **c.-)Otros ensayos**

Un ensayo que acaba de publicarse (octubre 2008) evalúa el uso de exenatida en una indicación todavía no autorizada: como monoterapia en sujetos con diabetes tipo 2 no tratados previamente con otros antidiabéticos. Se incluyeron 232 sujetos con una media de sólo 2 años de evolución de la diabetes, IMC 31 kg/m<sup>2</sup> y HbA1c 7,8% (valores medios). Fueron aleatorizados a exenatida 5 o 10µg/12h o a placebo, y tratados durante 24 semanas en condiciones de doble ciego (Moretto 2008).

A las 24 semanas, ambas dosis de exenatida habían demostrado ser superiores a placebo (con dieta y ejercicio) respecto a la HbA1c (reducción de 0,7 y 0,9% con exenatida y de 0,2% con placebo), el porcentaje de sujetos con HbA1c  $\leq 7\%$  o  $\leq 6,5\%$  (31 y 35% con exenatida, respectivamente, mientras sólo el 19% bajó a 7 con placebo), la glucemia posprandial y la función celular  $\beta$  (HOMA-B). La incidencia de náuseas fue menor que en otros ensayos (3 y 13% con la dosis menor y mayor) y cerca del 5% de sujetos tuvieron algún episodio de hipoglucemia, que nunca fue grave.

Sorprende la elección de un fármaco tan novedoso y de administración parenteral para sujetos con una hiperglucemia tan discreta, sobre todo no habiendo ensayado antes otras opciones. Los autores del ensayo trabajan para la industria y el estudio era multinacional e incluía varios países no occidentales.

Un ensayo piloto (Davis 2007) ha investigado de forma preliminar el uso de exenatida como sustituto de la insulina en sujetos con diabetes tipo 2 que venían recibiendo insulina junto a antidiabéticos orales. Se aleatorizaron 49 pacientes (HbA1c 8,1%; IMC 34 kg/m<sup>2</sup>; 11 años de evolución de la diabetes) a mantener la insulina o cambiarla por exenatida. Tras 16 semanas, el porcentaje de pacientes que se consideraba controlado fue mayor entre los que mantenían la insulina (81 frente a 62%). Hubo más abandonos en el grupo con exenatida y la incidencia de hipoglucemias también fue superior en este grupo (1,72 episodios por paciente y año, frente a 0,87 con insulina).

Por último, un pequeño (n 45) ensayo en fase II ha investigado dos dosis diferentes (800 µg o 2 mg) de una nueva presentación de liberación retardada (exenatida LAR), administrada por vía subcutánea una

vez a la semana durante 15 semanas. Los resultados han sido prometedores y la nueva presentación fue bien tolerada, sin producirse ninguna retirada. Este producto no se encuentra disponible y la naturaleza del estudio excluye sacar conclusiones.

#### d.-) Seguimiento a largo plazo

Tras finalizar los 3 ensayos frente a placebo del grupo AMIGO (Buse, de Fronzo, Kendall), los sujetos participantes fueron invitados a pasar a una cohorte no comparativa en la que todos recibirían exenatida 10µg/12h a largo plazo (conservando la sulfonilurea y/o metformina). Un total de 217 pacientes han superado los 3 años de tratamiento; los datos a ese plazo confirman que el beneficio sobre el peso y la HbA1c se conservan a largo plazo (reducciones de 5,3 kg y 1,0% , respectivamente). El 46% de los sujetos presenta HbA1c ≤ 7%. Asimismo, este estudio ha encontrado un efecto modesto pero significativo sobre los niveles lipídicos (reducción de los niveles de LDL en un 6%, de colesterol total 5%, de triglicéridos 12%, así como un aumento del 24% en las cifras del colesterol HDL, siendo todas ellas estadísticamente significativas respecto a la basal). Sin embargo, al no tratarse de un estudio comparativo, poco se puede afirmar al respecto (Klonoff 2008).

