

---

# Exenatida d'administració setmanal per al tractament de la diabetis *mellitus* tipus 2

**Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada**

**Programa d'harmonització farmacoterapèutica**

**Àrea del Medicament**

**Versió del 14 de març de 2019\***

**Substitueix la versió del 6 de gener de 2015**

\*Aquest document conté l'informe d'avaluació comparada amb el dictamen del Programa d'harmonització publicat al gener de 2015 i una esmena a aquest informe (lloc en la terapèutica i dictamen) realitzada durant el procediment de recategorització dels medicaments inclosos en la llista fixa del MATMA 2018 en el context de la publicació de les noves categories de l'avaluació dels medicaments amb recepta mèdica.

## Esmena a documents d'avaluació del Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF)

---

Medicament avaluat (principi actiu i nom comercial)

Exenatida (Bydureon®)

Indicació avaluada

En adults de 18 anys d'edat o més amb diabetis mellitus tipus 2 per millorar el control glucèmic, en combinació amb altres medicaments hipoglucemiants incloent la insulina basal, quan el tractament utilitzat, juntament amb la dieta i l'exercici, no aconsegueixen un control glucèmic adequat.

Document que s'esmena

informe i dictamen

<http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articulos/exenatida-setmanal>

Motiu pel qual s'inicia l'esmena (*especifiqueu-lo*)

Recategorització dels medicaments inclosos en la llista fixa del MATMA 2018 en el context de la publicació de les noves categories de l'avaluació dels medicaments amb recepta mèdica.

Data de l'esmena

13 de desembre de 2018

---

### Esmena núm. 1

---

Text esmenat

Lloc en la terapèutica (pàgina 2) i Dictamen (pàgina 10):

Considerant les limitacions metodològiques dels assajos clínics en els quals s'ha avaluat l'eficàcia d'exenatida setmanal (la majoria de disseny obert), que no s'ha estudiat el seu efecte sobre la morbiditat, i que no s'ha avaluat la seva eficàcia en doble teràpia enfront del comparador de referència (sulfonilurees), es recomana continuar utilitzant els fàrmacs antidiabètics amb major experiència d'ús.

Dictamen (pàgina 10):

Qualificació C: Existeixen alternatives terapèutiques més adequades

---

Justificació dels canvis

Els agonistes del receptor del GLP-1 (ARGLP1) mimetitzen l'acció de les incretines. En general han mostrat reduccions de l'HbA1c de l'ordre de l'1-1,5%, poden produir un descens del pes corporal i tenen risc baix d'hipoglucèmies. El problema de seguretat més rellevant són les reaccions gastrointestinals, tot i que també presenten alguna incertesa de seguretat a llarg termini. S'administren per via subcutània i són el grup farmacològic d'hipoglucemiants amb el cost més alt.

Exenatida és un ARGLP1 d'administració setmanal, com l'albiglutida (actualment ja no està comercialitzada) i la dulaglutida. Igual que la resta de fàrmacs del grup, és un medicament que requereix validació sanitària i està restringit per a pacients adults amb diabetis tipus 2 amb un índex de massa corporal (IMC) > 30 kg/m<sup>2</sup>, en combinació amb altres hipoglucemiants.

De l'avaluació prèvia destaca la comparació directa amb la liraglutida a dosis altes (1,8 mg/dia),<sup>[1]</sup> en la qual exenatida no va assolir el criteri de no inferioritat en la variable de reducció de l'HbA1c.

Pel que fa a nova evidència rellevant, es disposa d'un estudi que compara exenatida davant de placebo en pacients insulinitzats (DURATION 7), on es demostra superioritat en el control glucèmic.<sup>[2]</sup> Un altre estudi mostra la superioritat en la reducció de l'HbA1c de la combinació exenatida + dapagliflozina respecte a la

---

---

monoteràpia amb exenatida o amb dapagliflozina (DURATION 8).<sup>[3]</sup> D'altra banda, en el desenvolupament clínic de semaglutida, un ARGLP1 encara no comercialitzat, hi ha un estudi comparatiu amb exenatida en el qual s'observa que semaglutida redueix més l'HbA1c que l'exenatida, amb una diferència clínicament rellevant (0,62%).<sup>[4]</sup>

D'un dels estudis inclosos en l'avaluació inicial (DURATION 1), ja s'ha publicat la fase oberta d'extensió amb una durada de 6 anys. En aquesta, tots els pacients estaven tractats amb exenatida setmanal i els pacients que van finalitzar el seguiment (50% dels inclosos) van mantenir descensos rellevants d'HbA1c (1,5%) i no es van produir esdeveniments adversos no esperats.<sup>[5]</sup>

Finalment, igual que per a la resta d'hipoglucemians, hi ha l'estudi de seguretat cardiovascular (CV)<sup>[6]</sup> que es va realitzar en 14.752 pacients. Amb una mitjana de seguiment de 3,2 anys, l'estudi va concloure seguretat CV respecte a placebo atès que es va assolir la no inferioritat en la variable d'esdeveniments CV (MACE-3). A diferència d'altres fàrmacs de la mateixa família, no va assolir la superioritat respecte a placebo i no hi va haver diferències estadísticament significatives en l'anàlisi de cap dels monocomponents del MACE-3 per separat. Com a variables secundàries de caràcter exploratori, sí que es va observar una reducció en la variable de mortalitat total.

Pel que fa a la pauta setmanal, ofereix l'avantatge potencial d'un menor nombre d'injeccions davant d'altres anàlegs d'administració diària. No obstant això, el pacient ha de reconstituir el contingut de la ploma, cosa que pot dificultar l'administració.

Com a conclusió, malgrat es considera que els diferents ARGLP1 presenten un perfil d'eficàcia i seguretat similar, existeixen lleugeres diferències a nivell d'eficàcia hipoglucemiant i d'incidència d'esdeveniments gastrointestinals. En comparació amb la resta de fàrmacs dels seu grup, es conclou que exenatida setmanal no ha demostrat aportar un valor terapèutic afegit degut al menor efecte en la reducció de l'HbA1c, a l'absència de dades que suggereixin un possible benefici CV i a certes incomoditats associades al dispositiu d'administració.

---

Text nou

#### **Acord:**

El Programa d'harmonització farmacoterapèutica, en relació amb l'ús d'exenatida d'alliberament prolongat per al tractament de la diabetis *mellitus* tipus 2 en l'àmbit del CatSalut, considera que **no es poden identificar situacions clíniques en les quals el seu ús sigui prioritari.**

Per tant, quan es requereixi la prescripció d'un ARGLP1, es recomana utilitzar altres fàrmacs d'aquesta família d'acord amb les recomanacions de les [Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis tipus 2.](#)

- **Categoria D: Medicaments sense valor terapèutic afegit**

### Referències bibliogràfiques

---

1. 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.
2. Guja C, Frías JP, Somogyi A, Jabbour S, Wang H, Hardy E et al. Effect of exenatide QW or placebo, both added to titrated insulin glargine, in uncontrolled type 2 diabetes: The DURATION-7 randomized study. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Jul;20(7):1602-1614.
3. Frías JP, Guja C, Hardy E, Ahmed A, Dong F, Öhman P et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Dec;4(12):1004-1016.
4. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, Holst AG, Chang D, Aroda VR. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide vs. exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3). *Diabetes.* 2016;65:A49.
5. Henry RR, Klein EJ, Han J, Iqbal N. Efficacy and Tolerability of Exenatide Once Weekly Over 6 Years in Patients with Type 2 Diabetes: An Uncontrolled Open-Label Extension of the DURATION-1 Study. *Diabetes Technol Ther.* 2016 Nov;18(11):677-686.
6. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Sep 28;377(13):1228-1239.



INFORME  
D'AVUACIÓ  
COMPARADA I  
DICTAMEN  
PHF-APC\*

N.07/2014

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Bydureon® 2 mg 4 vials pols i 4 xeringues dissolvent 1,5 mL; Bristol Myers Squibb / Astrazeneca Eeig

CODI ATC

A10BX04

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Agost 2011

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Recepta mèdica i validació sanitària

DATA D'AVUACIÓ

Maig 2014

Bydureon®  
**Exenatida**  
**d'administració setmanal**

**Indicació avaluada:** Tractament de la diabetis mellitus tipus 2 en combinació amb: metformina, sulfonilurea, tiazolidinediona, metformina + sulfonilurea o metformina + tiazolidinediona.

**COMPARADORS:** Metformina + sulfonilurea +/- insulina basal; associacions de metformina i/o sulfonilurea amb pioglitazona, inhibidors de la DPP4, anàlegs de GLP-1 i glinides.

### Punts clau

- Exenatida d'administració setmanal és una nova formulació d'exenatida, el primer anàleg del GLP-1 (*glucagon like peptide-1*), amb acció incretin-mimètica.
- Exenatida setmanal està indicada en el tractament de la diabetis mellitus tipus 2 en combinació amb metformina, sulfonilurea, pioglitazona o, en triple teràpia, juntament amb metformina i una sulfonilurea o metformina i pioglitazona, en pacients adults que no han aconseguit un control glucèmic adequat amb les dosis màximes tolerades d'aquests fàrmacs. Requereix validació sanitària atès que el seu ús està limitat a pacients amb un índex de massa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.
- La gran majoria d'assajos clínics realitzats amb exenatida setmanal són oberts, la qual cosa constitueix una important limitació metodològica. Tots els assajos realitzats han utilitzat l'HbA1c com a variable d'eficàcia principal i no s'ha avaluat l'efecte d'exenatida setmanal sobre les complicacions micro i macrovasculars associades a la diabetis.
- A l'únic assaig doble cec disponible, exenatida setmanal ha demostrat superioritat enfront de sitagliptina i pioglitazona, en la reducció dels nivells plasmàtics d'HbA1c en pacients no controlats amb metformina. No obstant això, no es disposa de dades d'eficàcia d'exenatida setmanal enfront de sulfonilurees -considerat el tractament d'elecció-, en combinació amb metformina, per a pacients que requereixen doble teràpia.
- De la mateixa manera que la resta d'anàlegs del GLP-1, presenta una elevada freqüència d'efectes adversos gastrointestinals (nàusees, vòmits, diarrea i restrenyiment), reaccions en el lloc d'injecció i risc de desenvolupament d'anticossos antiexenatida.
- El maneig dels efectes adversos pot resultar difícil a causa del seu perfil farmacocinètic, atès que requereix un període de rentat de 10 setmanes.
- La nova pauta d'administració permet una única injecció setmanal, si bé no s'han realitzat estudis específics d'adherència que confirmin el benefici d'aquesta pauta.
- Requereix reconstitució prèvia a la seva administració.

