



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE
EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

EXENATIDA DE ADMINISTRACIÓN SEMANAL

Nombre comercial y presentaciones	BYDUREON® (Bristol Myers Squibb/AstraZeneca Eeig) 2,0 mg, 4 viales polvo, 4 jeringas disol. 1,5 ml (143,19€)
Condiciones especiales de conservación	Conservar entre 2 y 8°C
Condiciones de dispensación	Receta médica. Requiere Visado de Inspección
Procedimiento de autorización	Centralizado
Fecha de comercialización	Mayo 2013
Fecha de evaluación	Noviembre 2013
Código ATC y grupo terapéutico	A10BX (Otros fármacos hipoglucemiantes, excluyendo insulinas)

INDICACIONES¹

Tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en combinación con: metformina, sulfonilurea, tiazolidindiona, metformina y sulfonilurea o metformina y tiazolidindiona, en adultos que no hayan alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos antidiabéticos orales.

Medicamento sujeto a condiciones restringidas de prescripción y que requiere visado previo de la Inspección para su financiación por el Sistema Nacional de Salud: restringido a pacientes adultos con sobrepeso cuyo índice de masa corporal sea igual o mayor a 30 kg/m² que no hayan alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos antidiabéticos orales.

CONTRAINDICACIONES¹

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Exenatida pertenece al grupo de los incretín miméticos. Es un agonista de los receptores del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) hormona incretina de origen intestinal secretada en respuesta a la ingesta y dependiendo de la glucemia. La secuencia de aminoácidos de exenatida se solapa parcialmente con la del GLP-1 humano.

Exenatida produce un incremento en la secreción de insulina de las células β -pancreáticas y disminuye la secreción de glucagón de forma glucosa dependiente. De forma adicional, también enlentece el vaciado gástrico lo que reduce la velocidad a la que la glucosa derivada de las comidas aparece en la circulación y reduce la ingesta de alimentos debido a una disminución del apetito y un aumento de la saciedad.

FARMACOCINÉTICA¹

Se elimina principalmente por filtración glomerular y consiguiente degradación proteolítica. Estas características farmacocinéticas de exenatida son independientes de la dosis. Aproximadamente 10 semanas después de la suspensión del tratamiento con exenatida semanal, las concentraciones plasmáticas medias disminuyeron por debajo de las concentraciones mínimas detectables.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada es de 2 mg de exenatida una vez a la semana, administrada por vía subcutánea. No se recomienda la inyección intravenosa o intramuscular.

Requiere reconstitución previa a su administración. Cada dosis debe ser administrada en el abdomen, en el muslo o en la parte dorsal del brazo, inmediatamente después de la suspensión del polvo en el disolvente. Se recomienda una formación apropiada para quienes administren el producto. El paciente debe seguir cuidadosamente las instrucciones para el usuario incluidas en el envase.

Debe administrarse en el mismo día cada semana. En caso de ser necesario, se puede cambiar el día de la administración semanal siempre que la siguiente dosis se administre al menos un día después (24 h). Se puede administrar a cualquier hora del día, con o sin comidas.

Si se olvida una dosis, ésta se debe administrar tan pronto como sea posible. A partir de entonces, los pacientes pueden reanudar su pauta semanal de dosificación. No se deben administrar dos inyecciones el mismo día.

Los pacientes que cambien de exenatida dos veces al día a exenatida semanal pueden experimentar aumentos transitorios de la glucemia, que generalmente mejoran durante las 2 primeras semanas después de haber iniciado el tratamiento.

Cuando se añade exenatida semanal a un tratamiento ya existente con metformina y/o tiazolidindiona, se puede continuar con la misma dosis de metformina y/o tiazolidindiona; sin embargo, cuando se añade a un tratamiento con una sulfonilurea, se debe considerar una reducción de la dosis de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Si una vez suspendido el tratamiento con exenatida semanal se inicia un tratamiento antidiabético diferente, se debe tener en cuenta la liberación prolongada de la formulación.

EFICACIA CLÍNICA²⁻¹⁴

La eficacia y seguridad de exenatida semanal se han investigado en el **programa DURATION** que consta de seis estudios en fase III²⁻⁷ frente a varios comparadores activos y realizados en pacientes con DM2, con una edad igual o superior a 16 años, un índice de masa corporal de 25-45 kg/m² (<45 kg/m² en DURATION-6), hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) entre 7,1 y 11,0% y peso estable.

La variable principal de eficacia analizada en los estudios consistió en el cambio de los niveles plasmáticos de HbA_{1c} con respecto a los valores basales. En todos los estudios (excepto en DURATION-2 y DURATION-3) se realiza un primer análisis de no inferioridad de exenatida semanal frente a los comparadores activos; si ésta se demuestra, se valora la superioridad frente a los mismos, realizando el análisis de los resultados por intención de tratar⁸. Las variables secundarias incluyeron, entre otras, la pérdida de peso.

Dos de estos estudios, el **DURATION-1**² (n=303) y el **DURATION-5**³ (n=254) son ensayos clínicos aleatorizados, con diseño abierto, de 30 y 24 semanas respectivamente, que compararon la eficacia de exenatida semanal (2 mg) frente a exenatida diaria (empezando con 5 µg dos veces al día durante 4 semanas y continuando con 10 µg dos veces al día hasta el final del ensayo) como terapia adicional en pacientes que con dieta y ejercicio o tratamiento farmacológico con metformina,

sulfonilurea, tiazolidindiona o combinación de estos fármacos, no conseguían un adecuado control glucémico durante los 2 meses anteriores al comienzo del estudio.

En los dos ensayos la reducción en la HbA_{1c} fue superior en el grupo tratado con exenatida semanal. En el estudio DURATION-1, a las 30 semanas de tratamiento, el cambio de HbA_{1c} respecto al nivel basal fue de -1,90% en el grupo tratado con exenatida semanal, y de -1,50% en el grupo tratado con exenatida diaria (diferencia entre grupos: -0,33% [IC95% -0,54 a -0,12], p=0,0023). En DURATION-5, a las 24 semanas, el cambio de HbA_{1c} respecto al basal fue de -1,60% para exenatida semanal y de -0,90% para exenatida diaria (diferencia entre grupos: -0,70% [IC95% -0,90 a -0,40], p<0,0001).

Ambos regímenes de tratamiento con exenatida consiguieron una pérdida de peso respecto al valor basal, sin diferencias entre ellos (DURATION-1: -3,7 kg con exenatida semanal y -3,6 kg con exenatida diaria, p=0,8916; DURATION-5: -2,3 kg vs -1,4 kg respectivamente, p=0,0514).

En el ensayo DURATION-1, el porcentaje total de abandonos (por cualquier motivo) fue del 13,0% con exenatida semanal y del 12,0% con exenatida diaria; en el ensayo DURATION-5 fue del 15,5% y 23,0%, respectivamente.

Estos dos ensayos presentan algunas limitaciones como el hecho de que una proporción importante de los pacientes incluidos (14,9-18,7%)⁸ estaban siendo tratados exclusivamente con ejercicio y dieta, por lo que la adición de exenatida en estos pacientes no se adecua a las indicaciones establecidas para el fármaco⁹.

En el estudio **DURATION-2**⁴, único con diseño doble ciego, se comparó el tratamiento con exenatida semanal 2 mg frente a sitagliptina 100 mg o pioglitazona 45 mg administradas una vez al día durante 26 semanas en 514 pacientes no controlados adecuadamente con metformina durante al menos dos meses. En este ensayo se realizó únicamente un análisis de superioridad.

Se observó una reducción mayor en la HbA_{1c} con exenatida semanal (-1,55%) que con sitagliptina 100 mg (-0,92%) y pioglitazona 45 mg (-1,23%). La

diferencia entre los tratamientos fue de -0,60% (IC95% -0,90 a -0,40) para exenatida semanal frente a sitagliptina y -0,30% (IC95% -0,60 a -0,10) para exenatida semanal frente a pioglitazona.

Exenatida semanal y sitagliptina se asociaron con una pérdida de peso (-2,3 kg y -0,8 kg, respectivamente) mientras que pioglitazona produjo un aumento de peso de 2,8 kg (p<0,0001).

El porcentaje total de abandonos (por cualquier motivo) en este ensayo fue menor en el grupo de sitagliptina (13%) que en el de exenatida semanal y pioglitazona (21% en ambos casos).

El **DURATION-3**⁵ es un ensayo abierto de 26 semanas en el que a 467 pacientes con DM2 con un control glucémico inadecuado después de tres meses de tratamiento con metformina a dosis máximas o con metformina y sulfonilurea se les añadió exenatida semanal 2 mg o insulina glargina una vez al día. La dosis de insulina glargina se ajustó en función de la glucemia de cada paciente. El análisis fue de superioridad.

Exenatida semanal consiguió una reducción en los niveles de HbA_{1c} respecto al basal de -1,47% frente a -1,31% con insulina glargina (diferencia: -0,16% [IC95% -0,29 a -0,03]).

En relación con el peso, se produjo una disminución en el grupo tratado con exenatida semanal (-2,6 kg) y un aumento en el grupo tratado con insulina glargina (1,4 kg, p<0,001).

Exenatida semanal también se comparó con liraglutida a dosis de 1,8 mg/día en el ensayo abierto **DURATION-6**⁶ (n=912). El ensayo de 26 semanas incluyó pacientes con DM2 que no conseguían un adecuado control glucémico con dieta y ejercicio además de tratamiento farmacológico con metformina, sulfonilurea, metformina con sulfonilurea o metformina con pioglitazona.

La diferencia entre los dos grupos en la reducción de HbA_{1c} no cumplió el criterio de no inferioridad: exenatida semanal obtuvo una reducción de -1,28% y liraglutida de -1,48% (diferencia: 0,21% [IC95% 0,08 a 0,33], siendo el criterio de no inferioridad que el límite superior del IC95% de esta diferencia fuera inferior a 0,25%).

La dosis de liraglutida utilizada en el ensayo es la máxima autorizada según la ficha técnica¹⁰ y el NICE no recomienda utilizar esta dosis de liraglutida en terapia doble o triple¹¹, lo que puede limitar la aplicabilidad de los resultados; sin embargo, no existen ensayos de comparación directa entre exenatida semanal y liraglutida 1,2 mg, que sería la dosis diaria más recomendada.

El programa DURATION incluyó otro ensayo en el que se comparó exenatida semanal frente a metformina, pioglitazona y sitagliptina utilizados en monoterapia en 820 pacientes no controlados con dieta y ejercicio sin tratamiento antidiabético previo (**DURATION-4**⁷) durante 26 semanas. Este ensayo no se incluye en la evaluación al referirse a una indicación no aprobada para exenatida semanal.

Todos los ensayos DURATION, excepto el DURATION-2 que compara exenatida semanal con sitagliptina y pioglitazona, tuvieron un diseño abierto por lo que sus resultados podrían estar sesgados. Asimismo, en el ensayo de no inferioridad, el análisis de los datos se hizo por intención de tratar cuando lo correcto hubiera sido hacerlo por protocolo.

Ninguno de ellos incluye criterios de morbimortalidad como variable de medida de la eficacia, siendo la variable principal la reducción de los niveles plasmáticos de HbA_{1c} (variable subrogada) desde el inicio del tratamiento, lo que no permite conocer los efectos de exenatida semanal sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular, si bien hay un estudio en marcha para determinar su impacto sobre los episodios cardiovasculares con resultados previstos para 2016⁹.

Tres de los ensayos DURATION cuentan con fases de extensión abiertas. En los ensayos DURATION-1 y DURATION-2, todos los pacientes que pasaron a esta fase cambiaron su tratamiento a exenatida semanal y continuaron hasta 3 años en el primer estudio¹² y hasta 52 semanas el segundo¹³, manteniéndose los resultados iniciales. En el ensayo DURATION-3, los pacientes que continuaron mantuvieron su tratamiento original hasta alcanzar 84 semanas, obteniéndose un incremento en los

niveles de HbA_{1c} en ambos grupos (0,40% con exenatida semanal y 0,30% con insulina glargina) entre la semana 26 y 84¹⁴.

SEGURIDAD

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes de la formulación semanal de exenatida (≥5% de los tratados) fueron principalmente gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento). Además, se dieron reacciones en el lugar de la inyección (prurito, nódulos y eritema), hipoglucemia (con más frecuencia en combinación con una sulfonilurea) y dolor de cabeza. La mayoría de las reacciones adversas asociadas con exenatida semanal fueron de intensidad leve a moderada¹.

Comparando ambas formulaciones de exenatida, la frecuencia de los efectos adversos gastrointestinales en su conjunto con exenatida semanal fue del 41% y de un 52% con exenatida diaria^{2,3,8}. En relación a las náuseas, el 20% de los pacientes con exenatida semanal notificaron al menos un episodio en comparación con el 34% de los pacientes con exenatida diaria. La frecuencia de diarrea fue similar en ambos grupos de tratamiento (13%) y los vómitos fueron menos frecuentes con exenatida semanal que con exenatida diaria (8% vs 19%)^{2,3,8}.

En el ensayo que compara exenatida semanal con liraglutida a dosis de 1,8 mg diarios, los efectos adversos más frecuentes en ambos grupos fueron gastrointestinales, con una mayor incidencia de náuseas, vómitos y diarrea en los pacientes tratados con liraglutida⁶.

En el transcurso de los diferentes ensayos clínicos evaluados²⁻⁵, la incidencia de abandonos como consecuencia de la aparición de efectos adversos fue del 5,0-6,9% en los pacientes tratados con exenatida semanal, del 4,8-5,0% en los tratados con exenatida diaria e inferior con el resto de los comparadores (3,0% y 3,6% con sitagliptina y pioglitazona, respectivamente, y 1,0% con insulina glargina) siendo la aparición de náuseas y vómitos

los efectos adversos que más abandonos ocasionaron. Tal como se indica en el EPAR⁸ se puede concluir que la diferencia a favor de exenatida semanal estaría sobrevalorada debido a la diferente tasa de abandonos (doble para exenatida semanal que para sitagliptina y pioglitazona y muy superior respecto a insulina glargina); sin embargo, el grado de sobrevaloración no cuestiona el dato global de eficacia.

Las reacciones en el lugar de inyección se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con exenatida semanal que en los pacientes tratados con los comparadores (16% vs 2-7%). Estas reacciones fueron leves y normalmente no provocaron el abandono de los estudios^{1,8}. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos antiexenatida, hecho observado con más frecuencia en el grupo tratado con exenatida semanal (49-64% vs 36,3% con exenatida diaria), tendieron a padecer más reacciones en el lugar de la inyección (enrojecimiento y picor)^{1,8}.

La mayoría de los episodios de hipoglucemia fueron de intensidad leve a moderada y se presentaron fundamentalmente en los pacientes tratados conjuntamente con exenatida y sulfonilurea⁸.

Tanto en el ensayo DURATION-5 como en el DURATION-6 se registró un caso de pancreatitis con exenatida semanal, considerado grave, asociado al fármaco y que obligó al paciente a abandonar el ensayo^{3,6}. Los datos post-comercialización recogen la asociación entre el uso a los análogos de GLP-1 y el riesgo de pancreatitis aguda. La ficha técnica contiene información al respecto. La EMA y la FDA han concluido recientemente que no puede confirmarse la relación de un aumento de riesgo de cáncer de páncreas asociado a los inhibidores de la DPP-4 y los análogos del péptido GLP-1 (exenatida y liraglutida)^{15,16}.

Se ha observado la aparición de casos de hiperplasia y de neoplasia de células C del tiroides en ratas durante el tratamiento con exenatida semanal, aunque no se ha detectado ningún caso de cáncer tiroideo en humanos. El laboratorio titular va a poner

en marcha un estudio epidemiológico con bases de datos europeas para identificar posibles casos de cáncer tiroideo en pacientes con DM2 que inicien el tratamiento con exenatida semanal⁸.

Existe un plan de riesgos establecido con el objetivo de realizar un seguimiento del medicamento y ampliar la investigación sobre su seguridad a largo plazo en relación al riesgo cardiovascular, pancreatitis, cáncer tiroideo y fallo renal, entre otros, asociados al tratamiento con exenatida⁸.

Los efectos adversos graves potenciales a largo plazo (pancreatitis, reacciones adversas gastrointestinales graves) de la formulación de exenatida de administración semanal pueden resultar difíciles de manejar teniendo en cuenta su perfil farmacocinético, fundamentalmente en lo referente al mayor periodo de lavado de exenatida semanal (10 semanas)^{1,8}. Esto podría ser especialmente importante en pacientes con riesgo elevado de sufrir un incremento en la exposición de exenatida como ancianos y pacientes con alteración renal⁸.

Precauciones especiales de uso¹

- No debe ser utilizado en **DM1** ni en el tratamiento de la **cetoacidosis diabética**.
- No se recomienda su utilización en pacientes con **enfermedad gastrointestinal grave o insuficiencia renal moderada, grave o terminal**.
- Se han notificado, de forma espontánea, casos raros de **pancreatitis aguda e insuficiencia renal aguda**. Se debe informar a los pacientes del síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal intenso y persistente. Si hay sospecha de pancreatitis, se debe suspender el tratamiento con exenatida semanal.
- La experiencia en pacientes con **índice de masa corporal (IMC) ≤25** es limitada.
- Cuando se utiliza exenatida en combinación con una sulfonilurea, aumenta la incidencia de **hipoglucemia** respecto a la sulfonilurea en

monoterapia, sobre todo en los pacientes con insuficiencia renal. Por ello, para reducir el riesgo de hipoglucemia asociada se debe considerar la reducción de la dosis de sulfonilurea.

- Se han notificado casos de **pérdida de peso rápida** en pacientes tratados con exenatida (>1,5 kg/semana) que puede tener consecuencias perjudiciales.
- El **efecto de exenatida semanal puede continuar tras la suspensión del tratamiento** ya que los niveles plasmáticos disminuyen en un periodo de 10 semanas, por lo que la elección de otros medicamentos y la dosis debe hacerse teniendo esto en cuenta.

Uso en situaciones especiales¹

- **Pacientes de edad avanzada.** No es necesario ajuste de dosis. Hay que tener en cuenta la función renal en este grupo poblacional ya que suele empeorar. La experiencia clínica en pacientes mayores de 75 años es muy limitada.
 - **Pacientes con insuficiencia renal.** No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina entre 50-80 ml/min). No está recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min) o insuficiencia renal terminal o grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
 - **Pacientes con insuficiencia hepática.** No es necesario ajuste de dosis.
 - **Población pediátrica.** No hay datos disponibles en niños y adolescentes menores de 18 años.
 - **Mujeres en edad fértil.** Debido al largo periodo de eliminación de exenatida semanal, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento. Se debe suspender el tratamiento al menos 3 meses antes de un embarazo planeado.
- **Embarazo.** No se debe utilizar. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Categoría C de la FDA.
 - **Lactancia.** No se debe utilizar. Se desconoce si se excreta en la leche materna.

Interacciones¹

- No se recomienda el uso concomitante de exenatida con insulina, meglitinidas (repaglinida y nateglinida), inhibidores de la α -glucosidasa, inhibidores de la DPP-4 u otros agonistas del receptor GLP-1 porque no ha sido estudiado.
- No se recomienda el uso concomitante de ambas formulaciones de exenatida.
- No es necesario un ajuste de la dosis de medicamentos sensibles a un retraso del vaciado gástrico ya que no se espera que cause reducciones clínicamente significativas en el grado y la velocidad de absorción de medicamentos concomitantes administrados por vía oral.
- Puede ser necesario ajuste de dosis de sulfonilurea, debido al incremento del riesgo de hipoglucemia asociado con la terapia con sulfonilureas.
- Se debe vigilar el INR al inicio del tratamiento con exenatida semanal en pacientes en tratamiento con warfarina o acenocumarol. Se han notificado casos de aumento del INR.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas¹

Cuando se utiliza exenatida semanal en combinación con una sulfonilurea, se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar una posible hipoglucemia mientras conduzcan o utilicen maquinaria.

ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármacos comparadores: exenatida formulación de administración dos veces al día, gliptinas pioglitazona, insulina NPH, insulina glargina y liraglutida.

Eficacia. Los ensayos comparativos han mostrado una reducción de los niveles de HbA_{1c} superior con exenatida semanal que con exenatida diaria, pioglitazona, sitagliptina e insulina glargina. Las diferencias oscilaron entre -0,16% y -0,70% en los ensayos abiertos y entre -0,30% y -0,60% en el ensayo doble ciego. En comparación con liraglutida (a dosis máxima de 1,8 mg), los resultados fueron favorables para liraglutida, no alcanzando el criterio de no inferioridad.