### 4.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Un meta-análisis de 7 ensayos con exenatida (los descritos en los apartados 4.2a y 2b –excepto el de Barnett–, y el de Kim) ofrece los siguientes resultados (Amori 2007):

	exenatida vs placebo	exenatida vs insulina
nº ensayos	5	2
n conjunta	1228	1036
% HbA1c (media, IC 95%)	- 1,01 (- 0,84 a - 1,18)	- 0,06 (- 0,22 a + 0,10)
sujetos HbA1c < 7.0 % (RR)	4,2 (3,2-5,5)	1,1 (0,8-1,5)
glucemia basal	-27 (-20 a -34)	13 (-16 a 41)
peso (kg)	-1,44 (-0,75 a -2,13)	-4,76 (-3,49 a -6,03)
hipoglucemias (totales)	2,3 (1,1 a 4,9)	1,0 (0,5 a 2,3)
náuseas (RR)	2,9 (2,0 a 4,2)	

Estos datos confirman la superioridad de la exenatida frente a placebo para reducir la glucemia, así como su inferioridad respecto a la insulina. Exenatida provoca más hipoglucemias que placebo, pero no que insulina, mientras que su principal problema de tolerancia son las náuseas.

Una revisión sistemática reciente (Madsbad 2008), tras presentar los ensayos disponibles, concluye de forma análoga al meta-análisis ya comentado: exenatida reduce la HbA1c un 1%, la glucemia en ayunas en 1,4 mmol/l y el peso en unos 2-3 kg tras 30 semanas. Su asociación a otros antidiabéticos sería equivalente a añadir una o dos dosis diarias de insulina. La hipoglucemia es poco frecuente y no es un problema relevante, salvo cuando se usa junto a sulfonilureas; un problema más relevante en la práctica son las náuseas, unas 3 veces más frecuentes que con placebo. En la actualidad, se ignora si exenatida puede alterar el curso natural de la enfermedad, por su efecto protector de la célula β. La revisión finaliza con un tono más precavido, recordando que el papel que deban jugar los análogos de incretinas no podrá establecerse hasta que dispongamos de ensayos a largo plazo centrados en la progresión de la diabetes y el pronóstico cardiovascular.

#### 4.4 Evaluación de fuentes secundarias

**Revue Prescrire (julio 2007):** La asociación de exenatida a los antidiabéticos orales tiene un efecto hipoglucemiante similar al de la insulina. Exenatida provoca pérdida de peso, en vez del aumento observado con insulina, diferencia que puede resultar de interés en sujetos con sobrepeso. Sin embargo, la incidencia de náuseas con exenatida es elevada y su seguridad a largo plazo es poco conocida. Recomienda el uso preferente la insulina por existir mucha más experiencia con ella, y reservar el exenatida para aquellos casos en los que el sobrepeso suponga un problema mayor. Juicio: **Eventualmente útil.**

**Australian Prescriber (agosto 2008):** Los agonistas GLP-1 e inhibidores DPP-IV son novedades importantes y prometedoras que ayudarán a más pacientes a cumplir sus objetivos de glucemia. Hacen falta ensayos a largo plazo para determinar la seguridad de su uso crónico, así como su eficacia sobre los objetivos cardiovasculares y su efecto sobre las complicaciones microvasculares.

**MTRAC (UK junio 2007):** No existen datos sobre el efecto de la exenatida sobre la morbilidad cardiovascular. Categoría B (adecuada para ser prescrita de forma restringida en condiciones definidas) / **Q3** (dispone de evidencias sólidas, pero su papel en terapéutica es escaso).

**Regional drug and prescribing centre (UK, agosto 2007):** La exenatida es una alternativa a la insulina o a otras alternativas de tercer nivel en sujetos obesos que no hayan logrado un buen control de su glucemia pese a dosis plenas de antidiabéticos orales. (..) La ventaja clínica es comparable a la de la insulina, pero con pérdida de peso. Sin embargo, no hay datos sobre su seguridad a largo plazo y sus efectos sobre la morbilidad no se han demostrado.

