

Dictamen

Exenatida

Nom comercial: Byetta®	Laboratori: Lilly
Composició: Exenatida plomes precarregades amb 60 dosis de 5 o 10 mcg	Fàrmacs comparadors: Insulina, sulfonilurees, metformina, glitazones
Procediment i data d'autorització: Centralitzat, novembre 2006	Data d'avaluació: Febrer 2009
Qualificació del CANM *: No suposa un avenç terapèutic	La novetat no aporta avantatges en front a altres medicaments ja disponibles en la indicació per a la que ha estat autoritzada.

* Possibles qualificacions: important millora terapèutica; modesta millora terapèutica; aporta en situacions concretes; no suposa un avenç terapèutic; no valorable: informació insuficient

Després de realitzar l'avaluació comparativa d'**EXENATIDA COM A TERÀPIA COMBINADA AL TRACTAMENT DE LA DM2** respecte als fàrmacs comparadors segons l'anàlisi de l'evidència científica publicada fins a aquest moment, el Comitè recomana:

Continuar utilitzant els tractaments considerats actualment d'elecció

Justificació: EXN (exenatida) ha mostrat en 3 estudis oberts ser no inferior a insulina glargina i aspàrtica bifàsica als pacients no controlats amb metformina (MTF) i/o sulfonilurees (SU) amb un perfil d'efectes adversos pitjor i menys conegut. Es tracta, a més, d'un fàrmac d'administració parenteral amb un elevat cost/tractament/dia.

Lloc en la terapèutica:

El tractament farmacològic inicial de la *diabetis mellitus* tipus 2 (DM2) si no hi ha contraindicació és MTF conjuntament amb intervencions sobre estils de vida. EXN ha estat aprovada com a teràpia combinada amb MTF i/o SU a pacients amb IMC ≥ 30 , pel que s'ha de valorar la seva aportació amb la utilització d'altres combinacions (incloent SU, insulina o glitazones amb MTF). En cas que no hi hagi control amb teràpia doble s'ha de valorar iniciar o intensificar el tractament amb insulina –per efectivitat i cost- o afegir un tercer fàrmac oral. L'addició d'EXN a MTF no ha estat comparada amb l'addició de SU o glitazones. Per tant, tot i la no necessitat de titular dosis amb EXN i la reducció de pes amb INS mostrada als assaigs, en aquests moments es podria considerar un tractament de tercera línia si no hi ha un control adequat amb qualsevol de les opcions esmentades anteriorment i l'IMC és >30 . Són necessaris estudis que avaluïn l'impacte sobre la mortalitat i les complicacions macro i microvasculars així com disposar de més dades de seguretat a llarg termini per poder establir el seu paper al tractament de la DM2 amb més precisió.

El CANM resta obert a posteriors revisions si sorgeix nova evidència que ho faci necessari.

Teniu a la vostra disposició un informe més extens d'avaluació d'**EXENATIDA** realitzat pel Comitè d'Avaluació de Nous Medicaments del qual s'ha extret aquest dictamen. El podeu demanar al coordinador de farmàcia del vostre centre d'atenció primària o consultar la web de l'ICS: <http://www.gencat.net/ics/professionals/medicaments.htm>

RESUM DE LES PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES DEL NOU MEDICAMENT

Indicacions aprovades:

Tractament de la *diabetis mellitus* tipus 2 (DM2) en combinació amb metformina (MTF) i/o sulfonilurees (SU) als pacients en què no s'aconsegueix un adequat control glucèmic amb les dosis màximes d'aquests antidiabetògens. Les condicions de validació sanitària limiten el seu ús a pacients amb sobrepès i IMC \geq 30.

Mecanisme d'acció:

És un "incretin/mimètic", agonista del pèptid-1 similar al glucagó. Actua com les incretines (hormones produïdes a l'intestí) augmentant la insulina alliberada en resposta a la ingesta de forma glucosa/depenent. Suprimeix la secreció de glucagó i alenteix el buidat gàstric reduint la velocitat amb què la glucosa postingesta apareix a la circulació.

Posologia i forma d'administració:

Administració subcutània. El tractament s'inicia amb 5 µg dos cops al dia (BID) durant un mes, administrats durant un període de 60 minuts abans de l'esmorzar i sopar o dels dos principals àpats, separats aproximadament 6 hores o més. Posteriorment es pot augmentar la dosi fins a 10 µg BID. No donar després dels menjars. En cas d'oblit, el tractament es continua amb la següent dosi pautaada. No cal titular dosi ni monitoritzar la glucèmia rutinàriament.

Dades d'eficàcia:

Es disposa de 3 assaigs de 30 setmanes amb placebo a pacients amb DM2 no controlats a dosis màximes de MTF, SU o MTF+SU. Als 3 estudis es van afegir el tractament amb MTF i/o SU 5 mcg BID d'EXN, 10 mcg BID d'EXN o placebo (PCB). EXN va ser més eficaç que PCB en la reducció de la variable principal (HbA1c). El % de pacients amb HbA1c $<$ 7% va ser favorable a EXN 10 vs PCB a les 30 setmanes. Es va observar una pèrdua mitjana de pes de 1-2 kg als pacients tractats amb EXN respecte als grups PCB (IMC mitjana basal de 34 kg/m²) així com reduccions a la glucèmia plasmàtica basal i postpandrial.

S'han publicat 3 assaigs oberts de no-inferioritat en pacients no-controlats amb MTF i/o SU als quals es va afegir EXN o insulina glargina 1 cop/dia (QD) en 2 d'ells i EXN o insulina aspàrtica bifàsica BID a l'altre. El resultat obtingut en els 3 estudis va ser de no-inferioritat quant a la reducció d'HbA1c. El percentatge d'abandonaments va ser superior amb EXN als 3 estudis (19,4% vs 9,7%; 16,1% vs 1,4%; 21,3% vs 10,1%). Es van observar disminucions de pes de 2,2 a 2,5 kg en els pacients tractats amb EXN mentre que els tractats amb insulina van incrementar el seu pes (1,8 – 2,9 kg). Aquests resultats s'han de valorar amb precaució a causa dels alts percentatges d'abandonament.

Dades de seguretat:

• Reaccions adverses

Els efectes adversos comunicats amb major freqüència (\geq 1/10) són: nàusees (45-51%), vòmits (12-14%), diarrea (9-17%) i episodis d'hipoglucèmia en associació a SU. Amb menor freqüència (\geq 1/100): disminució de la gana, dispèpsia, distensió i dolor abdominal, reflux gastroesofàgic i nerviosisme.

Els abandonaments als diferents assaigs com a conseqüència d'efectes adversos va ser del 8% amb EXN vs 3% amb placebo i 1% en pacients tractats amb insulina. Les nàusees i els vòmits van ocasionar el 4% i 1% dels abandonaments.

Els episodis d'hipoglucèmia van ser d'intensitat lleu a moderada. Es van donar sobretot als tractats amb EXN + SU (26.6% vs 9.1% PCB) en relació amb les dosis d'EXN i de SU. Per aquest motiu es recomana reduir la dosi de SU si s'afegeix EXN.

Als tractats amb EXN + MTF la incidència va ser similar a l'observada amb PCB + insulina, amb menys hipoglucèmies nocturnes que amb insulina glargina.

Han estat notificats casos de pancreatitis associats a l'ús d'EXN, incloent pancreatitis necrotitzant o hemorràgica, alguns amb desenllaç mortal. S'ha d'informar als pacients que inicien tractament amb EXN dels símptomes de pancreatitis aguda i en cas de sospita discontinuar el tractament.

S'han notificat casos d'alteració de la funció renal, alguns associats a situacions que poden alterar la funció renal/hidratació (náusees, vòmits, diarrea i/o fàrmacs com IECA, ARA II, AINE o diürètics).

• **Contraindicacions**

Hipersensibilitat al principi actiu o als excipients.

• **Precaucions**

Pacients de més de 70 anys; pacients amb insuficiència renal moderada. No experiència d'ús en menors de 18 anys. No utilitzar a DM tipus 1, tractament de la cetoacidosi diabètica ni a DM tipus 2 que requereixi insulina per fallida de les cèl·lules beta. No es recomana en pacients amb malaltia gastrointestinal greu. L'experiència en pacients amb IMC≤25 és limitada.

L'administració d'EXN amb SU incrementa el risc d'hipoglucèmia de la SU, sobretot en insuficiència renal. Considerar reduir dosi de SU.

• **Interaccions amb aliments i medicaments**

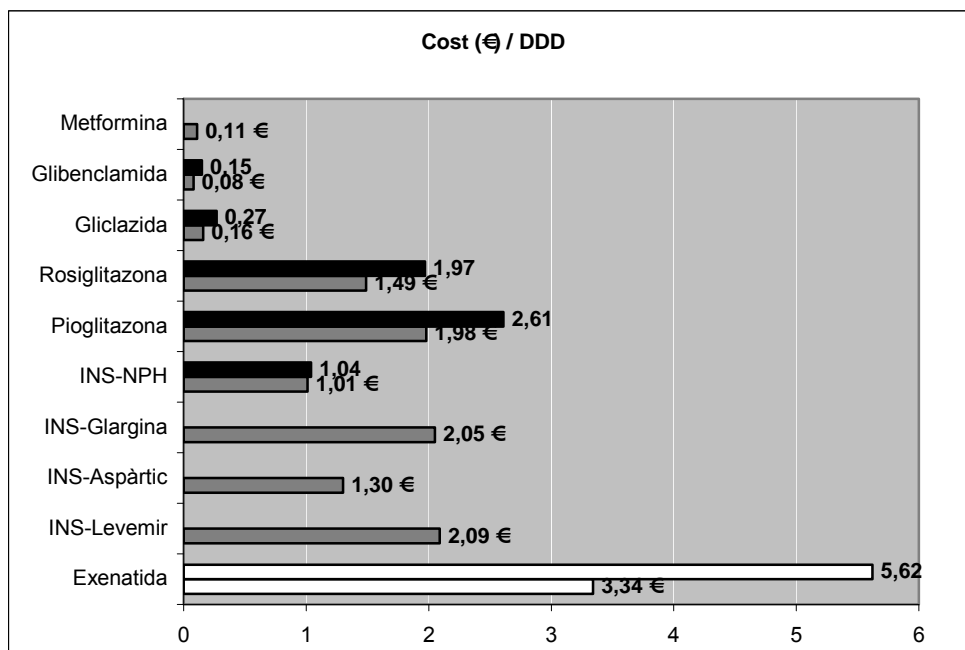
El fàrmac pot alentir el buidat gàstric i això pot reduir el grau i velocitat d'absorció de medicaments administrats via oral. S'ha de tenir cura en aquells amb estret marge terapèutic. Prendre anticonceptius, antibiòtics i IBP al menys un hora abans d'administrar EXN.

S'ha comunicat augments de l'INR quan s'utilitza EXN juntament amb warfarina, motiu pel que cal monitoritzar l'INR freqüentment a l'inici de tractament i/o quan es facin canvis de dosi d'EXN.

• **Utilització en grups especials**

Els estudis amb animals mostren toxicitat reproductiva amb altes dosis d'exenatida. No utilitzar a l'embaràs, lactància ni a menors de 18 anys per manca de dades en aquestes situacions en humans. L'aclariment d'exenatida disminueix un 13% a IR lleu i un 36% a IR moderada. Utilitzar amb precaució a gent > 70 anys i fer esglaonat de dosi de 5 a 10 µg acuradament. L'experiència clínica a > 75 anys és molt limitada.

Especialitats	Laboratori // preu (€)
Byetta ® 5 mcg/dosis ploma precarregada amb 60 dosis	Lilly // 112,40 €
Byetta ® 10 mcg/dosis ploma precarregada amb 60 dosis	Lilly // 133,47 €



□ Fàrmac avaluat ■ Preu de l'especialitat més barata ■ Preu de l'especialitat més cara

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Institut Català de la Salut, Aragó i Navarra.

Bibliografia

1. Ficha Técnica de Byetta®. Laboratorio Eli Lilly Nederland B.V. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/byetta/H-698-PI-es.pdf>
2. Exenatide. Drugdex Drug Evaluations. In: Klasko RK, editor. Drugdex® System. Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Vol. 133. Edition expires [09/2007]).
3. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Byetta® (Exenatida). EMEA H/C/698; 2006 [actualizado noviembre 2006; consultado octubre 2009]. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/byetta/byetta.htm>
4. De Fronzo RA et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28(5): 1092-100.
5. Buse JB et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27(11): 2628-35.
6. Kendall DM et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes Care 2005; 28(5): 1083-91.
7. Buse JB et al. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: An interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. Clin Ther 2007; 29(1): 139-53.
8. Ratner RE et al. Long-term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycaemic control and weight in over-weight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2006; 8(4): 419-28.
9. Blonde L et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2006; 8(4): 436-47.
10. Klonoff DC et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. Curr Med Res Opin 2008; 24(1): 275-86.
11. Heine RJ et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med 2005; 143(8): 559-69.
12. Barnett AH et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. Clin Ther 2007; 29(11): 2333-48.
13. Nauck MA et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. Diabetologia 2007; 50(2): 259-67.
14. DeFronzo RA et al. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. Curr Med Res Opin 2008; 24(10): 2943-52.
15. Exenatide (Byetta): risk of acute pancreatitis. Drug Saf Update 2008; 1(10): 5.
16. Nathan DM et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2006; 49: 1711-21.
17. Ryden L et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007; 28(1): 88-136.
18. Godoy Arno A et al. Criterios de control y pautas de tratamiento combinado en la diabetes tipo 2. Actualización 2004. Med Clin (Barc) 2004; 123(5): 187-97.

Altres fonts:

- Exenatide. UKMi. 2007;07/06. Disponible en: <http://www.ukmi.nhs.uk/mmvi/ukmi/ukminews/default.asp>
- Exenatide (Byetta®). Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee June 2007. Disponible en:

<http://www.keele.ac.uk/schools/pharm/MTRAC/ProductInfo/verdicts/E/Exenatide.pdf>

- Exenatide (Byetta®). Diabète de type 2: pour quelques patients en surpoids. Rev Precrire. 2007;27(285):485-9.
- Nathan DM et al. Medical Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2008;31:1-11.