**Paraules clau:** anàlegs GLP-1, diabetis mellitus tipus 2.

\* Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut



## Lloc en la terapèutica

En el tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2 (DM2), les recomanacions de les guies de pràctica clínica<sup>1-4</sup> situen a metformina com la primera opció de tractament en aquells pacients en els quals les mesures no farmacològiques han resultat ineficaces per aconseguir un control glucèmic adequat.

Quan la monoteràpia resulti ineficaç, es recomana la doble teràpia amb l'associació de metformina més sulfonilurea. En determinades circumstàncies i en funció de les característiques del pacient, les glitazones (pioglitazona), les glinides o els inhibidors de la dipeptidil-peptidasa-4 (iDPP-4) poden ser utilitzats en teràpia doble, com alternatives a metformina o sulfonilurea (en cas d'intolerància o contraindicació)<sup>1-4</sup>. Si amb la teràpia doble tampoc s'aconsegueix un control adequat, es recomana l'addició d'un altre agent antidiabètic, preferentment insulina<sup>1-4</sup>, tret que existeixin problemes per a la insulinització a causa de les característiques del pacient, i el seu ús pugui ser inadequat o inacceptable.

Els anàlegs de GLP-1 (exenatida, liraglutida i lixisenatida) podrien ser una opció de tractament adequada en teràpia triple, en pacients amb un índex de massa corporal (IMC)  $\geq 30$ - $35$  kg/m<sup>2</sup> i que presentin problemes per a la seva insulinització<sup>4,5</sup>. D'acord amb les recomanacions del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), un cop iniciat el tractament aquest només s'ha de continuar si s'aconsegueix una reducció de l'HbA1c  $\geq 1\%$  i una pèrdua de pes  $\geq 3\%$  respecte al valor inicial després de sis mesos de tractament<sup>6</sup>.

En teràpia doble (en combinació amb metformina o sulfonilurea), l'ús d'anàlegs de GLP-1 hauria de ser molt excepcional, atès que estaria limitat a un grup molt reduït de pacients, quan existeix intolerància o contraindicació a metformina o sulfonilurea i també a pioglitazona i gliptines<sup>4-6</sup>.

Actualment, l'evidència disponible de la nova formulació setmanal no sembla modificar el lloc d'exenatida en la terapèutica de la DM2<sup>7</sup>. La comercialització d'aquest nou fàrmac posa a disposició dels pacients una nova presentació parenteral d'alliberament retardat d'un fàrmac antidiabètic ja disponible.

Exenatida setmanal, igual que la resta d'anàlegs de GLP-1, constitueix una alternativa més per al tractament de tercera línia de la DM2, en pacients que no han aconseguit una resposta adequada amb altres antidiabètics o que presenten contraindicacions als mateixos. Ofereix l'avantatge potencial enfront d'exenatida diària d'un menor nombre d'injeccions, encara que no s'han realitzat estudis específics destinats a valorar el benefici en termes d'adherència.

Considerant les limitacions metodològiques dels assajos clínics en els quals s'ha avaluat l'eficàcia d'exenatida setmanal (la majoria de disseny obert), que no s'ha estudiat el seu efecte sobre la morbimortalitat, i que no s'ha avaluat la seva eficàcia en doble teràpia enfront del comparador de referència (sulfonilurees), es recomana continuar utilitzant els fàrmacs antidiabètics amb major experiència d'ús.

## Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

### Indicacions aprovades<sup>8</sup>

#### Indicació avaluada:

Tractament de la diabetis mellitus tipus 2 (DM2) en combinació amb:

- Metformina (MET)
- Sulfonilurea (SU)
- Tiazolidinediona
- Metformina i sulfonilurea
- Metformina i tiazolidinediona

en adults que no hagin aconseguit un control glucèmic adequat amb les dosis màximes tolerades d'aquests tractaments orals.

Requereix validació sanitària previa per al seu finançament pel Sistema Nacional de Salut: restringit a pacients adults amb sobrepès, amb un índex de massa corporal igual o superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, que no hagin aconseguit un control glucèmic adequat amb les dosis màximes tolerades d'aquests antidiabètics orals.

### Mecanisme d'acció<sup>8</sup>

Exenatida pertany al grup dels incretin mimètics. És un agonista dels receptors del pèptid-1 similar al glucagó (GLP-1), hormona incretina d'origen intestinal secretada en resposta a la ingesta i depenent de la glucèmia. La seqüència d'aminoàcids d'exenatida es solapa parcialment amb la del GLP-1 humà.

Produeix un increment en la secreció d'insulina de les cèl·lules  $\beta$ -pancreàtiques i disminueix la secreció de glucagó de forma glucosa depenent. Addicionalment, també alenteix el buidatge gàstric -fet que redueix la velocitat a la qual la glucosa derivada dels àpats apareix en la circulació- i redueix la ingesta d'aliments, a causa d'un augment de la sacietat.

### Dades farmacocinètiques<sup>8</sup>

S'elimina principalment per filtració glomerular i consegüent degradació proteolítica. Aquestes característiques farmacocinètiques d'exenatida són independents de la dosi. Aproximadament 10 setmanes després de la suspensió del tractament amb exenatida setmanal, les concentracions plasmàtiques mitjanes van disminuir per sota de les concentracions mínimes detectables.

### Posologia i forma d'administració<sup>8</sup>

La dosi recomanada és de 2 mg d'exenatida una vegada a la setmana, administrada per via subcutània. No es recomana la injecció intravenosa o intramuscular.

Requereix reconstitució prèvia a la seva administració. Cada dosi s'ha d'administrar a l'abdomen, a la cuixa o a la part dorsal del braç, immediatament després de la suspensió de la pols en el dissolvent. Es recomana una formació adequada per als qui administrin el producte. El pacient ha de seguir acuradament les instruccions per a l'usuari incloses a l'envàs.

S'ha d'administrar el mateix dia de cada setmana. En cas de ser necessari, es pot canviar el dia d'administració setmanal, sempre que la següent dosi s'administri almenys un dia després (24 hores). Es pot administrar a qualsevol hora del dia, amb o sense menjar.

Si s'oblida una dosi, s'ha d'administrar tan aviat com sigui possible. A partir de llavors, els pacients poden reprendre la seva pauta setmanal de dosificació. No s'han d'administrar dues injeccions el mateix dia.

Els pacients que canviïn d'exenatida dues vegades al dia a exenatida setmanal poden experimentar augmentos transitoris de la glucèmia, que generalment milloren durant les dues primeres setmanes després d'haver iniciat el tractament.

Quan s'afegeix exenatida setmanal a un tractament ja existent amb metformina i/o tiazolidinediona, es pot continuar amb la mateixa dosi de metformina i/o tiazolidinediona. No obstant això, quan s'afegeix a un tractament amb una sulfonilurea, s'ha de considerar una reducció de la dosi de la sulfonilurea per reduir el risc d'hipoglucèmia.

Si una vegada suspès el tractament amb exenatida setmanal s'inicia un tractament antidiabètic diferent, cal tenir en compte l'alliberament perllongat de la formulació.

## Dades d'eficàcia

L'eficàcia i seguretat d'exenatida setmanal s'han investigat al programa DURATION, que consta de 6 estudis en fase III<sup>9-14</sup> enfront de diversos comparadors actius i realitzats en pacients amb DM2 amb una edat igual o superior a 16 anys, un índex de massa corporal de 25-45 kg/m<sup>2</sup> ( $\leq$  45 kg/m<sup>2</sup> en DURATION-6), hemoglobina glicosilada (HbA1c) entre 7,1 i 11,0%, i pes estable (Taula 1, Annex 1).

Malgrat l'extens programa de desenvolupament clínic, únicament un dels estudis realitzats comptava amb un disseny doble cec i incloïa una població de pacients

ben caracteritzada i definida (pacients no controlats amb metformina en monoteràpia). La resta d'estudis van ser de disseny obert i incloïen indistintament pacients no controlats tant en monoteràpia com en doble teràpia, o pacients naïve (indicació no autoritzada). Aquest fet dificulta la interpretació dels resultats obtinguts.

Taula 1. Característiques dels assajos clínics inclosos

Estudis	Disseny	Durada	N	Grup comparador	Població inclosa
<b>DURATION-1<sup>9</sup></b>	ACA, fase III, obert	30 setmanes	N = 303	EX 2 vegades al dia: 5 mcg 2 vegades/d 4 setmanes i 10 mcg 2 vegades/d des de la 4 <sup>a</sup> setmana fins a final estudi	Pacients amb DM2 en els quals la dieta i l'exercici o el tractament farmacològic amb MET, SU, TIA o una combinació de 2 d'aquests fàrmacs (durant ≥ 2mesos) no resulta eficaç en el control de la glucèmia.
<b>DURATION-2<sup>11</sup></b>	ACA, fase III, doble cec	26 setmanes	N = 514	SITA 100 mg/dia o PIO 45 mg/dia	Pacients amb DM2 no controlats adequadament després ≥ 2 mesos de tractament amb MET.
<b>DURATION-3<sup>12</sup></b>	ACA, fase III, obert	26 setmanes	N = 467	Insulina glargina una vegada al dia	Pacients amb DM2 amb un control inadequat després de 3 mesos de tractament amb MET a dosi màxima o amb MET + SU.
<b>DURATION-4<sup>14</sup></b>	ACA, fase III, obert	26 setmanes	N = 820	MET monoteràpia PIO monoteràpia SITA monoteràpia	Pacients amb DM2 no controlats amb dieta i exercici sense tractament antidiabètic previ.
<b>DURATION-5<sup>10</sup></b>	ACA, fase III, obert	24 setmanes	N = 254	EX 2 vegades al dia: 5 mcg 2 vegades/d 4 setmanes i 10 mcg 2 vegades/d des de la 4 <sup>a</sup> setmana fins a final estudi	Pacients amb DM2 en els quals la dieta i l'exercici o el tractament farmacològic amb MET, SU, TIA o una combinació de 2 d'aquests fàrmacs (durant ≥ 2mesos) no resulta eficaç en el control de la glucèmia.
<b>DURATION-6<sup>13</sup></b>	ACA, fase III, obert	26 setmanes	N = 912	Liraglutida 1,8 mg/dia	Pacients amb DM2 que no aconsegueixen un adequat control glucèmic amb dieta i exercici a més de tractament amb MET, SU, MET + SU o MET + PIO.