La reducción en el peso fue similar con exenatida semanal, exenatida diaria o liraglutida y superior con exenatida semanal en comparación con pioglitazona, sitagliptina e insulina glargina.

La mayoría de los ensayos tuvieron un diseño abierto por lo que sus resultados podrían estar sesgados. En los ensayos frente a exenatida diaria se incluyeron pacientes tratados exclusivamente con ejercicio y dieta para los que no estaría indicado el tratamiento con exenatida semanal. No se incluyen criterios de morbimortalidad como variable de medida de la eficacia.

No se ha comparado con insulina NPH, ni en terapia doble frente a la combinación metformina y sulfonilurea.

Conclusión. **SIMILAR.**

Seguridad. Exenatida semanal presenta mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales que pioglitazona, sitagliptina e insulina glargina y similar a liraglutida.

En comparación con exenatida diaria, la formulación semanal presenta menor incidencia de náuseas y vómitos, similar en diarrea, pero mayor incidencia de reacciones en el lugar de inyección (prurito, nódulos) y desarrollo de anticuerpos antiexenatida.

El manejo de las potenciales reacciones adversas graves (pancreatitis, reacciones gastrointestinales graves) puede resultar difícil ya que por sus características farmacocinéticas, tras la suspensión del fármaco, los niveles plasmáticos de exenatida permanecen durante 10 semanas.

Ver Tabla 1. Valoración de la seguridad comparada.

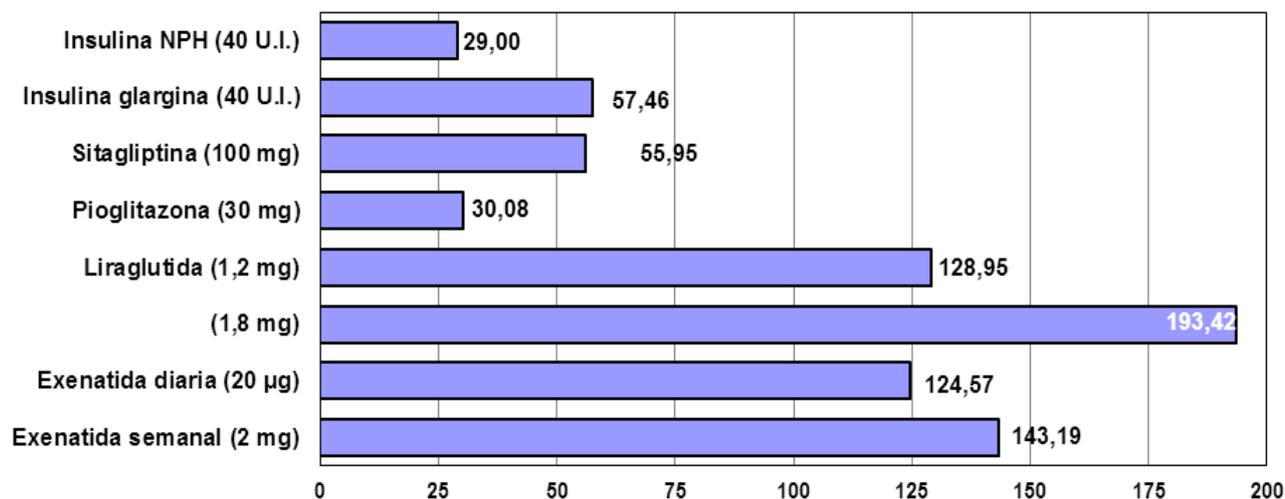
Conclusión. **NO CONCLUYENTE.**

Pauta. SUPERIOR FRENTE A EXENATIDA DIARIA. Exenatida semanal es una inyección subcutánea una vez la semana, frente a dos veces al día, aunque requiere reconstitución frente a la jeringa precargada de la presentación diaria.

SUPERIOR FRENTE A INSULINA GLARGINA. Exenatida semanal es una pauta fija y semanal.
INFERIOR FRENTE A LAS FORMULACIONES ORALES.

Coste. MÁS CARO (excepto para liraglutida a dosis de 1,8 mg).

COSTE (€/28 DÍAS)



Bot Plus 2.0, mayo 2014

LUGAR EN TERAPÉUTICA

De acuerdo a las guías de práctica clínica^{18,19}, los análogos de GLP-1 (exenatida y liraglutida) serían adecuados en terapia triple en pacientes con un $IMC \geq 30$ - 35 kg/m^2 y con problemas médicos asociados a su sobrepeso; o en pacientes con $IMC < 35$ kg/m^2 en los que el uso de insulina resulta problemático o la pérdida de peso mejoraría otros problemas de salud o factores de riesgo asociados^{9,18}. Sólo debería continuarse el tratamiento si se ha conseguido una reducción de la HbA_{1c} de al menos 1% y una pérdida de peso de al menos un 3% respecto al inicial a los seis meses de tratamiento⁹.

Por otro lado, se recomiendan como opciones para la terapia doble con metformina o sulfonilurea, cuando existe intolerancia o contraindicación a metformina o sulfonilurea y también a pioglitazona y gliptinas^{9,18,19}.

Exenatida está comercializada como una jeringa precargada para administración subcutánea con una pauta de 10 mcg dos veces al día y recientemente se ha autorizado una nueva formulación de 2 mg de exenatida de administración también subcutánea (vial) pero con pauta semanal.

Según los datos de los ensayos clínicos disponibles en los que se compara la exenatida semanal con exenatida diaria, sitagliptina, pioglitazona, insulina glargina y liraglutida, se ha demostrado la eficacia de exenatida semanal en la reducción adicional de la HbA_{1c} cuando se añade al tratamiento de los pacientes con DM2 con sobrepeso que no consiguen un adecuado control glucémico con diferentes combinaciones de fármacos antidiabéticos orales. La reducción de los valores de HbA_{1c} fue superior con exenatida semanal que con el resto de los comparadores (excepto para liraglutida) con diferencias que oscilaron entre -0,16% y -0,70%.

Los pacientes tratados con exenatida semanal experimentaron una reducción de peso comparable a la producida con exenatida diaria y liraglutida, pero superior a los otros antidiabéticos, alguno de los cuales produjeron aumento de peso.

Los ensayos realizados con exenatida semanal presentan algunas limitaciones que podrían afectar a la validez de los resultados como son su diseño abierto en la mayoría, la inclusión de pacientes tratados exclusivamente con dieta y ejercicio, lo que no corresponde a las indicaciones aprobadas para exenatida semanal, la alta tasa de abandonos en

algunos, o su corta duración. Además, no se utilizan criterios de morbimortalidad como criterio de eficacia.