### 5.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

#### 5.1 Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los ensayos, la tasa de abandonos fue del 8% con exenatida, el 3% con placebo y el 1% con insulina. La mitad de los abandonos fueron por náuseas.

En los ensayos frente a placebo, las **náuseas** afectaron a cerca de la mitad de los sujetos tratados con exenatida. En un 13% de los casos se asociaron a vómitos, y en otro 13% a diarrea. Su intensidad desciende con el tiempo, sin necesidad de suspender el tratamiento. La incidencia de náuseas también fue claramente mayor con exenatida (57,1%) que con insulina glargina (8,6%). Un meta-análisis encuentra que las náuseas son unas 3 veces más frecuentes en los grupos tratados con exenatida que en el conjunto de los grupos control (RR 2,9; IC95% 2,0-4,2). La incidencia de diarrea también fue mayor (RR 2,2; IC95% 1,7-2,9).

Otros efectos indeseables frecuentes (5-10%) incluyeron dispepsia, reacciones en el lugar de inyección (habitualmente leves), vértigos, cefaleas y agitación.

En el seguimiento a 3 años (Klonoff 2008), la reacción adversa más frecuente fueron las náuseas leve-moderadas (59% de los sujetos). Un 11% de los candidatos iniciales a este seguimiento abierto abandonaron por intolerancia: 5% de ellos por náuseas y 6% por otras causas. La segunda reacción adversa más frecuente fue la hipoglucemia (40% de los sujetos tuvieron al menos un episodio), pero ésta fue casi siempre leve: sólo hubo 1 caso de hipoglucemia que requiriese ayuda de terceros y menos del 1% abandonó por problemas relacionados con la hipoglucemia.

### **Hipoglucemia**

La incidencia total de hipoglucemias de cualquier gravedad es mayor con exenatida que con placebo (16 frente a 7%; RR 2,3; IC95% 1,1-4,9), pero las tipificadas como graves –que requieren la asistencia de otra persona– son raras (5 casos entre 2,781 sujetos tratados). Las hipoglucemias son más frecuentes cuando la exenatida se asocia con una sulfonilurea; cuando se asocia con metformina, la incidencia de hipoglucemias fue similar a la del grupo placebo. Su incidencia parece mayor en las primeras semanas de tratamiento. Globalmente, la incidencia de hipoglucemias es similar con exenatida y con insulina (RR 1,0; IC95% 0,5-2,3), si bien la frecuencia de hipoglucemias nocturnas fue menor con exenatida que con glargina (Heine 2005).

### **Pancreatitis**

El sistema de tarjeta amarilla de EEUU tiene constancia de al menos 30 casos de pancreatitis en pacientes que recibían exenatida. Seis de ellos fueron graves (pancreatitis hemorrágica o necrotizante) y precisaron hospitalización; de ellos, dos fallecieron (alerta de la FDA de 18 de agosto de 2008).

La pancreatitis se diagnosticó una media de 30 días tras iniciar el tratamiento (aunque el rango fue muy amplio: 4 a 300 días). En 22 casos, los síntomas mejoraron al retirar el fármaco, y en 3 reaparecieron tras reiniciarlo. Sin embargo, en el 90% de los casos existía al menos otro factor que podría explicar el cuadro (hiperlipemia, hipertrigliceridemia, obesidad, alcohol).

No se ha descrito ningún factor de riesgo que permita predecir qué paciente es más proclive a desarrollar este problema. Por ahora, ni siquiera se puede afirmar o descartar que exista una relación de causalidad. La FDA recomienda suspender inmediatamente el tratamiento si se sospecha una pancreatitis y no reiniciarlo en estos pacientes.