**ACA:** assaig clínic aleatoritzat; **DM2:** diabetis mellitus tipus 2; **EX:** exenatida; **MET:** metformina; **PIO:** pioglitazona; **SITA:** sitagliptina; **SU:** sulfonilurea; **TIA:** tiazolidinediona.

La variable principal d'eficàcia analitzada als estudis va consistir en el canvi dels nivells plasmàtics d'HbA1c respecte als valors basals. A tots els estudis (excepte al DURATION-2 i DURATION-3) es realitza una primera anàlisi de no inferioritat d'exenatida setmanal enfront dels comparadors actius i, si aquesta es demostra, es valora la superioritat enfront dels mateixos, realitzant l'anàlisi dels resultats per intenció de tractar<sup>8</sup> (Taula 2). Les variables secundàries van incloure entre d'altres la pèrdua de pes.

Taula 2. Resultats dels principals estudis del programa DURATION a la variable principal d'eficàcia

Estudi	Reducció HbA1c respecte al basal; grup intervenció	Reducció HbA1c respecte al basal; grup control	Diferència entre grups (IC 95%)
DURATION-1 <sup>*</sup>	EX setmanal: -1,90%	EX 2 vegades/dia: -1,50%	-0,33% (IC 95% -0,54 a -0,12)
DURATION-2 <sup>†</sup>	EX setmanal: -1,55%	SITA 100: -0,92% PIO 45: -1,23%	SITA 100: -0,60% (IC 95% -0,90 a -0,40) PIO 45: -0,30% (IC 95% -0,60 a -0,10)
DURATION-3 <sup>†</sup>	EX setmanal: -1,47%	Insulina glargina: -1,31%	-0,16% (IC 95% -0,29 a -0,03)
DURATION-5 <sup>*</sup>	EX setmanal: -1,60%	EX 2 vegades/dia: -0,90%	-0,70% (IC 95% -0,90 a -0,40)
DURATION-6 <sup>*</sup>	EX setmanal: -1,28%	LIRA 1,8: -1,48%	0,21% (IC 95% 0,08 a 0,33)

\*: anàlisi de no inferioritat seguit de superioritat; †: anàlisi de superioritat.

**EX:** exenatida; **LIRA:** liraglutida; **PIO:** pioglitazona; **SITA:** sitagliptina.



Dos d'aquests estudis, el **DURATION-1**<sup>9</sup> i el **DURATION-5**<sup>10</sup> van comparar l'eficàcia d'exenatida setmanal (2 mg) enfront d'exenatida diària. En els dos assajos la reducció d'HbA1c va ser superior en el grup tractat amb exenatida setmanal. A l'estudi **DURATION-1**<sup>9</sup>, a les 30 setmanes de tractament, el canvi d'HbA1c respecte al nivell basal va ser de -1,90% en el grup tractat amb exenatida setmanal, i de -1,50% en el grup tractat amb exenatida diària (diferència entre grups: - 0,33% [IC 95% -0,54 a -0,12], p=0,0023). A **DURATION-5**<sup>10</sup>, a les 24 setmanes, el canvi d'HbA1c respecte al basal va ser de -1,60% per exenatida setmanal i de -0,90% per exenatida diària (diferència entre grups: - 0,70% [IC 95% -0,90 a -0,40], p<0,0001).

Tots dos règims de tractament amb exenatida van aconseguir una pèrdua de pes respecte al valor basal, però sense diferències entre ells (**DURATION-1**: -3,7 kg en el grup tractat amb exenatida setmanal, i -3,6 kg en el grup tractat amb exenatida diària, p=0,8916; **DURATION-5**: -2,3 kg vs -1,4 kg respectivament, p=0,0514). El percentatge total d'abandonaments (per qualsevol motiu) amb exenatida setmanal va ser de 13,0% i amb exenatida diària de 12,0%, a l'assaig **DURATION-1**; i de 15,5% i 23,0%, respectivament, a l'assaig **DURATION-5**.

Aquests dos assajos presenten algunes limitacions, com el fet que una proporció important dels pacients inclosos (14,9-18,7%)<sup>15</sup> estaven sent tractats exclusivament amb exercici i dieta (motiu pel qual l'addició d'exenatida en aquests pacients no s'adequa a les indicacions establertes per al fàrmac<sup>6</sup>), i l'elevada taxa d'abandonaments a l'assaig **DURATION-5**.

A l'estudi **DURATION-2**<sup>11</sup>, únic amb disseny doble cec, es va comparar el tractament amb exenatida setmanal 2 mg, enfront de sitagliptina 100 mg o pioglitazona 45 mg administrades una vegada al dia. Es va observar una reducció major d'HbA1c amb exenatida setmanal (-1,55%) que amb sitagliptina 100 mg (-0,92%) i pioglitazona 45 mg (-1,23%). La diferència entre els tractaments va ser de -0,60% (IC 95% -0,90 a -0,40) per exenatida setmanal enfront de sitagliptina, i -0,30% (IC 95% -0,60 a -0,10) per exenatida setmanal enfront de pioglitazona.

Exenatida setmanal i sitagliptina es van associar amb una pèrdua de pes (-2,3 kg i -0,8 kg, respectivament), mentre que pioglitazona va produir un augment de pes de 2,8 kg (p<0,0001). El percentatge total d'abandonaments (per qualsevol motiu) en aquest assaig va ser menor en el grup de sitagliptina (13%) que en el d'exenatida setmanal i pioglitazona (21% en tots dos casos).

Al **DURATION-3**<sup>12</sup> es va comparar el tractament amb exenatida setmanal 2 mg enfront d'insulina glargina

una vegada al dia. La dosi d'insulina glargina es va ajustar en funció de la glucèmia de cada pacient. L'anàlisi va ser de superioritat. Exenatida setmanal va mostrar una reducció en els nivells d'HbA1c respecte al basal de -1,47%, enfront de -1,31% amb insulina glargina (diferència -0,16% [IC95% -0,29 a -0,03]).

En relació amb el pes, es va produir una disminució en el grup tractat amb exenatida setmanal (2,6 kg), i un augment en el grup tractat amb insulina glargina (1,4 kg, p<0,001).

Exenatida setmanal 2 mg també es va comparar amb liraglutida a dosi d'1,8 mg/dia, a l'assaig obert **DURATION-6**<sup>13</sup>. La diferència entre els dos grups en la reducció d'HbA1c no va complir el criteri de no inferioritat; exenatida setmanal va obtenir una reducció de -1,28% i liraglutida de -1,48% (diferència 0,21% [IC 95% 0,08 a 0,33], sent el criteri de no inferioritat que el límit superior de l'IC 95% d'aquesta diferència fos inferior a 0,25%). La dosi de liraglutida utilitzada a l'assaig és la màxima autoritzada segons la fitxa tècnica<sup>16</sup>, i el NICE no recomana utilitzar aquesta dosi de liraglutida en teràpia doble o triple<sup>17</sup>, la qual cosa pot limitar l'aplicabilitat dels resultats; no obstant això, no existeixen assajos de comparació directa entre exenatida setmanal i liraglutida 1,2 mg, que seria la dosi diària més recomanada.

El programa **DURATION** va incloure un altre assaig en el qual va comparar exenatida setmanal enfront de metformina, pioglitazona i sitagliptina utilitzats en monoteràpia, en pacients no controlats amb dieta i exercici sense tractament antidiabètic previ (**DURATION-4**<sup>14</sup>). Aquest assaig no s'inclou en l'avaluació, en referir-se a una indicació no aprovada per a exenatida setmanal.

Tots els assajos **DURATION**, excepte el 2 que compara exenatida setmanal amb sitagliptina i pioglitazona, van tenir un disseny obert, motiu pel qual els seus resultats podrien estar esbiaixats. De la mateixa manera, a l'assaig de no inferioritat l'anàlisi de les dades es va fer per intenció de tractar, quan el correcte hagués estat fer-ho per protocol.

Cap d'ells inclou criteris de morbimortalitat com a variable de mesura de l'eficàcia, sent la variable principal la reducció dels nivells plasmàtics d'HbA1c des de l'inici del tractament (variable subrogada), la qual cosa no permet conèixer els efectes d'exenatida setmanal sobre la morbiditat i mortalitat cardiovascular, si bé hi ha un estudi en marxa per determinar el seu impacte sobre els episodis cardiovasculars, amb resultats previstos per 2016.

Tres dels assajos **DURATION** compten amb fases d'extensió obertes. Als assajos **DURATION-1** i 2,

tots els pacients que van passar a aquesta fase van canviar el seu tractament a exenatida setmanal i van continuar fins a 3 anys en el primer estudi<sup>18</sup>, i fins a 52 setmanes en el segon<sup>19</sup>, mantenint-se els resultats inicials. Recentment també s'han publicat els resultats de la fase d'extensió a 3 anys de l'assaig

DURATION-3. Encara que les reduccions d'HbA1c van ser lleugerament inferiors en completar l'estudi, sí es va observar un manteniment de l'efecte (canvi d'HbA1c de -1,01% per al grup d'exenatida versus -0,81% en els pacients tractats amb insulina glargina; diferència entre grups -0,20%, IC 95% -0,39 a -0,02, p=0,03<sup>20</sup>).

## Dades de seguretat

### Reaccions adverses

Les reaccions adverses més freqüents de la formulació setmanal d'exenatida ( $\geq 5\%$  dels tractats) van ser principalment gastrointestinals (nàusees, vòmits, diarrea i restrenyiment). També es van donar reaccions en el lloc de la injecció (pruïja, nòduls, eritema), hipoglucèmia (amb més freqüència en combinació amb una sulfonilurea) i cefalea. La majoria de les reaccions adverses associades amb exenatida setmanal van ser d'intensitat lleu a moderada<sup>8</sup>.

