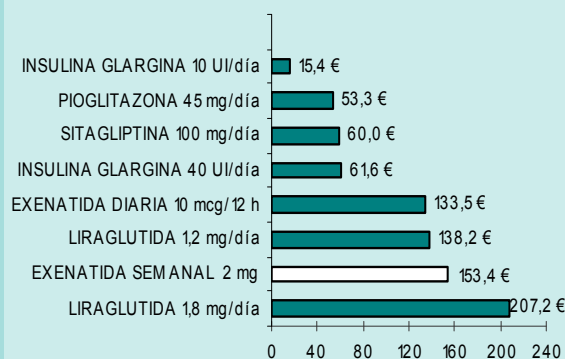


# EXENATIDA SEMANAL

- **Exenatida, en una nueva formulación de pauta semanal subcutánea, se ha autorizado para el tratamiento de la DM2 en combinación con metformina, sulfonilurea, pioglitazona, metformina+sulfonilurea o metformina+pioglitazona en adultos que no alcanzan un control glucémico adecuado.**
- **En ensayos clínicos en su mayoría de diseño abierto, obtiene mejores resultados en la reducción de los niveles plasmáticos de la HbA1c frente a exenatida diaria, sitagliptina, pioglitazona e insulina glargina, pero no con liraglutida. 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; con 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.**
- **La nueva formulación supone pasar de dos inyecciones diarias a una inyección semanal, pudiendo aportar ventajas para el paciente, si bien requiere reconstitución.**

Coste mensual del tratamiento (€)



## Presentación

**Bydureon®** (Bristol Myers Squibb / Astrazeneca Eeig )

2,0 mg 4 viales polvo y 4 jeringas disolvente 1,5 ml (143,19 €)

Condiciones de Dispensación: Receta médica. Visado de Inspección

Comercializado: Mayo 2013

Evaluado: Noviembre 2013

[-]

0

NO VALORABLE  
INFORMACIÓN INSUFICIENTE

1

NO SUPONE AVANCE  
TERAPÉUTICO

2

APORTA EN SITUACIONES  
CONCRETAS

3

MODESTA MEJORA  
TERAPÉUTICA

4

IMPORTANTE MEJORA  
TERAPÉUTICA

[+]

## Exenatida semanal no modifica el papel de exenatida diaria en la terapéutica de la DM2 pero ofrece ventajas posológicas

### INDICACIONES<sup>1</sup>

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.

Requiere visado de la Inspección para su financiación por el SNS: Restringido a pacientes adultos con sobrepeso cuyo índice de masa corporal sea igual o mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>.

### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>

Exenatida pertenece al grupo de los incretín miméticos. Es un agonista de los receptores del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1).

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.

### POSOLOGÍA<sup>1</sup>

La dosis recomendada es de 2 mg de exenatida una vez a la semana, vía subcutánea. Requiere reconstitución previa a su administración. Se recomienda una formación apropiada para quienes administren el producto.

### EFICACIA CLÍNICA

La eficacia y seguridad de exenatida (EX) semanal se han investigado en el programa DURATION que consta de 6 estudios en fase III<sup>2-7</sup> frente a varios comparadores activos y realizados en pacientes con DM2 con una edad ≥16 años, un índice de masa corporal de 25-45 kg/m<sup>2</sup> (<45 kg/m<sup>2</sup> en DURATION-6), hemoglobina glicosilada (HbA1c) entre 7,1 y 11,0%, y peso estable.

En el **DURATION-1**<sup>2</sup> (n=303) y en el **DURATION-5**<sup>3</sup> (n=254), ensayos clínicos aleatorizados, con diseño abierto, de 30 y 24 semanas respectivamente, que compararon EX semanal (2 mg) frente a EX diaria, la reducción en la HbA1c fue superior en el grupo tratado con EX semanal.

El cambio de HbA1c respecto al nivel basal fue de -1,90% para EX semanal, y de -1,50% para EX diaria en el DURATION-1; y de -1,60% para EX semanal y de -0,90% para EX diaria en el DURATION-5.

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

Una proporción alta de los pacientes incluidos en estos dos ensayos (14,9-18,7%)<sup>8</sup> estaban siendo tratados exclusivamente con ejercicio y dieta, por lo que la adición de EX en estos pacientes no se adecua a las indicaciones establecidas para el fármaco<sup>9</sup>.

En el **DURATION-2**<sup>4</sup> ( $n=514$ ), único con diseño doble ciego, de 26 semanas, se observó una reducción mayor en la HbA1c con EX semanal (-1,55%) que con sitagliptina 100 mg (-0,92%) y pioglitazona 45 mg (-1,23%). EX 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 ( $p<0,0001$ ).

En comparación con insulina glargina, en el **DURATION-3**<sup>5</sup>, ensayo abierto de 26 semanas, en 467 pacientes, EX semanal consiguió una reducción en los niveles de HbA1c respecto al basal de -1,47% frente a -1,31% con insulina glargina. En relación con el peso, se produjo una disminución en el grupo tratado con EX semanal (-2,6 kg), y un aumento en el grupo tratado con insulina glargina (1,4 kg,  $p<0,001$ ).