En cuanto al perfil de seguridad a corto plazo, exenatida semanal presenta una elevada frecuencia de efectos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento). La tasa de abandonos por efectos adversos en los pacientes tratados con exenatida semanal fue similar a la de exenatida diaria y liraglutida y superior a la observada con el resto de comparadores (sitagliptina, pioglitazona e insulina glargina), principalmente relacionados con alteraciones gastrointestinales. Respecto a exenatida diaria, la frecuencia de náuseas y vómitos es menor, pero produce un aumento en la aparición de reacciones en el lugar de inyección. A largo plazo, existen dudas acerca del riesgo de efectos adversos tiroideos, pancreatitis, inmunogenicidad y efectos adversos cardiovasculares.

Estos efectos adversos graves potenciales a largo plazo de la formulación de exenatida de administración semanal resultan difíciles de manejar teniendo en cuenta que este medicamento podría usarse durante un periodo prolongado, y su perfil farmacocinético ya que una vez suspendida la administración del fármaco el efecto de exenatida continúa, disminuyendo los niveles plasmáticos tras un periodo de 10 semanas. Esto podría ser especialmente importante en pacientes con riesgo elevado de sufrir un incremento en la exposición de exenatida como ancianos y pacientes con alteración renal⁸.

En relación a la nueva pauta de administración, respecto a exenatida diaria que requiere la inyección subcutánea dos veces al día mediante una jeringa precargada, la nueva formulación con pauta de administración semanal ofrece la ventaja al paciente de la disminución en el número de inyecciones necesarias para el tratamiento, lo que podría mejorar la adherencia aunque no se han realizado estudios específicos que permitan valorarla⁹. No obstante, es necesario la reconstitución del vial de exenatida semanal y se requiere formación para la autoadministración del fármaco por su mayor

complejidad respecto a la jeringa precargada. Su coste es algo superior.

Por ello, se puede decir que la evidencia disponible de la nueva formulación semanal no parece modificar el lugar de exenatida en la terapéutica de la DM2. La comercialización de este nuevo fármaco pone a disposición de los pacientes una nueva presentación parenteral de liberación retardada de un fármaco antidiabético ya disponible.

CONCLUSIONES

Exenatida, antidiabético de administración subcutánea dos veces al día perteneciente al grupo de los análogos GLP-1, se ha comercializado en una nueva formulación de pauta semanal también subcutánea.

Se ha autorizado para el tratamiento de la DM2 en combinación con metformina, sulfonilurea, pioglitazona, metformina y sulfonilurea o metformina y pioglitazona en adultos que no alcanzan un control glucémico adecuado con estos fármacos.

Comparado con varios fármacos en ensayos clínicos en su mayoría de diseño abierto, la reducción obtenida de los valores de HbA_{1c} fue superior con exenatida semanal que con el resto de los comparadores (excepto para liraglutida) con diferencias que oscilaron entre -0,16% y -0,70%.

Consigue una reducción de peso corporal similar a exenatida diaria y liraglutida y superior al resto de sus comparadores.

Presenta una frecuencia alta de efectos adversos gastrointestinales. Se observa una menor incidencia de náuseas y vómitos, pero mayor aparición de reacciones en el lugar de inyección y desarrollo de anticuerpos antiexenatida que con exenatida diaria. El manejo de los efectos adversos puede ser difícil debido a su perfil farmacocinético, ya que requiere un periodo de lavado de 10 semanas.

La nueva pauta de administración supone pasar de dos inyecciones diarias del fármaco a una inyección

semanal, pudiendo aportar ventajas para el paciente, si bien requiere reconstitución y formación para la

autoadministración del fármaco por su mayor complejidad respecto a la jeringa precargada.

FRASE RESUMEN: “Exenatida semanal no modifica el papel de exenatida diaria en la terapéutica de la DM2 pero ofrece ventajas posológicas”.

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO”



La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

BIBLIOGRAFIA

- Ficha técnica Bydureon® (exenatida). Laboratorio Eli Lilly Nederland Bv. Disponible en URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTécnicas.do?metodo=buscar>
- Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, 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 Oct 4;372(9645):1240-50.
- Blevins T, Pullman J, Malloy J, Yan P, Taylor K, Schulteis C, 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 May;96(5):1301-10.
- Bergenstal R., Wysham C., MacConell L., et al. DURATION-2 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.
- Diamant M., Van Gaal L., Stranks S., 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.
- Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu W, Shenouda SK, Heilmann CR 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.
- Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, et al. Efficacy and Safety of Exenatide Once Weekly Versus Metformin, Pioglitazone, and Sitagliptin Used as Monotherapy in Drug-Naive Patients With Type 2 Diabetes (DURATION-4). Diabetes Care. 2011; 35:252-8.
- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR): Bydureon (Exenatide). Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002020/human_med_001457.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- National Institute of Health and Clinical Excellence. Technology appraisal guidance 248. Exenatide prolonged-release suspension for injection in combination with oral antidiabetic therapy for the treatment of type 2 diabetes. Issue date: February 2012.
- Ficha Técnica de Victoza®. Lab. Novo Nordisk.A/S. Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/victoza/H-1026-PI-es.pdf> [consultado 4-11-2013].
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus - Final appraisal determination. September 2010. Disponible en URL: www.nice.org.uk [consultado noviembre 2013].
- Macconell, Pencek R, Li Y, et al. Exenatide once weekly: sustained improvement in glycemic control and cardiometabolic measures through 3 years. Diabetes Metab Syndr Obes. 2013; 6: 31-41.
- Wysham C, Bergenstal R, Malloy J, et al. DURATION-2: efficacy and safety of switching from maximum daily sitagliptin or pioglitazone to once-weekly exenatide. Diabet Med. 2011; 28(6):705-14.
- Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al. Safety and Efficacy of Once-Weekly Exenatide Compared With Insulin Glargine Titrated to Target in Patients With Type 2 Diabetes Over 84 Weeks. Diabetes Care. 2012;35(4):683-9.
- FDA Drug Safety Communication: FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes. 3-14-2013 [consultado marzo 2013].
- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Press release. Investigation into GLP-1 based diabetes therapies concluded. July 2013. EMA /463027/2013. Disponible: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146619.pdf [consultado noviembre 2013].
- Ficha técnica Byetta®(exenatida). Laboratorio Eli Lilly Nederland Bv. Disponible en URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTécnicas.do?metodo=buscar>.
- National Institute of Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. May 2009. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG87/Guidance/pdf/English> [consultado octubre 2013].

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes: guideline nº 116. March 2010. Disponible en:
<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html>
[consultado octubre 2013].

OTRA BIBLIOGRAFIA DE INTERÉS

- Exenatide 2 mg powder and solvent for prolonged-release suspension for injection (Bydureon®). Scottish Medicines Consortium. SMC No. 748/11.
<http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/exena>

[tide Bydureon FINAL December 2011 for website.pdf](#).