Comparant ambdues formulacions d'exenatida, la freqüència d'efectes adversos gastrointestinals en el seu conjunt va ser del 41% amb exenatida setmanal i del 52% amb exenatida diària<sup>9,10,15</sup>. En relació a les nàusees, el 20% dels pacients amb exenatida setmanal van notificar almenys un episodi, en comparació amb el 34% dels pacients amb exenatida diària; la freqüència de diarrea va ser similar en tots dos grups de tractament (13%); i els vòmits van ser menys freqüents amb exenatida setmanal que amb exenatida diària (8% vs 19%)<sup>9,10,15</sup>. (Annex 2).

A l'assaig que compara exenatida setmanal amb liraglutida a dosi d'1,8 mg diaris, els efectes adversos més freqüents en tots dos grups van ser gastrointestinals, amb una major incidència de nàusees, vòmits i diarrea en els pacients tractats amb liraglutida<sup>13</sup>. En el transcurs dels diferents assajos clínics avaluats<sup>9-12</sup>, la incidència d'abandonaments com a conseqüència de l'aparició d'efectes adversos va ser del 5,0%-6,9% en els pacients tractats amb exenatida setmanal, del 4,8%-5,0% en els tractats amb exenatida diària, i inferior amb la resta dels comparadors (3,0% i 3,6% amb sitagliptina i pioglitazona, respectivament, i 1,0% amb insulina glargina), sent l'aparició de nàusees i vòmits els efectes adversos que més abandonaments van ocasionar. Les reaccions en el lloc d'injecció es van donar amb major freqüència en els pacients tractats amb exenatida setmanal que en els pacients tractats amb els comparadors (16% vs 2%-7%). Aquestes reaccions van ser lleus i normalment no van provocar l'abandonament dels estudis<sup>8,15</sup>. Els pacients que van desenvolupar anticossos antiexenatida, fet observat amb més freqüència en el grup tractat amb exenatida setmanal (49%-64% vs 36,3% amb exenatida diària), van tenir tendència a presentar més reaccions en el lloc d'injecció (envermelliment i pruïja)<sup>8,15</sup>.

La majoria dels episodis d'hipoglucèmia van ser d'intensitat lleu a moderada, i es van presentar principalment en els pacients tractats conjuntament amb exenatida i sulfonilurees<sup>15</sup>.

Tant a l'assaig DURATION-5 com al DURATION-6, va haver-hi un cas de pancreatitis associat a exenatida setmanal, considerat greu, i que va obligar al pacient a abandonar l'assaig<sup>10,13</sup>. Les dades post comercialització recullen l'associació entre l'ús dels anàlegs de GLP-1 i el risc de pancreatitis aguda. La fitxa tècnica conté informació sobre aquest tema en el context de precaucions d'utilització. Recentment, l'EMA ha conclòs que no es pot confirmar la relació d'un increment del risc de càncer de pàncrees ni de pancreatitis, associat als inhibidors de la DPP-4 i als anàlegs del pèptid GLP-1 (exenatida i liraglutida)<sup>21,22</sup>.

Durant el tractament amb exenatida setmanal, s'ha observat l'aparició de casos d'hiperplàsia i de neoplàsia de cèl·lules C del tiroide en rates, encara que no s'ha detectat cap cas de càncer tiroïdal en humans. El laboratori titular va a engegar un estudi epidemiològic amb bases de dades europees per identificar possibles casos de càncer tiroïdal en pacients amb DM2 que iniciïn el tractament amb exenatida setmanal<sup>15</sup>.

Existeix un pla de riscos establert amb l'objectiu de realitzar un seguiment del medicament i ampliar la recerca sobre la seva seguretat a llarg termini en relació al risc cardiovascular, pancreatitis, càncer tiroïdal i fallida renal, entre d'altres, associats al tractament amb exenatida<sup>15</sup>.

Els efectes adversos greus potencials a llarg termini de la formulació d'exenatida d'administració setmanal (pancreatitis, reaccions adverses gastrointestinals greus), poden resultar difícils de manejar tenint en compte el seu perfil farmacocinètic, principalment referent al major període de rentat d'exenatida setmanal (10 setmanes)<sup>8,15</sup>. Això podria ser especialment important en pacients amb risc elevat de patir un increment en l'exposició d'exenatida, com ancians i pacients amb alteració renal<sup>15</sup>.

## Contraindicacions<sup>8</sup>

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.

## Precaucions<sup>8</sup>

- No s'ha d'utilitzar exenatida en DM1 o per al tractament de la cetoacidosi diabètica.
- Tampoc es recomana la seva utilització en pacients amb malaltia gastrointestinal greu o insuficiència renal moderada, greu o terminal.
- S'han notificat, de forma espontània, casos rars de pancreatitis aguda i insuficiència renal aguda. S'ha d'informar als pacients del símptoma característic de la pancreatitis aguda: dolor abdominal intens i persistent. Si hi ha sospita de pancreatitis, s'ha de suspendre el tractament amb exenatida setmanal.
- No es recomana l'ús concomitant d'exenatida amb insulina, glinides (repaglinida i nateglinida), inhibidors de la  $\alpha$ -glucosidasa, inhibidors de la dipeptidil-peptidasa-4 o altres agonistes del receptor GLP-1, atès que no s'ha estudiat. No es recomana l'ús concomitant d'ambdues formulacions d'exenatida.
- La experiència en pacients amb índex de massa corporal (IMC)  $\leq 25$  és limitada.
- Quan s'utilitza exenatida en combinació amb una sulfonilurea, augmenta la incidència d'hipoglucèmia respecte a la sulfonilurea en monoteràpia, sobretot en pacients amb insuficiència renal. És per això que per reduir el risc d'hipoglucèmia associada s'ha de considerar la reducció de la dosi de sulfonilurea.
- S'han notificat casos de ràpida pèrdua de pes ( $> 1,5$  kg/setmana) en pacients tractats amb exenatida, la qual cosa pot tenir conseqüències perjudicials.
- L'efecte d'exenatida setmanal pot continuar després de la suspensió del tractament, atès que els nivells plasmàtics disminueixen en un període de 10 setmanes, fet que s'ha de tenir en compte en l'elecció d'altres medicaments i decidir la seva dosi.

## Interaccions amb aliments i medicaments<sup>8</sup>

- No és necessari ajustar la dosi de medicaments sensibles a un retard del buidatge gàstric, ja que no s'espera que provoqui reduccions clínicament significatives en el grau i la velocitat d'absorció de medicaments concomitants administrats per via oral.
- Sulfonilurees: pot ser necessari ajustar la dosi de sulfonilurea, a causa de l'increment del risc d'hipoglucèmia associat amb la teràpia amb sulfonilurees.

- Warfarina/acenocumarol: s'ha de vigilar l'INR a l'inici del tractament amb exenatida setmanal, en pacients en tractament amb warfarina o acenocumarol. S'han notificat casos d'augment de l'INR.

## Utilització en grups especials<sup>8</sup>

**Pacients d'edat avançada:** no és necessari ajustar la dosi. Cal tenir en compte la funció renal en aquest grup poblacional, ja que sol empitjorar amb l'edat. L'experiència clínica en pacients majors de 75 anys és molt limitada.

**Pacients pediàtrics:** no hi ha dades disponibles en nens i adolescents menors de 18 anys.

**Insuficiència renal:** no és necessari ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal lleu (aclarament de creatinina entre 50-80 ml/min). No està recomanat en pacients amb insuficiència renal moderada (aclarament de creatinina entre 30-50 ml/min) o insuficiència renal terminal o greu (aclarament de creatinina  $< 30$  ml/min).

**Insuficiència hepàtica:** no és necessari ajustar la dosi.

**Embaràs:** no s'ha d'utilitzar. Els estudis realitzats en animals han mostrat toxicitat per a la reproducció. Categoria C de la FDA.

**Lactància:** no s'ha d'utilitzar. Es desconeix si s'excreta en la llet materna.

**Dones en edat fèrtil:** a causa del llarg període d'eliminació d'exenatida setmanal, les dones en edat fèrtil han d'utilitzar mètodes anticonceptius durant el tractament. S'ha de suspendre el tractament almenys 3 mesos abans d'un embaràs planejat.

## Costos

### Cost incremental

A la Taula 3 es presenten els costos del tractament amb exenatida setmanal enfront dels comparadors de referència: sulfonilurees, pioglitazona, glinides, gliptines, anàlegs GLP-1.

Taula 3. Comparativa de cost del tractament avaluat enfront d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2014.

	Exenatida setmanal	Sulfonilurees	Pioglitazona	Repaglinida	Sitagliptina	Exenatida administració diària
Presentació*	Bydureon® 2 mg	Glibenclàmida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glisentida.**	Pioglitazona EFG 15 mg Pioglitazona EFG 30 mg	Repaglinida EFG 0,5 mg Repaglinida EFG 1 mg Repaglinida EFG 2 mg	Januvia® 100 mg	Byetta® 5 mcg Byetta® 10 mcg
Preu envàs (PVP) <sup>†</sup>	143,19	-	39,37 60,2	3,12 5,6 11,19	111,9	112,4 133,47
Preu unitari	35,80	0,02-0,39	0,70 1,08	0,03 0,06 0,12	1,99	1,87 2,22
Posologia	2 mg / setmana	-	15-30 mg/dia	0,5-16 mg/dia	100 mg/dia	DI: 5 mcg bid (1 mes) DM: 10 mcg bid
Cost/dia	NA	0,02-0,39	0,70-1,00	0,03-0,96	1,99	DI: 3,75 DM: 4,45
Cost tractament anual	1.718,28	7,3-142,35	255,5-392,38	10,95-350,4	729,35	1.602,82 <sup>§</sup>
Cost incremental anual enfront dels comparadors de referència; Mitjana (rang)						1.643,46€ (+ 1.575,93€ a + 1.710,98€ enfront de sulfonilurees 1.394,34€ (+ 1.325,90€ a + 1.462,78€ enfront de glitazones 1.537,61€ (+ 1.367,88€ a + 1.707,33€ enfront de repaglinida + 988,93€ enfront de sitagliptina +115,46€ enfront d'exenatida d'administració diària (primer any de tractament)

**bid:** dues vegades al dia; **DI:** dosi inicial; **DM:** dosi de manteniment; **NA:** no aplica.

\*Bydureon® 2 mg 4 vials; Byetta 5 i 10 mcg: 1 ploma precarregada 60 dosis; Januvia® 25 mg i 50 mg: 28 comprimits; Januvia® 100 mg: 56 comprimits; Pioglitazona EFG 15 mg i 30 mg: 56 comprimits; Repaglinida EFG 0,5 i 1 mg: 90 comprimits.

\*\* S'han considerat les diferents presentacions disponibles de totes les sulfonilurees comercialitzades, dosi d'inici i dosi màxima, i s'ha establert un rang de preus.

<sup>†</sup> PVP IVA, consultat en el Catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), 19 de Març 2014.

<sup>§</sup> Cost del tractament anual el primer any.

## Recomanacions d'altres agències avaluadores

S'han identificat tres informes d'avaluació realitzats per altres agències avaluadores, les recomanacions de les quals es mostren a la Taula 4.

Taula 4. Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre exenatida setmanal a la indicació avaluada.

Institució	Àmbit	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Regne Unit	El seu ús es considera adequat <sup>23</sup> : <ul style="list-style-type: none"><li>En triple teràpia (en combinació + MET i + SU/PIO) en pacients amb DM2 no controlats i:<ul style="list-style-type: none"><li>IMC <math>\geq</math> 35k kg/m<sup>2</sup> i problemes mèdics o psicològics deguts a l'obesitat.</li><li>IMC <math>&lt;</math> 35 kg/m<sup>2</sup> però en els quals el tractament amb insulina tingui implicacions laborals rellevants o en els quals la pèrdua de pes sigui beneficiosa per altres comorbilitats relacionades amb l'obesitat.</li></ul></li><li>En doble teràpia (+MET o +SU) únicament si:<ul style="list-style-type: none"><li>Existeix intolerància o contraindicació al tractament amb MET o amb SU i</li><li>Existeix intolerància o contraindicació al tractament amb iDPP-4 i amb tiazolidinediones.</li></ul></li></ul>
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	S'accepta el seu ús restringit com una alternativa de tercera línia de tractament <sup>24</sup> .
Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC)	West Midlands (UK)	Considera adequat el seu ús de manera restringida <sup>25</sup> .

**iDPP-4:** inhibidor de la dipeptidil-peptidasa-4; **IMC:** índex de massa corporal; **MET:** metformina; **PIO:** pioglitazona; **SU:** sulfonilurea.

## Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa que condueix al dictamen final s'ha realitzat entre exenatida d'administració setmanal i els comparadors de referència: sulfonilurees, pioglitazona, glinides, gliptines, anàlegs GLP-1 i insulina (NPH i glargina).

### 1. Eficàcia comparada

Els assajos comparatius van mostrar una reducció superior dels nivells d'HbA1c amb exenatida setmanal que amb exenatida diària, pioglitazona, sitagliptina i insulina glargina. Les diferències van oscil·lar entre -0,16% i -0,70% als assajos oberts, i entre -0,30% i -0,60% a l'únic assaig doble cec (enfront de sitagliptina i pioglitazona).

En comparació amb liraglutida (a dosi màxima d'1,8 mg), els resultats van ser favorables per a liraglutida, no aconseguint el criteri de no inferioritat.

La reducció en el pes va ser similar amb exenatida setmanal, exenatida diària o liraglutida; i superior amb exenatida setmanal en comparació amb pioglitazona, sitagliptina i insulina glargina.

La majoria dels assajos van tenir un disseny obert, per la

qual cosa els seus resultats podrien estar esbiaixats. Als assajos enfront d'exenatida diària es van incloure pacients tractats exclusivament amb exercici i dieta, pels quals no estaria indicat el tractament amb exenatida setmanal. A la resta dels estudis (excepte al DURATION-2) es van incloure pacients no controlats tant amb mono com amb doble teràpia, fet que dificulta la interpretació dels resultats.

No s'inclouen criteris de morbimortalitat com a variable de mesura de l'eficàcia. No s'ha comparat amb insulina NPH, ni en teràpia doble enfront de la combinació de metformina i sulfonilurea.

**Conclusió:** no concloent.

### 2. Seguretat comparada

Exenatida setmanal presenta major incidència d'efectes adversos gastrointestinals que pioglitazona, sitagliptina i insulina glargina i menor que liraglutida. En comparació amb exenatida diària, la formulació setmanal presenta menor incidència de nàusees i vòmits, similar en diarrea, però major incidència de reaccions en el lloc d'injecció (pruïja, nòduls) i desenvolupament d'anticossos antiexenatida.

El maneig de les potencials reaccions adverses greus (pancreatitis, reaccions gastrointestinals greus) pot resultar difícil atès que, per les seves característiques farmacocinètiques, els nivells plasmàtics d'exenatida romanen durant 10 setmanes després de la suspensió del fàrmac.

**Conclusió:** no concloent.

### 3. Pauta comparada

Superior enfront d'exenatida diària. Exenatida setmanal és una injecció subcutània una vegada a la setmana, enfront de dues vegades al dia, malgrat que requereix reconstitució enfront de la xeringa precarregada de la presentació diària.

Encara que la nova formulació ofereix l'avantatge potencial de la disminució del nombre d'injeccions, enfront d'altres anàlegs del GLP-1, no s'han fet estudis específics destinats a valorar el benefici en termes d'adherència.

Superior enfront d'insulina. Exenatida setmanal és una pauta fixa i setmanal.

Inferior enfront de les formulacions orals.

**Conclusió:** no concloent.

### 4. Cost comparat

**Conclusió:** cost superior (excepte per a liraglutida a dosi d'1,8 mg).

## Dictamen

### QUALIFICACIÓ

A

El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.

B

El seu ús és adequat en situacions concretes.

C

Existeixen alternatives terapèutiques més adequades

D

Alternativa terapèutica amb informació comparativa no concloent

Considerant les limitacions metodològiques dels assajos clínics en els quals s'ha avaluat l'eficàcia d'exenatida setmanal (la majoria de disseny obert), que no s'ha estudiat el seu efecte sobre la morbimortalitat i que no s'ha avaluat la seva eficàcia en doble teràpia enfront del comparador de referència (sulfonilurees), es recomana continuar utilitzant els fàrmacs antidiabètics amb major experiència d'ús.

# Annex I. Taules d'evidència

## INFORME D'EXENATIDA: TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris d'inclusió / exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (Mida de l'efecte / Intervals de confiança / valors p)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p><b>Drucker DJ, et al.</b> Lancet 2008; 372: 1240-50.</p> <p><b>(DURATION-1).</b></p> <p><b>Ref. 9</b></p> <p>Finançat per: Lilly i Amylin Pharmaceuticals.</p>	<p>Aleatoritzat, obert, controlat amb comparador. Estudi de no inferioritat i superioritat. (Criteri de no inferioritat: el límit superior de l'IC 95% de la diferència en el canvi en HbA1c respecte al basal entre tractaments fos inferior a 0,4%). Si es demostra la inferioritat es valora la superioritat. (Criteri de superioritat: aquest mateix límit fos inferior a 0).</p> <p>Durada: 30 setmanes.</p> <p><b>Objectiu:</b> Comparar l'eficàcia, seguretat i tolerància d'EX setmanal amb EX dues vegades al dia.</p>	<p>303 pacients amb DM2 en els quals la dieta i l'exercici o el tractament farmacològic amb MET, SU, TIA, o una combinació de dos d'aquests fàrmacs, no resulta totalment eficaç en el control de la glucèmia.</p> <p><b>Criteris d'inclusió:</b> Edat: ≥ 16 anys. HbA1c: 7,1-11,0%. Glucosa en dejú: ≤ 288 mg/dl. IMC: 25-45 kg/m<sup>2</sup>. Pes corporal estable.</p> <p>Tractament amb dieta i exercici, o tractament amb MET, SU, TIA, o una combinació de dos d'aquests fàrmacs.</p> <p><b>Criteris d'exclusió:</b> Tractament amb insulina, meglitinides o inhibidors de α-glucosidasa. Tractament amb corticoides. Tractament amb medicaments per perdre pes. Tractament amb fàrmacs que afectin a la motilitat intestinal. Tractament amb fàrmacs d'investigació. Qualsevol exposició prèvia a exenatida o anàleg GLP-1.</p>	<p><b>EX setmanal</b> (n = 148): 2 mg sc una vegada a la setmana.</p> <p><b>EX dues vegades al dia</b> (n = 147): 5 µg sc dues vegades/dia, 4 setmanes i 10 µg sc dues vegades/dia des de 4<sup>a</sup> setmana fins a final estudi.</p>	<p><b>Variable principal:</b> Reducció en HbA1c respecte al valor basal a les 30 setmanes.</p> <p><b>Variables secundàries:</b> Canvi mitjà en el pes corporal a les 30 setmanes.</p> <p><b>Efectes adversos:</b> Abandonaments per efectes adversos.</p> <p>Nàusees. Vòmits. Diarrea. Reaccions en el lloc d'injecció: pruija. Episodis d'hipoglucèmia lleu.</p>	<p>Anàlisi per ITT (n=295).</p> <p><b>HbA1c:</b> <b>EX setmanal:</b> -1,90%. <b>EX diària:</b> -1,50%. Diferència entre tractaments: - 0.33% [IC 95%: -0,54% a -0,12%, p=0,0023].</p> <p><b>Pes:</b> <b>EX setmanal:</b> -3,7%. (-3,1 kg en pacients sense nàusees, i -5,4 kg en pacients amb nàusees). <b>EX diària:</b> -3,6%. Diferència entre tractaments: [IC 95%: -1,3 a 1,1, p=0,89].</p> <p><b>Abandonaments totals:</b> <b>EX setmanal:</b> 13,0%. <b>EX diària:</b> 12,0%.</p> <p><b>Abandonaments per EA:</b> <b>EX setmanal:</b> 6,1%. <b>EX diària:</b> 4,8%.</p> <p><b>Nàusees:</b> <b>EX setmanal:</b> 26,4%. <b>EX diària:</b> 34,5%. Significativament inferior per a EX setmanal. Més freqüents a l'inici del tractament.</p> <p><b>Vòmits:</b> <b>EX setmanal:</b> 10,8%. <b>EX diària:</b> 18,6%.</p> <p><b>Diarrea:</b> <b>EX setmanal:</b> 13,5%. <b>EX diària:</b> 13,1%.</p> <p><b>Reaccions lloc injecció:</b> <b>EX setmanal:</b> 17,6%. <b>EX diària:</b> 1,4% .</p> <p><b>Hipoglucèmia lleu:</b> En tt. amb SU: <b>EX setmanal:</b> 14,5%. <b>EX diària:</b> 15,4%.</p> <p><b>Sense SU:</b> <b>EX setmanal:</b> 0,0%. <b>EX diària:</b> 1,1%.</p>	<p><b>Limitacions de l'estudi:</b> obert</p> <p>Al ser un assaig de no inferioritat, s'haurien de ratificar els resultats amb una anàlisi per protocol.</p> <p>A l'inici de l'estudi el 14% dels pacients en el grup d'EX setmanal i el 16% en el grup d'EX diària estaven tractats exclusivament amb dieta i exercici. L'addició d'EX a aquests pacients no s'inclou en les indicacions del fàrmac.</p> <p>Els nivells d'anticossos antiexenatida no van ser predictius de l'efecte en els canvis dels nivells d'HbA1c. Més pacients en el grup d'EX setmanal van desenvolupar títols alts d'anticossos.</p>	<p><b>Total : 2 punts</b></p> <p>Aleatorització: 1 Doble cec: 0 Pèrdues: 1 Aleatorització adequada: 0 Emmascarament adequat: 0</p>