EX semanal también se comparó con liraglutida a dosis de 1,8 mg/día en el ensayo abierto **DURATION-6**<sup>6</sup> ( $n=912$ ). La diferencia entre los dos grupos en la reducción de HbA1c no cumplió el criterio de no inferioridad; EX semanal obtuvo una reducción de -1,28% y liraglutida de -1,48%. La dosis de liraglutida utilizada en el ensayo es la máxima autorizada según la ficha técnica<sup>10</sup>, y el NICE no recomienda utilizar esta dosis de liraglutida en terapia doble o triple<sup>11</sup>, lo que puede limitar la aplicabilidad de los resultados.

Ninguno de los ensayos incluye criterios de morbimortalidad como variable de medida de eficacia.

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes de la formulación semanal de EX ( $\geq 5\%$  de los tratados) fueron principalmente gastrointestinales (náusea, vómitos, diarrea y estreñimiento), reacciones en el

lugar de la inyección (prurito, nódulos, eritema), hipoglucemia (con más frecuencia en combinación con una sulfonilurea) y dolor de cabeza.

Comparando ambas formulaciones de EX, la frecuencia de los efectos adversos gastrointestinales en su conjunto con EX semanal fue del 41% y de un 52% con EX diaria<sup>2,3,8</sup>. Las náuseas y los vómitos fueron menos frecuentes con EX semanal que con EX diaria (20% vs 34%, y 8% vs 19%, respectivamente)<sup>2,3,8</sup>; la frecuencia de diarrea fue similar en ambos grupos (13%).

Las reacciones en el lugar de inyección se observaron con mayor frecuencia con EX semanal que con los comparadores (16% vs 2-7%). Los pacientes que desarrollaron anticuerpos antiexenatida, hecho más frecuente con EX semanal (49-64% vs 36,3% con EX diaria), tendieron a padecer más reacciones en el lugar de la inyección (enrojecimiento y picor)<sup>1,8</sup>.

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<sup>8</sup>.

Nota: Para completar información sobre seguridad, consultar la ficha técnica.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

De acuerdo a las guías de práctica clínica<sup>18,19</sup>, los análogos de GLP-1 (exenatida y liraglutida) serían adecuados en terapia triple en pacientes con un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30^{19}$ - $35^{18}$  Kg/m<sup>2</sup> y con problemas médicos asociados a su sobrepeso; o en pacientes con IMC  $< 35$  Kg/m<sup>2</sup> en los que el uso de insulina resulta problemático o la pérdida de peso mejoraría otros problemas de salud o factores de riesgo asociados<sup>9,18</sup>. Sólo debería continuarse el tratamiento si se ha conseguido una reducción de la HbA1c de al menos 1% y una pérdida de peso de al menos un 3% respecto al inicial a los seis meses de tratamiento<sup>9</sup>.

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<sup>9,18,19</sup>.

Según los datos de los ensayos clínicos en los que se compara la nueva formulación de 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 HbA1c 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 HbA1c 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 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. Tampoco 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). A largo plazo, existen dudas acerca del riesgo de efectos adversos tiroideos, pancreatitis, inmunogenicidad y efectos adversos cardiovasculares. El manejo de estas potenciales reacciones adversas graves puede resultar difícil ya que por su uso prolongado y sus características farmacocinéticas, tras la suspensión del fármaco, los niveles plasmáticos de exenatida permanecen durante 10 semanas.

La nueva formulación con pauta de administración semanal ofrece frente a exenatida diaria la ventaja al paciente de la disminución en el número de inyecciones, lo que podría mejorar la adherencia aunque no se han realizado estudios específicos que permitan valorarla<sup>9</sup>. 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.

La evidencia disponible de la nueva formulación semanal no parece modificar el lugar de exenatida en la terapéutica de la DM2. Ofrece a los pacientes una nueva presentación parenteral de liberación retardada de un antidiabético ya disponible.

**BIBLIOGRAFÍA** Disponible, junto con más información, en el Informe de Evaluación en <http://www.aragon.es/DepartamentosOrganismosPublicos/Organismos/ServicioAragonesSalud/AreasTematicas/InformacionProfesional/>

**Comité de Redacción:** Cristina Alonso, Lourdes Asensio, Mercedes Aza, M<sup>a</sup> José Buisán, Ana Clemente, Francisco José Domínguez, María Elfau, Begoña de Escalante, Miren Arantza-zu García, Julián Gómez, Miguel Guiu, Carmen Labarta, M<sup>a</sup> Jesús Lallana, M<sup>a</sup> Belén Pina, Nadeia Sainz, Javier Tortosa

Edita: Servicio Aragonés de Salud. Dirección de Coordinación Asistencial.  
D.L. TE-52-2000 - ISSN: 1578-6927



- Para consultas, sugerencias o aportaciones, dirigirse al farmacéutico de Atención Primaria o a la siguiente dirección de correo: [pharmakon@salud.aragon.es](mailto:pharmakon@salud.aragon.es).  
- Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el PNT de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Instituto Catalán de la Salud, País Vasco, Aragón y Navarra.  
- La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.  
- Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.  
- Los miembros del Comité han realizado una declaración individual de conflictos de interés

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales