

Informe de Evaluación:

Exenatida en diabetes tipo 2

Byetta®

(plumas precargadas de 5 ó 10 mcg, 60 dosis)

*Exenatida es un nuevo antidiabético que se administra por vía subcutánea dos veces al día. Se usa junto a metformina y/o una sulfonilurea, cuando éstas hayan resultado insuficientes, en pacientes con sobrepeso e $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, como alternativa a asociar insulina. Sus ventajas son que permite controlar mejor la glucemia postprandial, provoca saciedad y **pérdida de peso** y no requiere controles diarios de glucemia.*

La reacción adversa más común son náuseas (>50%), a veces asociadas a vómitos (15%). Se han descrito casos de pancreatitis grave y de deterioro de la función renal. Su perfil de seguridad es incierto, puesto que la experiencia en su uso es todavía limitada.

Podría ser una alternativa a la insulina en situaciones concretas, cuando la obesidad sea una limitación del tratamiento.

Calificación: **aporta en situaciones concretas**

Indicaciones aprobadas

Asociada con metformina y/o una sulfonilurea en diabetes tipo 2, 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 diabéticos tipo 2 con sobrepeso e índice de masa corporal ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). No está autorizada para el tratamiento de la diabetes tipo 1.

Mecanismo acción

Exenatida es un mimético de la incretina GLP-1. Estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa, inhibe la liberación de glucagón y enlentece el vaciado gástrico, provocando saciedad.

Posología

Iniciar con 5 mcg dos veces al día, administradas por vía subcutánea menos de una hora antes de las dos comidas principales del día, debiendo respetarse un intervalo mínimo de 6 horas entre dosis. Si al cabo de un mes la respuesta es insuficiente, se debe incrementar a 10 mcg dos veces al día.

Farmacocinética

Exenatida alcanza su nivel sérico máximo a las 2 horas tras la administración y tiene una vida media de 2,4 horas. No se metaboliza en hígado y tiene eliminación renal.

EFICACIA CLÍNICA

Se ha evaluado la eficacia de asociar exenatida frente a placebo (3 ensayos), insulina glargina o insulina aspart bifásica, en sujetos que no lograban un control adecuado de su glucemia pese a tratamiento con metformina y/o sulfonilurea. En

otro ensayo frente a placebo, los sujetos recibían una glitazona (\pm metformina). Todos los ensayos se realizaron sobre poblaciones obesas (media de IMC > 30 kg/m²).

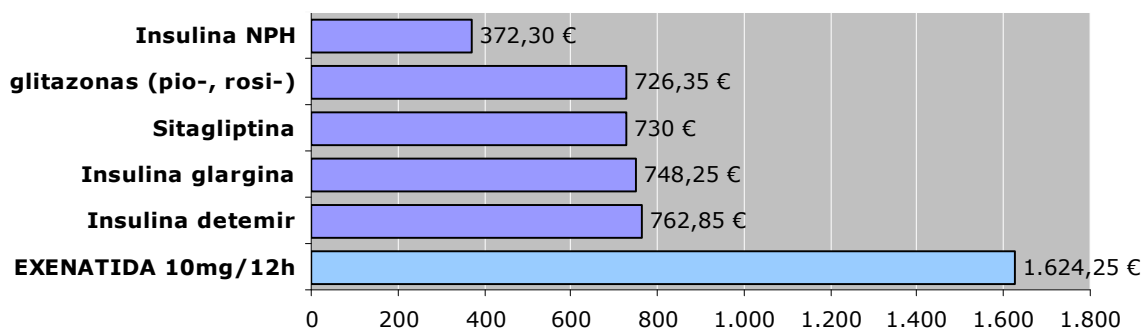
Exenatida ha demostrado ser más eficaz que placebo para reducir la glucemia en ayunas y la HbA1c (reducción media de 1%) y para elevar el porcentaje de sujetos que alcanzan un valor $\leq 7\%$ de HbA1c. **Exenatida no fue inferior a insulina para las 2 últimas variables y controló mejor la glucemia postprandial.** Exenatida provoca descenso de peso, que es más llamativo cuando se compara con el incremento ponderal provocado por la insulina. Un metanálisis confirma estos resultados y encuentra que la diferencia de peso entre los sujetos que reciben exenatida y los tratados con insulina es de $-4,76$ kg (IC95% $- 3,5$ a $- 6$).

SEGURIDAD (Efectos adversos, contraindicaciones, precauciones e interacciones)

Exenatida puede provocar **náuseas** (en más del 50% de los pacientes), vómitos o diarrea. Provoca la misma incidencia global de hipoglucemias que la insulina, pero con menos episodios nocturnos; el riesgo de hipoglucemia es mayor cuando se usa junto a una sulfonilurea. Se han notificado varios casos de **pancreatitis** -con dos muertes- aunque la incidencia es muy baja (0,27 por 1.000 pacientes-año) y la causalidad todavía no está clara.

Exenatida no debe usarse en insuficiencia renal grave (ClCr < 30 mL/min) y se debe tener precaución en caso de que exista riesgo de deshidratación (vómitos, diuréticos, etc), ya que se han notificado casos de deterioro de la función renal y empeoramiento de la nefropatía diabética. Por su condición de péptido, la mayoría de pacientes (67%) desarrollan anticuerpos anti-exenatida, aunque por ahora no se ha confirmado que se asocian a una reducción relevante de su eficacia ni a un aumento de toxicidad.

Coste Comparativo (Importe PVP + IVA por paciente y año)



Fuente: GAIA-IB. Sistema de Información de la Prestación Farmacéutica. Catálogo Corporativo IB-salut, octubre de 2008.

Lugar en terapéutica

Exenatida es una nueva alternativa para el tratamiento de la diabetes tipo 2, cuando la terapia con uno o dos antidiabéticos orales no consiga un control glucémico adecuado. Su eficacia es similar a la de asociar una insulina 'basal' (glargina) o dos dosis diarias de insulina aspart mezclada con NPH, con igual incidencia de hipoglucemias totales, pero menos episodios nocturnos.

Como principales ventajas, exenatida permite controlar mejor la glucemia postprandial, provoca un descenso de peso y no requiere controles diarios de glucemia. Como inconvenientes, el techo de su efecto es más bajo que el de

insulina, no hay datos de eficacia en variables de morbimortalidad y su perfil de seguridad plantea muchas incertidumbres. Tampoco evita la necesidad de pincharse 2 veces al día y su coste es muy elevado (1.624 €/año).

Por todo ello, en sujetos que no respondan adecuadamente a los antidiabéticos orales, **la insulina sigue siendo la alternativa de elección**. Sin embargo, no debe ignorarse la ventaja que puede representar exenatida en aquellos casos concretos en los que la obesidad pueda ser un problema limitante para la insulinización.

Autor: Francisco Campoamor Landín (farmacólogo clínico, Hospital Universitario Son Dureta)

Revisores: Mar Crespí Monjo (farmacéutica del Hospital Universitario Son Dureta),
María Adrover Rigo (farmacéutica de la Residencia Sociosanitaria La Bonanova)

Comisión de Evaluación de Medicamentos del ib-salut

Bibliografía

1. Ficha técnica de Byetta®. EMEA. Accesible en:
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/byetta/H-698-PI-es.pdf>
2. Amori RE, et al. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA 2007;298:194-206.
3. Madsbad S, et al. 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.
4. Prescrire Redaction. Exénatide (Byetta®). Diabète de type 2: pour quelques patients en surpoids. Rev Prescr 2007;27:485-9.
5. Reutens AT. Incretin mimetics and enhancers: clinical applications. Aust Prescr 2008;31:104-8.