**ADO:** antidiabètic oral; **Clcr:** aclariment de creatinina **DM2:** Diabetis Mellitus 2; **EA:** esdeveniment advers; **EX:** exenatida; **GI:** gastrointestinal; **GLP-1:** pèptid-1 similar al glucagó; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **IC:** interval de confiança; **ICC:** insuficiència cardíaca congestiva; **IMC:** index de massa corporal; **INS:** insulina; **ITT:** intenció de tractar; **LIRA:** liraglutida; **MET:** metformina; **PIO:** pioglitazona; **sc:** subcutània; **SITA:** sitagliptina; **SU:** sulfonilurea; **TIA:** tiazolidinediona; **vo:** via oral.

(\*) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3.

## Annex I. Taules d'evidència

INFORME D'EXENATIDA: TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris d'inclusió / exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (Mida de l'efecte / Intervals de confiança / valors p)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p><b>Blevins, et al.</b> J Clin Endocrinol Metab 2011 96(5): 1301-10.</p> <p><b>(DURATION-5).</b></p> <p><b>Ref. 10</b></p> <p>Finançat per: Lilly i Amylin Pharmaceuticals.</p>	<p>Aleatoritzat, obert, controlat amb comparador. Estudi de no inferioritat i superioritat. (Criteri de no inferioritat: el límit superior de l'IC 95% de la diferència en el canvi en HbA1c respecte al basal entre tractaments fos inferior a 0,4%). Si es demostra la inferioritat es valora la superioritat. (Criteri de superioritat: aquest mateix límit fos inferior a 0).</p> <p>Durada: 24 setmanes.</p> <p><b>Objectiu:</b> Comparar els efectes d'EX diària amb EX setmanal en el control glucèmic, control de pes i seguretat.</p>	<p>254 pacients amb DM2, en els quals almenys dos mesos de dieta i exercici o tractament farmacològic amb MET, SU, TIA, o una combinació de dos d'aquests fàrmacs, no ha resultat totalment eficaç en el control de la glucèmia.</p> <p><b>Criteris d'inclusió:</b> Edat: ≥ 18 anys. HbA1c: 7,1-11,0%. Glucosa en dejú: ≤ 280 mg/dl. IMC: 25-45 kg/m<sup>2</sup>. Pes corporal estable. Tractament amb dieta i exercici, o tractament amb MET, SU, TIA, o una combinació de dos d'aquests fàrmacs.</p> <p><b>Criteris d'exclusió:</b> No consten.</p> <p>No està permès el tractament amb medicaments per perdre pes.</p>	<p><b>EX setmanal</b> (n = 129): 2 mg sc una vegada a la setmana.</p> <p><b>EX dues vegades al dia</b> (n = 123): 5 µg sc dues vegades/dia, 4 setmanes i 10 µg sc dues vegades/dia des de 4<sup>a</sup> setmana fins a final estudi.</p>	<p><b>Variable principal:</b> Reducció en HbA1c respecte al valor basal a les 24 setmanes.</p> <p><b>Variables secundàries:</b> Canvi mitjà en el pes corporal a les 24 setmanes.</p> <p><b>Efectes adversos:</b> Abandonaments per efectes adversos.</p> <p>Nàusees. Vòmits. Diarrea. Reaccions en el lloc d'injecció. Episodis d'hipoglucèmia lleu.</p>	<p>Anàlisi per ITT (n=252).</p> <p><b>HbA1c:</b> <b>EX setmanal:</b> -1,60%. <b>EX diària:</b> -0,90%. Diferència entre tractaments: - 0,70% [IC 95%: -0,90 a -0,40, p&lt;0,0001].</p> <p><b>Pes:</b> <b>EX setmanal:</b> -2,3%. <b>EX diària:</b> -1,4 kg. Diferència entre tractaments: -0,95 [IC 95%: -1,91 a 0,01].</p> <p><b>Abandonaments totals:</b> <b>EX setmanal:</b> 15,5%. <b>EX diària:</b> 23,0%.</p> <p><b>Abandonaments per EA:</b> <b>EX setmanal:</b> 4,6%. <b>EX diària:</b> 4,8%.</p> <p><b>Nàusees:</b> <b>EX setmanal:</b> 14%. <b>EX diària:</b> 35%. Significativament inferior per a EX setmanal. La incidència va anar disminuint al llarg del tractament. Nàusees més greus en pacients tractats amb EX diària.</p> <p><b>Vòmits:</b> <b>EX setmanal:</b> 4,7%. <b>EX diària:</b> 8,9%.</p> <p><b>Diarrea:</b> <b>EX setmanal:</b> 9,3%. <b>EX diària:</b> 4,1%.</p> <p><b>Reaccions es lloc d'injecció:</b> <b>EX setmanal:</b> 13,0%. <b>EX diària:</b> 10,0% .</p> <p><b>Hipoglucèmies lleus:</b> Només en tractament amb SU: <b>EX setmanal:</b> 5 pacients. <b>EX diària:</b> 4 pacients.</p> <p>1 cas de pancreatitis amb EX setmanal que va obligar a abandonar l'assaig.</p>	<p><b>Limitacions de l'estudi:</b> obert i alta taxa d'abandonaments en el grup d'EX diària (23%).</p> <p>Al ser un assaig de no inferioritat, s'haurien de ratificar els resultats amb una anàlisi per protocol.</p> <p>A l'inici de l'estudi el 16% dels pacients en el grup d'EX setmanal i el 21% en el grup d'EX diària eren tractats exclusivament amb dieta i exercici.</p> <p>Els nivells d'anticossos antiexenatida no van ser predictius de l'efecte en els canvis dels nivells d'HbA1c. Més pacients en el grup d'EX setmanal van desenvolupar títols alts d'anticossos.</p>	<p><b>Total : 3 punts</b></p> <p>Aleatorització: 1 Doble cec: 0 Pèrdues: 1 Aleatorització adequada: 1 Emmascarament adequat: 0</p>

ADO: antidiabètic oral; Clcr: aclariment de creatinina DM2: Diabetis Mellitus 2; EA: esdeveniment advers; EX: exenatida; GI: gastrointestinal; GLP-1: pèptid-1 similar al glucagó; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IC: interval de confiança; ICC: insuficiència cardíaca congestiva; IMC: índex de massa corporal; INS: insulina; ITT: intenció de tractar; LIRA: liraglutida; MET: metformina; PIO: pioglitazona; sc: subcutània; SITA: sitagliptina; SU: sulfonilurea; TIA: tiazolidinediona; vo: via oral.

(\*) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3.



## Annex I. Taules d'evidència

INFORME D'EXENATIDA: TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris d'inclusió / exclusió)	Pauta de tractament	Variabls de mesura (end-point)	Resultats (Mida de l'efecte / Interval de confiança / valors p)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p><b>Bergental, et al.</b> Lancet 2010; 376: 431-9.</p> <p><b>(DURATION-2).</b></p> <p><b>Ref. 11</b></p> <p>Finançat per: Eli Lilly i Amylin Pharmaceuticals.</p>	<p>Aleatoritzat, doble cec, controlat amb comparador. Estudi de superioritat.</p> <p>Durada: 26 setmanes.</p> <p><b>Objectiu:</b> Comparar l'eficàcia, seguretat i tolerància d'EX setmanal amb dosis màximes de sitagliptina i pioglitazona.</p>	<p>514 pacients amb DM2, en els quals, almenys dos mesos abans de l'inici de l'estudi, el tractament farmacològic amb MET no resulta totalment eficaç en el control de la glucèmia.</p> <p>Els pacients van rebre MET durant tot l'assaig</p> <p><b>Criteris d'inclusió:</b> Edat: ≥ 18 anys. HbA1c: 7,1-11,0%. Glucosa en dejú: ≤ 280 mg/dl. IMC: 25-45 kg/m². Pes corporal estable.</p> <p><b>Criteris d'exclusió:</b> Malaltia hepàtica o augment d'enzims hepàtics tres vegades per sobre del límit normal. Malaltia renal. Edema, ICC. Gastroparèsia. Tractament amb EX, SU, gliptines, pioglitazona o anàlegs GLP-1, 3 mesos abans de l'inici. Tractament amb INS dos setmanes abans de l'inici. Tractament amb meglitinides o inhibidors de α-glucoSIDASA 30 dies abans de l'inici. Tractament amb corticoides. Tractament amb medicaments que metabolitzen via CYP2C8, inclosos gemfibrozil i rifampicina. EA amb gliptines o pioglitazona. Tractament amb fàrmacs d'investigació.</p>	<p><b>EX setmanal</b> (n = 160): 2 mg sc una vegada a la setmana + placebo oral.</p> <p><b>SITA</b> 100 mg vo (n = 166) + placebo sc.</p> <p><b>PIO</b> 45 mg vo (n = 165) + placebo sc.</p>	<p><b>Variable principal:</b> Reducció en HbA1c respecte al valor basal a les 26 setmanes.</p> <p><b>Variabls secundàries:</b> Canvi mitjà en el pes corporal a les 26 setmanes.</p> <p><b>Efectes adversos:</b> Abandonaments per efectes adversos.</p> <p>Nàusees. Vòmits. Diarrea.</p>	<p>Anàlisi per ITT (n=491).</p> <p><b>HbA1c:</b> <b>EX setmanal:</b> -1,55%. <b>SITA:</b> -0,92%. <b>PIO:</b> -1,23%.</p> <p>Diferència entre tractaments: -0,60% [IC 95%: -0,90 a -0,40, p=0,0001] per a EX vs SITA. -0,30% [IC 95%: -0,60 a -0,10, p=0,0165] per a EX vs PIO.</p> <p><b>Pes:</b> <b>EX setmanal:</b> -2,3%. <b>SITA:</b> -0,8%. <b>PIO:</b> -2,8%.</p> <p>Diferència entre tractaments: -1,5 kg [IC 95%: -2,4 a -0,7, p=0,0002] per a EX vs SITA. -5,1% [IC 95%: -5,9 a -4,3, p=0,0001] per a EX vs PIO.</p> <p><b>Abandonaments totals:</b> <b>EX setmanal:</b> 21%. <b>SITA:</b> 13%. <b>PIO:</b> 21%.</p> <p><b>Abandonaments per EA:</b> <b>EX setmanal:</b> 6,9%. <b>SITA:</b> 3,0%. <b>PIO:</b> 3,6%.</p> <p><b>Nàusees:</b> <b>EX setmanal:</b> 24%. <b>SITA:</b> 10%. <b>PIO:</b> 5%.</p> <p><b>Vòmits:</b> <b>EX setmanal:</b> 11%. <b>SITA:</b> 2%. <b>PIO:</b> 3%.</p> <p><b>Diarrea:</b> <b>EX setmanal:</b> 18%. <b>SITA:</b> 10%. <b>PIO:</b> 7%.</p> <p>L'EA més freqüent que va provocar la retirada de l'assaig en més d'un pacient va ser diarrea (2 pacients en cada grup d'EX i SITA).</p> <p>Les infeccions del tracte respiratori superior i l'edema perifèric van ser més freqüents en el grup de PIO (infeccions: EX 4%, SITA 9% i PIO 10%; edema: EX 1%, SITA 3% i PIO 8%).</p>	<p><b>Limitacions de l'assaig:</b> alta proporció d'abandonaments en els grups d'EX setmanal i PIO (21%).</p>	<p><b>Total : 5 punts</b></p> <p>Aleatorització: 1 Doble cec: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització adequada: 1 Emmascarament adequat: 1</p>

ADO: antidiabètic oral; Clcr: aclariment de creatinina DM2: Diabetis Mellitus 2; EA: esdeveniment advers; EX: exenatida; GI: gastrointestinal; GLP-1: pèptid-1 similar al glucagó; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IC: interval de confiança; ICC: insuficiència cardíaca congestiva; IMC: índex de massa corporal; INS: insulina; ITT: intenció de tractar; LIRA: liraglutida; MET: metformina; PIO: pioglitazona; sc: subcutània; SITA: sitagliptina; SU: sulfonilurea; TIA: tiazolidinediona; vo: via oral.

(\*) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3.

## Annex I. Taules d'evidència

INFORME D'EXENATIDA: TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris d'inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (Mida de l'efecte / Interval de confiança / valors p)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p><b>Diamant, et al.</b> Lancet 2010; 375: 2234-43.</p> <p><b>(DURATION-3).</b></p> <p><b>Ref. 12</b></p> <p>Finançat per: Amylin Pharmaceuticals; Eli Lilly and Company.</p>	<p>Aleatoritzat, doble cec, controlat amb comparador. Estudi de superioritat.</p> <p>Durada: 26 setmanes.</p> <p><b>Objectiu:</b> Comparar l'eficàcia i seguretat d'EX setmanal amb insulina glargina una vegada al dia en pacients amb DM2 i control glucèmic inadequat malgrat el tractament amb MET o MET + SU.</p>	<p>467 pacients amb DM2, en els quals el tractament amb MET o la combinació de MET i SU no havien aconseguit un control glucèmic adequat durant almenys 3 mesos.</p> <p><b>Criteris d'inclusió:</b> Edat: ≥ 18 anys. HbA1c: 7,1-11,0%. IMC: de 25 a 45 kg/m<sup>2</sup>. Pes corporal estable almenys 3 mesos.</p> <p><b>Criteris d'exclusió:</b> Historia clínica significativa de: - Malaltia cardíaca. - Malaltia hepàtica. - Malaltia renal. - Malaltia oncolítica o retinopatia proliferativa. Més de tres episodis d'hipoglucèmia greu en els 6 mesos previs a l'inici. Tractament glucocorticoides sistèmics, INS, TIA, inhibidors de α-glucosidasa, meglitinides, EX diària, inhibidors de la dipeptidil-peptidasa-4, o acetat de pramlintida. Tractament amb medicaments per la pèrdua de pes.</p>	<p><b>EX setmanal</b> (n = 233): 2 mg sc una vegada a la setmana.</p> <p>INS glargina (n = 223) 10 UI/dia preferiblement abans d'anar a dormir (els pacients haurien d'anar ajustant la dosi fins aconseguir una glucèmia en dejú de 72-99 mg/dl).</p>	<p><b>Variable principal:</b> Reducció en HbA1c respecte al valor basal a les 26 setmanes.</p> <p><b>Variables secundàries:</b> Canvi en el pes corporal.</p> <p><b>Efectes adversos:</b> Abandonaments per efectes adversos.</p> <p>Nàusees. Diarrea. Reaccions en el lloc d'injecció. Nasofaringitis. Mal de cap.</p>	<p>Anàlisi per ITT (n=456).</p> <p><b>HbA1c:</b> <b>EX setmanal:</b> -1,47%. <b>Insulina glargina:</b> -1,31%. Diferència entre tractaments: -0,16% [IC 95%: -0,29 a -0,03].</p> <p><b>Pes:</b> <b>EX setmanal:</b> -2,6 kg. <b>Insulina glargina:</b> 1,4 kg. Diferència entre tractaments: -4,0 kg [IC 95%: -4,6 a -3,5].</p> <p><b>Abandonaments totals:</b> <b>EX setmanal:</b> 10,3%. <b>INS glargina:</b> 6,3%.</p> <p><b>Abandonaments per EA:</b> <b>EX setmanal:</b> 5%. <b>INS glargina:</b> 1%.</p> <p><b>Nàusees:</b> <b>EX setmanal:</b> 13%. <b>INS glargina:</b> 1%.</p> <p><b>Diarrea:</b> <b>EX setmanal:</b> 9%. <b>INS glargina:</b> 4%.</p> <p><b>Reaccions en el lloc d'injecció:</b> <b>EX setmanal:</b> 13%. <b>INS glargina:</b> 2%.</p> <p><b>Nasofaringitis:</b> <b>EX setmanal:</b> 13%. <b>INS glargina:</b> 17%.</p> <p><b>Mal de cap:</b> <b>EX setmanal:</b> 10%. <b>INS glargina:</b> 7%.</p>	<p><b>Limitacions de l'assaig:</b> obert</p> <p>70% dels pacients tractats amb MET en monoteràpia; 30% amb teràpia doble (MET + SU).</p> <p>Al final de l'estudi, la dosi mitjana d'INS glargina quasi es va triplicar, passant de 10 UI/dia a l'inici del tractament a 31 UI/dia per al grup de pacients tractats amb INS glargina.</p> <p>Aproximadament el 25% dels pacients en el grup de tractament d'EX setmanal i el 23% en el de tractats amb INS glargina va reduir la seva dosi de SU en qualsevol moment durant l'estudi.</p>	<p><b>Total : 3 punts</b></p> <p>Aleatorització: 1 Doble cec: 0 Pèrdues: 1 Aleatorització adequada: 1 Emmascarament adequat: 0</p>

ADO: antidiabètic oral; Clcr: aclariment de creatinina DM2: Diabetis Mellitus 2; EA: esdeveniment advers; EX: exenatida; GI: gastrointestinal; GLP-1: pèptid-1 similar al glucagó; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IC: interval de confiança; ICC: insuficiència cardíaca congestiva; IMC: índex de massa corporal; INS: insulina; ITT: intenció de tractar; LIRA: liraglutida; MET: metformina; PIO: pioglitazona; sc: subcutània; SITA: sitagliptina; SU: sulfonilurea; TIA: tiazolidinediona; vo: via oral.

(\*) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3.

## Annex I. Taules d'evidència

INFORME D'EXENATIDA: TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris d'inclusió / exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (Mida de l'efecte / Interval de confiança / valors p)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p><b>Buse, et al.</b> Lancet 2013; 381: 117-124.</p> <p><b>(DURATION-6).</b></p> <p><b>Ref. 13</b></p> <p>Finançat per Eli Lilly i Amylin Pharmaceuticals.</p>	<p>Aleatoritzat, obert, controlat amb comparador. Estudi de no inferioritat.</p> <p>Durada: 26 setmanes.</p> <p><b>Objectiu:</b> Comparar l'eficàcia i seguretat de LIRA una vegada al dia amb EX setmanal en pacients amb DM2 i control glucèmic inadequat, malgrat el tractament amb dieta i exercici i fàrmacs ADOs.</p>	<p>912 pacients amb DM2, en els quals la dieta i l'exercici junt amb el tractament farmacològic amb dosis màximes de MET, SU, MET amb SU o MET amb PIO no ha resultat totalment eficaç en el control de la glucèmia.</p> <p><b>Criteris d'inclusió:</b> Edat: ≥ 18 anys. HbA1c: 7,1-11,0%. IMC: ≤ 45 kg/m<sup>2</sup>. Pes corporal estable</p> <p><b>Criteris d'exclusió:</b> Malaltia cardíaca activa en els tres mesos previs a l'inici. Malaltia GI. greu. Carcinoma medul·lar. Malaltia renal o hepàtica. Clcr &lt; 60 ml/min. Pancreatitis aguda o crònica. Hemoglobinopatia. Anèmia hemolítica. Dos o més episodis d'hipoglucèmia greu en els 6 mesos previs a l'inici. Tractament amb INS, inhibidors de α-glucosidasa, meglitinides, gliptines, anàlegs GLP-1 o rosiglitazona.</p>	<p><b>EX setmanal</b> (n = 461): 2 mg sc una vegada a la setmana.</p> <p><b>Liraglutida</b> (n = 450): 1,8 mg sc una vegada al dia.</p>	<p><b>Variable principal:</b> Reducció en HbA1c respecte al valor basal a les 26 setmanes.</p> <p><b>Variables secundàries:</b> Canvi mitjà en el pes corporal a les 26 setmanes.</p> <p><b>Efectes adversos:</b> Abandonaments per efectes adversos.</p> <p>Nàusees. Vòmits. Diarrea. Nòduls en el lloc d'injecció.</p>	<p>Anàlisi per ITT (n=911).</p> <p><b>HbA1c:</b> <b>EX setmanal:</b> -1,28%. <b>Liraglutida:</b> -1,48%. Diferència entre tractaments: 0,21% [IC 95%: 0,08% a 0,33%, p=0,002].</p> <p>No compleix criteri de no inferioritat (límit superior de l'IC &lt; 0,25%).</p> <p><b>Pes:</b> <b>EX setmanal:</b> -2,68%. <b>Liraglutida:</b> -3,57%. Diferència entre tractaments: 0,90 kg [IC 95%: 0,39 a 1,40].</p> <p><b>Abandonaments totals:</b> EX setmanal: 13%. Liraglutida: 13%.</p> <p><b>Abandonaments per EA:</b> EX setmanal: 3%. Liraglutida: 5%.</p> <p><b>Nàusees:</b> EX setmanal: 9%. Liraglutida: 21%.</p> <p><b>Vòmits:</b> EX setmanal: 4%. Liraglutida: 11%.</p> <p><b>Diarrea:</b> EX setmanal: 6%. Liraglutida: 13%.</p> <p><b>Nòduls en el lloc d'injecció:</b> EX setmanal: 10%. Liraglutida: 1%.</p> <p>1 cas de pancreatitis amb EX setmanal que va obligar a abandonar l'assaig.</p>	<p><b>Limitacions de l'assaig:</b> obert i dosi màxima de liraglutida (1,8 mg) en lloc d'utilitzar dosi habitual d'1,2 mg.</p>	<p><b>Total : 3 punts</b></p> <p>Aleatorització: 1 Doble cec: 0 Pèrdues: 1 Aleatorització adequada: 1 Emmascarament adequat: 0</p>