### **Anticuerpos anti-exenatida**

La exenatida es un péptido, pudiendo provocar la aparición de anticuerpos frente a la misma, que se han detectado en hasta el 67% de los pacientes incluidos en algún ensayo clínico. En los 3 ensayos AMIGO frente a placebo (Buse, DeFronzo, Kendall), la mayoría de los casos tenían títulos bajos, siendo en tal caso la respuesta (HbA1c) similar a la de los sujetos sin anticuerpos. Sin embargo, un 6% de pacientes presentaron títulos elevados, mostrando una respuesta algo menor en estos casos. En los ensayos con insulinas, por el contrario, no se confirmó una relación entre los títulos de anticuerpos y la respuesta glucémica. En general, los títulos de anticuerpos tienden a descender con el tiempo, y no se

ha comprobado que se relacionen con ninguna reacción adversa, ni por su tipo ni por su frecuencia o intensidad.

Sin embargo, la posibilidad de que los anticuerpos puedan relacionarse con una reducción de la eficacia a plazos más prolongados que los de los ensayos clínicos no puede descartarse con los datos actuales.

## 5.2 Precauciones de empleo en casos especiales

### **No se recomienda su uso en:**

- Hipersensibilidad a exenatida o al excipiente (metacresol).
- En diabetes tipo 1, ni como tratamiento de la cetoacidosis diabética, ni en la diabetes tipo 2 cuando se precisa insulina por fallo de la célula  $\beta$ .
- Insuficiencia renal grave (ClCr<30 ml/min).
- Gastroparesia o enfermedad gastrointestinal grave.
- Antecedentes de pancreatitis.
- No usar por vía endovenosa ni intramuscular.
- No asociar con insulina, meglitinidas (repaglinida, nateglinida) o inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa (acarbose, miglitol).

### **Precauciones:**

- Insuficiencia renal moderada (ClCr<50 ml/min): hay pocos datos.
- Cuadros que puedan provocar deshidratación (diarrea, vómitos...) o fármacos que puedan afectar a la función renal o estado de hidratación (diuréticos, AINEs, IECAs/ARA2...): se han notificado casos de insuficiencia renal aguda o empeoramiento de una insuficiencia renal crónica.
- Hipoglucemia con sulfonilureas: cuando se asocian exenatida y sulfonilureas aumenta la incidencia de hipoglucemia, sobre todo en sujetos con función renal alterada, por lo que debe reducirse la dosis de sulfonilurea en esta circunstancia.
- La EMEA considera que hay demasiados pocos datos sobre su uso junto a 'glitazonas' para recomendar su asociación (pero ésta sí está autorizada en USA).

### **Interacciones:**

El retraso en el vaciado gástrico causado por exenatida puede alterar tanto el grado como la velocidad de absorción de medicamentos tomados por vía oral. Debe tenerse precaución en pacientes que estén en tratamiento con medicamentos por vía oral que requieran absorción gastrointestinal rápida y medicamentos de estrecho margen terapéutico. Si se toman con alimentos, debe intentarse que coincidan con comidas en las que no se usa exenatida. En general, los medicamentos orales deberán tomarse al menos una hora antes o 4 horas después de la administración de exenatida; esto es especialmente relevante en el caso de fármacos cuya acción dependa especialmente de los niveles alcanzados (pej, antibióticos) o que puedan degradarse en el estómago (pej, inhibidores de la bomba de protones).

Se han notificado casos de elevación del INR (a veces con hemorragias) en sujetos tratados con warfarina, por lo que debe monitorizarse dicho índice. Aunque el pico de concentración de los anticonceptivos orales se ve reducido, no se considera que esto afecte a su eficacia.

Exenatida no altera la absorción de metformina ni sulfonilureas, por lo que no es necesario tomar precauciones con estos fármacos.

#### Embarazo y lactancia:

En animales se han observado malformaciones esqueléticas con dosis entre 3 y 12 veces superiores a las usadas en humanos. Hay muy pocos casos de mujeres que hayan quedado embarazadas mientras usaban exenatida; no se vieron casos de teratogenia, pero ante la falta de datos humanos y ante las evidencias animales se recomienda no usar. No se sabe si pasa a la leche materna.

**Sobredosis:** No existe un antídoto, por lo que sólo cabe hacer apoyo inespecífico.

## 6.- ÁREA ECONÓMICA

### 6.1 Coste tratamiento / DDD y coste del tratamiento completo.

	Exenatida 5 µg/12h	Exenatida 10 µg/12h
<b>coste diario (PVP) (€)</b>	3,75	4,45
<b>coste anual (€)</b>	1.368,75	1.624,25

### 6.2 Impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria

Se ofrecen datos comparativos entre la exenatida y otras opciones a considerar como tercer escalón en la diabetes tipo 2 (cuando el tratamiento con dos hipoglucemiantes orales –habitualmente metformina + sulfonilurea– resulte insuficiente). Estas opciones suelen asociarse al tratamiento previo, pero aquí solo se valorará el coste añadido en el tercer escalón:

	rosiglitazona (Avandia®)	pioglitazona (Actos®)	insulina <sup>a/b</sup>			sitagliptina (Januvia®)	EXENATIDA (Byetta®)	
			NPH	glargina (Lantus®)	detemir (Levemir®)		10 (5µg/12h)	20 <sup>c</sup> (10µg/12h)
dosis diaria	8 mg	30 mg	40 UI	40 UI	40 UI	100 mg	10 (5µg/12h)	20 <sup>c</sup> (10µg/12h)
Coste (€/día)	1,99	1,99	1,02 <sup>d</sup>	2,05	2,09	2,00	3,75	4,45
Coste anual	726,35	726,35	372,3	748,25	762,85	730	1.368,75	1.624,25
Δ exenatida 10µg/12h <sup>c</sup>	223,6%	223,6%	436,3%	217,1%	212,9%	222,5%	—	—

<sup>a</sup> los costes para las insulinas se refieren a las presentaciones en plumas precargadas; <sup>b</sup> no se ha considerado el coste de la monitorización de la glucemia; <sup>c</sup> dosis habitual en los ensayos clínicos; <sup>d</sup> 0,71 €/día si se usan cartuchos.

## 7.- ÁREA DE CONCLUSIONES

### 7.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta. Lugar en terapéutica.

La exenatida es una novedad terapéutica interesante en el tratamiento de la diabetes tipo 2, debido a su mecanismo de acción, que va dirigido a lograr un mejor control de la glucemia posprandial, variable que se considera un factor independiente de riesgo cardiovascular.

En la actualidad, la indicación autorizada de la exenatida es en pacientes que no hayan logrado un control adecuado de su glucemia pese a tratamiento con metformina y/o una sulfonilurea, como alternativa a la asociación de una insulina. No está autorizada su asociación con insulinas, 'glitazonas', meglitinidas ni inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa.

**Eficacia:** Asociada con metformina y/o sulfonilureas, la exenatida ha demostrado ser capaz de reducir la HbA1c (en un 1%) y la glucemia en ayunas y posprandial. Su eficacia en estas condiciones es similar a la de la insulina. Un aspecto particularmente interesante es su capacidad para provocar un descenso de peso, que resulta especialmente llamativo cuando se compara con alternativas que se asocian a un incremento ponderal, como insulina y sulfonilureas.

Sin embargo, todos los datos de eficacia disponibles se refieren a variables intermedias, no existiendo pruebas de que altere la incidencia de las complicaciones macro ni microvasculares de la diabetes ni de que modifique la progresión de esta enfermedad.

**Seguridad:** Exenatida suele ser bien tolerada, pero aproximadamente la mitad de los sujetos padecen náuseas de grado variable, a veces asociadas con vómitos o diarrea, que tienden a ser más frecuentes al inicio del tratamiento y a remitir con el tiempo sin necesidad de suspender la medicación. Exenatida puede provocar episodios de hipoglucemia, con una frecuencia similar a la insulina. Este riesgo es mayor cuando se asocia con una sulfonilurea. Sin embargo, casi siempre se trata de episodios leves, que rara vez precisan de la ayuda de una tercera persona.

Se han notificado varios casos de pancreatitis aguda, que puede ser letal, asociados con el uso de exenatida. Si bien la relación de causalidad no está establecida y su incidencia es baja (del orden de 0,27 casos por 1.000 pacientes tratados un año), la experiencia con este fármaco es todavía muy limitada y hay pocos datos sobre su seguridad a largo plazo, todo lo cual aconseja prudencia.