- Exenatide(once-weekly) (Bydureon®) for the treatment of type 2 diabetes. MTRAC. September 2011.
<http://www.keele.ac.uk/media/keeleuniversity/fachealth/fachealthsop/mtrac/documents/summary/Exenatide%20weekly%20SUM.pdf>
- Extended-release exenatide (Bydureon) for type 2 diabetes. Med Lett Drugs Ther. 2012. Mar 19;54(1386):21-3.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra. 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.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Armendariz Cuñado. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; HUA - Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Barakaldo-Sestao ESI. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Gipuzkoa. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; OSI Goierri-Alto Urola. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria; OSI Goierri - Alto Urola. Osakidetza.
- Isabel Porrás Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de la Dirección de Farmacia. Departamento de Salud.
- María Torrecilla Sesma. Profesora de Farmacología; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco UPV/EHU.

Tabla 1. Valoración de la seguridad comparada.

		NUEVO FÁRMACO Exenatida semanal	COMPARADOR/ES Exenatida dos veces al día
VALORACIÓN GLOBAL DE RAM	Náuseas	14,0-26,4%	35,0%
	Vómitos	4,7-10,8%	8,9-18,6%
	Reacciones en el lugar de inyección (global)	13%	10%
	Picor-eritema en el lugar de inyección	6,0-17,6%	1,4-2,4%
	Anticuerpos antiexenatida	49-64%	36,3% ⁸
	Pancreatitis	1 caso	0
TASA DE ABANDONOS	% de abandonos por RAM de los ensayos principales (rango)	5,0-6,9%	4,8-5,0%
LIMITACIONES DE LA POBLACION ESTUDIADA	Niños (Sí/No)	No	No
	Ancianos (Sí/No)	No (experiencia clínica limitada en >75 años) ¹	No (precaución en >70 años. Proceder con precaución en cambio de dosis de 5 µg a 10 µg. Experiencia clínica muy limitada en >75 años) ¹⁷
	Embarazo (Sí/No)	No	No
	Lactancia (Sí/No)	No	No
	Comorbilidad:	No recomendado en insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min) y terminal o grave (ACr<30 ml/min). No recomendado en enfermedad gastrointestinal grave.	Igual
INTERACCIONES	Considerar impacto sobre la salud (+, ++, +++)	Riesgo de hipoglucemia en tratamiento concomitante con sulfonilurea (SU), recomendado reducir la dosis de SU. (+)	Igual
		Con Warfarina riesgo de aumento del INR. (++)	Igual
		No es necesario un ajuste de la dosis de medicamentos sensibles a un retraso del vaciado gástrico ya que no se espera que cause reducciones clínicamente significativas en el grado y la velocidad de absorción de medicamentos concomitantes administrados por vía oral. (+)	Enlentece el vaciado gástrico y puede reducir el grado y velocidad de absorción de medicamentos administrados por vía oral: precaución con medicamentos de estrecho margen terapéutico o medicamentos que requieran una cuidadosa monitorización clínica.
			Formulaciones gastrorresistentes (IBP) o medicamentos que su eficacia depende del umbral de concentración (p.ej. antibióticos) deben administrarse 1 h antes o 4 h después de la inyección de exenatida diaria. (++) ¹⁷

EFFECTO DE CLASE	SI/NO	No	No
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN		Probable	Probable
PLAN DE RIESGO		<p>Sí</p> <p>Se han solicitado estudios de vigilancia de seguridad post-comercialización para valorar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Identificar y cuantificar efectos adversos menos frecuentes: Riesgo cardiovascular, pancreatitis, cáncer tiroideo, cáncer de páncreas, fallo renal. - Identificar riesgos asociados a anticuerpos antiexenatida (centrado fundamentalmente en reacciones anafilácticas) 	Igual
VALORACIÓN GLOBAL DE RAM	A partir de los criterios especificados en los apartados anteriores (superior, semejante, inferior)	<p>SUPERIOR: Menor incidencia de náuseas y vómitos</p> <p>INFERIOR: Mayor incidencia de reacciones en el lugar de inyección y mayor incidencia de anticuerpos antiexenatida</p>	