ADO: antidiabètic oral; Clcr: aclariment de creatinina DM2: Diabetis Mellitus 2; EA: esdeveniment advers; EX: exenatida; GI: gastrointestinal; GLP-1: pèptid-1 similar al glucagó; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IC: interval de confiança; ICC: insuficiència cardíaca congestiva; IMC: índex de massa corporal; INS: insulina; ITT: intenció de tractar; LIRA: liraglutida; MET: metformina; PIO: pioglitazona; sc: subcutània; SITA: sitagliptina; SU: sulfonilurea; TIA: tiazolidinediona; vo: via oral.

(\*) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3.

## Annex II. Taula de seguretat

INFORME D'EXENATIDA: VALORACIÓ DE LA SEURETAT COMPARADA			
		Exenatida setmanal	Exenatida dues vegades al dia
RAM MÉS RELLEVANTS	Nàusees:	14,0-26,4%	35,0%
	Vòmits:	4,7-10,8%	8,9-18,6%
	Reaccions en el lloc d'injecció (global):	13%	10%
	Pruïja-eritema en el lloc d'injecció:	6,0-17,6%	1,4-2,4%
	Anticossos antiexenatida:	49-64%	36,3%
	Pancreatitis:	1 cas	0
TAXA D'ABANDONAMENTS	% d'abandonaments per RA dels principals ACA (rang)	5,0-6,9%	4,8-5,0%
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA <i>(Existeix informació en els grups següents?)</i>	Nens (Sí/No)	No	No
	Ancians (Sí/No)	No (experiència clínica limitada en > 75 anys).	No (precaució en > 70 anys. Procedir amb precaució en canvi de dosi de 5 mcg a 10 mcg. Experiència clínica molt limitada en > 75 anys)
	Embaràs (Sí/No)	No	No
	Lactància (Sí/No)	No	No
	Comorbiditat (descriure)	<ul style="list-style-type: none"> <li>No recomanat en insuficiència renal moderada (CICr 30-50 mL/min) i terminal o greu (CICr &lt; 30 mL/min).</li> <li>No recomanat en malaltia gastrointestinal greu.</li> </ul>	Ídem
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut (+,+,+,+++)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Risc d'hipoglucèmia en tractament concomitant amb SU, recomanat reduir la dosi de SU. (+)</li> <li>Amb warfarina risc d'increment d'INR. (++)</li> <li>No es necessari ajustar la dosi de medicaments sensibles a un retard del buidat gàstric, ja que no s'espera que provoqui reduccions clínicament significatives en el grau i la velocitat d'absorció de medicaments concomitants administrats per via oral. (+).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Risc d'hipoglucèmia en tractament concomitant amb SU, recomanat reduir la dosi de SU. (+)</li> <li>Amb warfarina risc d'increment d'INR. (++)</li> <li>Alenteix el buidat gàstric i pot reduir el grau i velocitat d'absorció de medicaments administrats per via oral: precaució amb medicaments d'estret marge terapèutic o medicaments que requereixin un acurat monitoratge clínic,</li> <li>Les formulacions gastroresistents (IBP) o medicaments en els quals la seva eficàcia depengui del llinard de concentració (p.ex. antibiòtics) s'hauran d'administrar 1 hora abans o 4 hores després de la injecció d'exenatida diària (++)/+++).</li> </ul>
EFFECTE DE CLASSE	SÍ/NO (descriure)	NO	NO
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ	Relacionats amb la posologia i amb la forma d'administració (descriure)	Probable	Probable
PLA DE RISCOS	SÍ/NO (descriure)	<ul style="list-style-type: none"> <li>SI.</li> <li>S'han demanat estudis de vigilància de seguretat post comercialització per valorar: <ul style="list-style-type: none"> <li>Identificar i quantificar efectes adversos menys freqüents (risc cardiovascular, pancreatitis, càncer tiroïdal, càncer de pàncrees, fallida renal).</li> <li>Identificar els riscos associats a anticossos antiexenatida (centrat principalment en reaccions anafilàctiques).</li> </ul> </li> </ul>	SI Ídem
VALORACIÓ GLOBAL DE RA	A partir dels criteris especificats en els apartats anteriors (superior, semblant, inferior)	<ul style="list-style-type: none"> <li>SUPERIOR: menor incidència de nàusees i vòmits.</li> <li>INFERIOR: major incidència de reaccions en el lloc d'injecció i major incidència d'anticossos antiexenatida.</li> </ul>	-

ACA: assaig clínic aleatoritzat; CICr: aclariment de creatinina; IBP: inhibidor bomba de protons; INR: international normalized ratio; RA: reacció adversa; SU: sulfonilurea

## BIBLIOGRAFIA

1. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal use recommendations for second and third-line therapy for patients with type 2 diabetes. Ottawa: The Agency;2013. (CADTH optimal use report;vol.3,no1d). Disponible a: <http://goo.gl/N6OqAE>
2. Mata M., Cos F.X., Morros, R., Diego L., Barrot J., Berengué M., Brugada M., Carrera T., Cano J.F., Estruch M., Garrido J.M., Mendoza G., Mesa J., Muñoz M., Recasens A., Vallès J.A. Abordatge de la diabetis mellitus tipus 2 [en línia]. 2a ed. Barcelona: Institut Català de la Salut, 2013 (Guies de pràctica clínica i material docent, núm. 15). Disponible a: <http://goo.gl/qo6041>
3. Pautes per al tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013. (Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària del Servei Català de la Salut; 1/2013). Disponible a: [aquas.gencat.cat](http://aquas.gencat.cat)
4. National Institute of Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. May 2009. Disponible a: <http://goo.gl/PvDOFI>
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes: guideline n° 116. March 2010. Disponible a: <http://goo.gl/gztk72> [consultat octubre 2013].
6. 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.
7. Dictamen Exenatida. Comité d'Avaluació de Nous Medicaments. Institut Català de la Salut. Desembre 2009. Disponible a: <http://goo.gl/byTqVi>
8. Ficha técnica Bydureon® (exenatida). Laboratorio Eli Lilly Nederland Bv. Disponible a: <http://goo.gl/JoKrFV>
9. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, Porter L; 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.
10. Blevins T, Pullman J, Malloy J, Yan P, Taylor K, Schulteis C, Trautmann M, Porter L. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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: 252-258.
15. Comité de Medicaments de Uso Humano (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR): Bydureon (Exenatide). Disponible a: <http://goo.gl/BEb3Jj>
16. Ficha Técnica de Victoza®. Lab. Novo Nordisk A/S. Disponible a: <http://goo.gl/lhtJ6E>
17. National Institute for Health and Clinical Excellence. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus – Final appraisal determination. September 2010. Disponible a: <http://www.nice.org.uk> [consultat novembre 2013].
18. Macconell, Pencek R, Li i et al. Exenatide once weekly: sustained improvement in glycemic control and cardiometabolic measures through 3 years. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013; 6: 31-41.
19. 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.
20. Diamant M, Van Gaal L, Guerci B et al. Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial; *The Lancet Diabetes & Endocrinology*; 2014; 2 (6): 464-73.
21. FDA Drug Safety Communication: FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and precancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes. 3-14-2013.
22. Comité de Medicaments de Uso Humano (CHMP). Press release. Investigation into GLP-1 based diabetes therapies concluded. July 2013. EMA /463027/2013. Disponible a: <http://goo.gl/ScMGAE>
23. Exenatide prolonged-release suspension for injection in combination with oral antidiabetic therapy for the treatment of type 2 diabetes. NICE technology appraisal guidance. Issued: February 2012. 248. Disponible a: <http://goo.gl/KcQM2o>
24. Exenatide 2mg powder and solvent for prolonged-release suspension for injection (Bydureon®) SMC No. (748/11). Disponible a: <http://goo.gl/jlYpjf>
25. Exenatide (once-weekly) (Bydureon®) for the treatment of type 2 diabetes. Midlans Therapeutics Review and Advisory Committee. September 2011

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

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

### Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: **Exenatida d'administració setmanal.** Tractament de la diabetis mellitus tipus 2 en combinació amb: metformina, sulfonilurea, tiazolidinediona, metformina+sulfonilurea o metformina + tiazolidinediona. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014.

© 2014, Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, Maig 2014. Barcelona

Dipòsit Legal: B. 20403-2014



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut



CatSalut

Servei Català  
de la Salut

[www.gencat.cat/catsalut](http://www.gencat.cat/catsalut)