**Adecuación:** Se administra por vía subcutánea, por lo que elegir exenatida en vez de una insulina no libera al paciente de la necesidad de pincharse. Sin embargo, al contrario que la insulina, se usa a dosis fijas y no requiere controles diarios de glucemia, siendo por ello mucho más sencillo adiestrar al paciente en su uso.

**Coste:** El coste de la exenatida es muy elevado, más de cuatro veces el de la insulina NPH y más de el doble de otras alternativas ya consideradas caras (insulina glargina o detemir, 'glitazonas').

## 7.2 Conclusiones.

**Se trata de una novedad interesante, cuya eficacia para controlar la glucemia en ayunas y posprandial y para reducir el peso se ha demostrado de forma sólida.** Sin embargo, la ausencia de datos sobre su eficacia para mejorar resultados en salud, así como sobre su seguridad a largo plazo, junto a las dudas actuales sobre su relación con casos de pancreatitis grave, la inconveniencia de su administración parenteral y su elevado coste, hacen que deba ser considerada actualmente como una alternativa de tercer nivel, reservada a casos en los que EL TRATAMIENTO CON 2 ANTIDIABÉTICOS ORALES NO HAYA RESULTADO SATISFACTORIO Y LA OBESIDAD SEA UN FACTOR LIMITANTE DE LA TERAPIA. En todas las demás circunstancias, parece preferible recurrir a una opción mucho mejor evaluada como es la insulina.

**La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: aporta en situaciones concretas.**

## 8.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica. Byetta®. EMEA. Accesible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/byetta/H-698-Pl-es.pdf>
2. EPAR Byetta®. Scientific discussion. EMEA. Accesible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/byetta/H-698-en6.pdf>
3. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:813–9.
4. Buse JB, Klonoff DC, Nielsen LL, et al. Metabolic effects of two years of exenatida 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;29:139–53.
5. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatida (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092–100.
6. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatida (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083–91.
7. Zinman B, Hoogwerf BJ, Duran GS, et al. The effect of adding exenatida to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:477–85.
8. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al. Exenatida versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:559–69.
9. Barnett AH, Burger J, Johns D, et al. Tolerability and efficacy of exenatida and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clin Ther*. 2007 Nov;29(11):2333-48.
10. Nauck MA, Duran S, Kim D, et al. A comparison of twice-daily exenatida and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007;50:259–67.
11. Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD, et al. Efficacy and tolerability of exenatida monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2008;30:1448-60.
12. Davis SN, Johns D, Maggs D, et al. Exploring the substitution of exenatida for insulin in patients with type 2 diabetes treated with insulin in combination with oral antidiabetes agents. *Diabetes Care* 2007; 30:2767–72.
13. Kim D, MacConell L, Zhuang D, et al. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatida on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1487–93.
14. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. Exenatida 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; 24:275–86.
15. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:194–206.
16. Madsbad S, Krarup T, Deacon CF, Holst J. Glucagon-like peptide receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes: a review of clinical trials. *Curr Op Clin Nutr Metab Care* 2008;11:491-9.
17. FDA. Exenatida (marketed as Byetta) Information. Update del 18 de agosto de 2008. Accesible en: <http://www.fda.gov/Cder/Drug/infopage/exenatida/default.htm>
18. Ahmad SR, Swann J. Exenatida and rare adverse events. *NEJM* 2008;358:1970–1.
19. Prescrire Redaction. Exénatide (Byetta®). Diabète de type 2: pour quelques patients en surpoids. *Rev Prescr* 2007;27 (285):485-9.
20. Midlands Therapeutics review and advisory committee. Exenatida (Byetta®). MTRAC, June 2007.
21. Regional drug and therapeutics centre. Exenatida. New drug evaluation no, 87. NHS August 2007.
22. Reutens AT. Incretin mimetics and enhancers: clinical applications. *Aust Prescr* 2008;31:104-8.