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Ref. 2</p> <p>Drucker DJ et al. Lancet 2008; 372: 1240-50.</p> <p>DURATION-1</p> <p>Financiado por Lilly y Amylin Pharmaceuticals</p>	<p>Aleatorizado, abierto, controlado con comparador.</p> <p>Estudio de no inferioridad y superioridad. (Criterio de no inferioridad: el límite superior del IC 95% de la diferencia en el cambio en HbA1c respecto al basal entre tratamientos fuera inferior a 0,4%). Si se demuestra la inferioridad se valora la superioridad. (Criterio de superioridad: este mismo límite fuera inferior a 0)</p> <p>Duración: 30 semanas</p> <p><u>Objetivo:</u> Comparar la eficacia, seguridad y tolerancia de EX semanal con EX dos veces al día.</p>	<p>303 pacientes con DM2 en los que la dieta y el ejercicio o el tratamiento farmacológico con metformina, sulfonilurea, tiazolidindiona o una combinación de dos de estos fármacos no resulta totalmente eficaz en el control de la glucemia.</p> <p>HbA_{1c} al inicio del estudio: EX semanal: 8,3% EX diaria: 8,3%</p> <p>Peso al inicio del estudio IMC al inicio del estudio: EX semanal: 102 kg EX diaria: 102 kg EX semanal: 35 kg/m² EX diaria: 35 kg/m²</p> <p>Criterios inclusión: Edad ≥ 16 años HbA_{1c}: 7,1-11,0% Glucosa en ayunas: ≤288 mg/dl IMC: 25-45 kg/m² Peso corporal estable. Tratamiento con dieta y ejercicio, o tratamiento con metformina, sulfonilurea, tiazolidindiona o una combinación de dos de estos fármacos.</p> <p>Criterios exclusión: tratamiento con insulina, meglitinidas o inhibidores de α-glucosidasa. Tratamiento con corticoides. Tratamiento con medicamentos para perder peso. Tratamiento con fármacos que afectan a la motilidad intestinal. Tratamiento con fármacos de investigación. Cualquier exposición previa a exenatida o análogo GLP-1.</p>	<p>EX semanal (n= 148): 2 mg sc una vez a la semana</p> <p>EX dos veces al día (n=147): 5 µg sc dos veces/día 4 semanas y 10 µg sc dos veces/día desde 4ª semana al final del estudio</p>	<p>Variable principal Reducción en HbA_{1c} con respecto al valor basal a las 30 semana</p> <p>Variabes secundarias Cambio medio en el peso corporal a las 30 semanas</p> <p>Efectos Adversos Abandonos por efectos adversos</p> <p>Náuseas</p> <p>Vómitos</p> <p>Diarrea:</p> <p>Reacciones en el lugar de inyección: prurito</p>	<p>Análisis por ITT (n=295) EX semanal: -1,90 % EX diaria: -1,50 % Diferencia entre tratamientos: - 0,33% [IC95%: -0,54 a - 0,12; p=0,0023]</p> <p>EX semanal: -3,7 kg (-3,1kg en pacientes sin náuseas y - 5,4kg en pacientes con náuseas) EX diaria: -3,6 kg [IC95%: -1,3 a 1,1, p=0,89]</p> <p>Abandonos totales: EX semanal: 13,0% EX diaria: 12,0%</p> <p>EX semanal: 6,1% Ex diaria: 4,8%</p> <p>EX semanal: 26,4% EX diaria: 34,5% Significativamente inferior para EX semanal. Más frecuentes al inicio del tratamiento</p> <p>EX semanal: 10,8% EX diaria: 18,6%</p> <p>EX semanal: 13,5% EX diaria: 13,1%</p> <p>EX semanal: 17,6% Ex diaria: 1,4%</p>	<p>Limitaciones del ensayo: abierto</p> <p>Se deberían ratificar los resultados con un análisis por protocolo al ser un ensayo de no-inferioridad.</p> <p>Al inicio del estudio el 14% de los pacientes en el grupo de EX semanal y el 16% en el grupo de EX diaria estaban tratados exclusivamente con dieta y ejercicio. La adición de EX a estos pacientes no se incluye en las indicaciones del fármaco.</p> <p>Los niveles de anticuerpos antiexenatida no fueron predictivos del efecto en los cambios de los niveles de HbA_{1c}. Más pacientes en el grupo de EX semanal desarrollaron títulos altos de anticuerpos.</p>	<p>Total: 2 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Ref. 3 Blevins et al. J.Clin Endocrinol Metab. 2011 96(5):1301-10.</p> <p>(DURATION-5)</p> <p>Financiado por Lilly y Amylin Pharmaceuticals</p>	<p>Aleatorizado, abierto, controlado con comparador. Estudio de no inferioridad y superioridad. (Criterio de no inferioridad: el límite superior del IC 95% de la diferencia en el cambio en HbA1c respecto al basal entre tratamientos fuera inferior a 0,4%). Si se demuestra la inferioridad se valora la superioridad. (Criterio de superioridad: este mismo límite fuera inferior a 0)</p> <p>Duración: 24 semanas</p> <p>Objetivo: Comparar los efectos de EX diaria con EX semanal en el control glucémico, control de peso y seguridad</p>	<p>254 pacientes con DM2 en los que al menos dos meses de dieta y ejercicio o tratamiento farmacológico con metformina, sulfonilurea, tiazolidindiona o una combinación de dos de estos fármacos no ha resultado totalmente eficaz en el control de la glucemia.</p> <p>HbA1c al inicio del estudio Peso al inicio del estudio IMC al inicio del estudio</p> <p>EX semanal: 8,5% EX diaria: 8,4% EX semanal: 97,0 kg EX diaria: 94,3 kg EX semanal: 33,6 kg/m² EX diaria: 33,0 kg/m²</p> <p>Criterios inclusión: Edad ≥ 18 años HbA1c: 7,1-11,0% Glucosa en ayunas: ≤280 mg/dl IMC: 25-45 kg/m² Peso corporal estable. Tratamiento con dieta y ejercicio, o tratamiento con metformina, sulfonilurea, tiazolidindiona o una combinación de dos de estos fármacos</p> <p>Criterios exclusión: No constan. No está permitido el tratamiento con adelgazantes</p>	<p>EX semanal (n= 129): 2 mg sc una vez a la semana</p> <p>EX dos veces al día (n=123): 5 µg sc dos veces/día 4 semanas y 10 µg sc dos veces/día desde 4ª semana al final del estudio</p>	<p>Variable principal Reducción en HbA1c con respecto al valor basal a las 24 semanas</p> <p>Variables secundarias Cambio medio en el peso corporal a las 24 semanas</p> <p>Efectos Adversos Abandonos por efectos adversos</p> <p>Náuseas</p> <p>Vómitos</p> <p>Diarrea</p> <p>Reacciones en el lugar de inyección:</p>	<p>Análisis por ITT(n=252)</p> <p>EX semanal: -1,60% EX diaria: -0,90% Diferencia entre tratamientos: -0,70% [IC 95%: -0,90 a -0,40, p<0,0001]</p> <p>EX semanal: -2,3 kg EX diaria: -1,4 kg Diferencia entre tratamientos: -0,95 [IC95%: -1,91 a 0,01]</p> <p>Abandonos totales: EX sem: 15,5% EX diaria: 23,0%</p> <p>EX semanal: 4,6% EX diaria: 4,8%</p> <p>EX semanal: 14% EX diaria: 35% Significativamente inferior en EX semanal La incidencia fue decreciendo a lo largo del tratamiento. Náuseas más severas en tratados con EX diaria.</p> <p>EX semanal: 4,7% EX diaria: 8,9%</p> <p>EX semanal: 9,3% EX diaria: 4,1%</p> <p>EX semanal: 13,0% EX diaria: 10,0%</p>	<p>Limitaciones del estudio: abierto y alta tasa de abandonos en el grupo de EX diaria (23%)</p> <p>Se deberían ratificar los resultados con un análisis por protocolo al ser un ensayo de no-inferioridad.</p> <p>Al inicio del estudio el 16% de los pacientes en el grupo de EX semanal y el 21% en el grupo de EX diaria estaban tratados exclusivamente con dieta y ejercicio.</p> <p>Los niveles de anticuerpos antiexenatida no fueron predictivos del efecto en los cambios de los niveles de HbA1c. Más pacientes en el grupo de EX semanal desarrollaron títulos altos de anticuerpos.</p>	<p>Total: 3 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p>

**COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE EUSKADI
INFORME DE EVALUACIÓN Nº 215/2014**

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Ref. 4 Bergental et al. Lancet 2010; 376: 431-9.</p> <p>(DURATION-2)</p> <p>Financiado por Eli Lilly y Amylin Pharmaceuticals</p>	<p>Aleatorizado, doble ciego, controlado con comparador. Estudio de superioridad. Duración: 26 semanas</p> <p><u>Objetivo:</u> Comparar la eficacia, seguridad y tolerancia de EX semanal con dosis máximas de sitagliptina y pioglitazona.</p>	<p>514 pacientes con DM2 en los que al menos dos meses antes del inicio del estudio, el tratamiento farmacológico con metformina no resulta totalmente eficaz en el control de la glucemia.</p> <p>Los pacientes recibieron metformina durante todo el ensayo.</p> <p>HbA1c al inicio del estudio: Peso al inicio del estudio IMC al inicio del estudio: EX semanal: 8,6% SITA: 8,5% PIO: 8,5% EX semanal: 89 kg SITA: 87 kg PIO: 88 kg EX semanal: 32 kg/m² SITA: 32 kg/m² PIO: 32 kg/m²</p> <p><u>Criterios inclusión:</u> Edad ≥ 18 años HbA1c: 7,1- 11,0% Glucosa en ayunas: <280 mg/dl IMC: 25-45 kg/m² Peso corporal estable</p> <p><u>Criterios exclusión:</u> Enfermedad hepática o elevación enzimas hepáticas tres veces por encima del límite normal. Enfermedad renal. Edema, ICC. Gastroparesia. Tratamiento con exenatida, SU, gliptinas, pioglitazona o análogos GLP-1 tres meses antes del inicio. Tratamiento con insulina dos semanas antes del inicio. Tratamiento con meglitinidas o inhibidores de α-glucosidasa 30 días antes del inicio. Tratamiento con corticoides. Tratamiento con medicamentos que metabolizan vía CYP2C8, incluidos gemfibrozilo y rifampicina. Efectos adversos con gliptinas o pioglitazona Tratamiento con fármacos de investigación.</p>	<p>EX semanal (n= 160): 2 mg sc una vez a la semana + placebo oral</p> <p>Sitagliptina (SITA) 100 mg vo (n=166) + placebo sc</p> <p>Pioglitazona (PIO) 45 mg vo (n=165) + placebo sc</p>	<p><u>Variable principal</u> Reducción en HbA1c con respecto al valor basal a las 26 semanas</p> <p><u>Variables secundarias</u> Cambio medio en el peso corporal a las 26 semanas</p> <p><u>Efectos Adversos (EA)</u> Abandonos por efectos adversos</p> <p>Náuseas</p> <p>Vómitos</p> <p>Diarrea</p>	<p>Análisis por ITT (n=491)</p> <p>EX semanal: -1,55% SITA: -0,92% PIO: -1,23%</p> <p>Diferencia entre tratamientos: -0,60% [IC95%: -0.90 a -0,40, p=0,0001] para EX vs SITA. -0,30% [IC95%: -0.60 a -0,10, p=0,0165] para EX vs PIO</p> <p>EX semanal: -2,3 Kg SITA: -0,8 kg PIO: +2,8 kg</p> <p>Diferencia entre tratamientos: -1,5 kg [IC95%: -2,4 a -0,7, p=0,0002] para EX vs SITA. -5,1% [IC95%: -5,9 a -4,3, p=0,0001] para EX vs PIO</p> <p>Abandonos totales: EX semanal: 21% SITA: 13% PIO: 21%</p> <p>EX semanal: 6,9% SITA: 3,0% PIO: 3,6%</p> <p>EX semanal: 24% SITA: 10% PIO: 5%</p> <p>EX semanal: 11% SITA: 2% PIO: 3%</p> <p>EX semanal: 18% SITA: 10% PIO: 7%</p>	<p>Limitaciones del ensayo: alta proporción de abandonos en los grupos de EX semanal</p> <p>El efecto adverso más frecuente que provocó la retirada del ensayo en más de un paciente fue diarrea (2 pacientes en cada grupo de EX y SITA). Las infecciones del tracto respiratorio superior y el edema periférico fueron más frecuentes en el grupo de PIO (infecciones: EX 4%, SITA 9% y PIO 10%; Edema: EX 1%, SITA 3% y PIO 8%)y PIO (21%).</p>	<p>Total: 5 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Ref. 5</p> <p>M. Diamant et al. Lancet 2010; 375: 2234-43</p> <p>(DURATION-3)</p> <p>Financiado por Amylin Pharmaceuticals; Eli Lilly and Company.</p>	<p>Aleatorizado, abierto, controlado con comparador. Estudio de superioridad.</p> <p>Duración: 26 semanas</p> <p><u>Objetivo:</u> Comparar la eficacia y seguridad de EX semanal con insulina glargina una vez al día en pacientes con DM2 y control glucémico inadecuado a pesar del tratamiento con metformina o metformina+sulfonilurea</p>	<p>467 pacientes con DM2 en los que el tratamiento con metformina o la combinación de metformina y sulfonilurea no habían conseguido un control glucémico adecuado durante al menos 3 meses.</p> <p>HbA1c al inicio del estudio: Peso al inicio del estudio IMC al inicio del estudio</p> <p>EX semanal: 8,3% Insulina glargina: 8,3% EX semanal: 91,2 kg Insulina glargina: 90,6 kg EX semanal: 32 kg/m² Insulina glargina: 32 kg/m²</p> <p><u>Criterios inclusión:</u> Edad ≥ 18 años HbA1c: 7,1-11,0% IMC: de 25 a 45 kg/m2 (inclusive) Peso corporal estable al menos 3 meses</p> <p><u>Criterios exclusión:</u> historia clínica significativa de: - enfermedad cardíaca, - enfermedad hepática, - enfermedad renal - enfermedad oncolítica o retinopatía proliferativa Mas de tres episodios de hipoglucemia grave en los 6 meses previos al inicio. Tratamiento glucocorticoides sistémicos , insulina, tiazolidindiona , inhibidores de α-glucosidasa, meglitinidas, exenatida diaria, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, o acetato de pramlintida Tratamiento con medicamentos para pérdida de peso.</p>	<p>EX semanal (n= 233): 2 mg sc una vez a la semana</p> <p>Insulina glargina (n=223) 10 UI / día preferiblemente antes de acostarse (los pacientes debían ir ajustando la dosis hasta conseguir una glucemia en ayunas 72-99 mg/dl)</p>	<p><u>Variable principal</u> Reducción en HbA1c con respecto al valor basal a las 26 semanas</p> <p><u>Variables secundarias</u> Cambio en el peso corporal</p> <p><u>Efectos Adversos (EA)</u> Abandonos por efectos adversos:</p> <p>Náuseas</p> <p>Diarrea</p> <p>Reacciones en el lugar de inyección:</p> <p>Nasofaringitis:</p> <p>Dolor de cabeza:</p>	<p>Análisis por ITT (n=456)</p> <p>EX semanal: -1,47 % Insulina glargina: -1,31 % Diferencia entre tratamientos: -0,16% (IC95%: -0,29 a - 0,03)</p> <p>EX semanal: -2,6 kg Insulina glargina: 1,4 kg Diferencia entre tratamientos: -4,0 kg (IC95%: -4,6 a -3,5)</p> <p>Abandonos totales: EX semanal: 10,3 % Insulina glargina: 6,3 %</p> <p>EX semanal: 5% Insulina glargina: 1%</p> <p>EX semanal: 13% Insulina glargina: 1%</p> <p>EX semanal: 9% Insulina glargina: 4%</p> <p>EX semanal: 13% Insulina glargina: 2%</p> <p>EX semanal: 13% Insulina glargina: 17%</p> <p>EX semanal: 10% Insulina glargina: 7%</p>	<p>Limitaciones del ensayo: abierto</p> <p>70% de los pacientes tratados con metformina en monoterapia; 30% con terapia doble (metformina+sulfonilurea)</p> <p>Al final del estudio, la dosis media de insulina glargina casi se triplicó, pasando de 10 UI / día al inicio del tratamiento a 31 UI/día para el grupo de pacientes tratados con insulina glargina. Aproximadamente el 25% de los pacientes en el grupo de tratamiento de exenatida semanal y el 23% en el de tratados con insulina glargina redujo su dosis de SU en cualquier momento durante el estudio.</p>	<p>Total: 3 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p>

