



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE  
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



**INFORME DE EVALUACIÓN**

Principio activo	▲ <b>EXENATIDA</b>
Nombre Comercial y presentaciones	BYETTA® (Eli Lilly Nederland B.V) 1 pluma precargada 10 µg (133,47 €) 1 pluma precargada 5 µg (112,40 €)
Condiciones de dispensación	Con receta médica y visado de inspección
Procedimiento de autorización	Centralizado
Fecha de autorización	Noviembre 2006
Fecha de comercialización	Noviembre 2008
Fecha de evaluación	Febrero 2009

**INDICACIONES TERAPEUTICAS<sup>1</sup>**

Exenatida (EX) está indicado para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 (DM<sub>2</sub>) en combinación con metformina y/o sulfonilureas en pacientes que no hayan alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos tratamientos orales.

**MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1-3</sup>**

EX es el primer agente de un nuevo grupo de medicamentos conocidos como incretín miméticos. Actúa como agonista de los receptores del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), hormona incretina de origen intestinal secretada en respuesta a la ingesta.

Produce un incremento en la secreción de insulina de las células β del páncreas y disminuye la secreción de glucagón de forma glucosa-dependiente. De forma adicional, retrasa el vaciamiento gástrico, reduce la ingesta de alimentos, y parece promover la proliferación de células β del páncreas, aumentar la sensibilidad a la insulina y reducir los depósitos grasos.

**FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>**

El pico de concentración plasmática tras la administración subcutánea de EX se alcanza en 2 h. Se elimina principalmente por filtración glomerular y consiguiente degradación proteolítica. Vida media: 2,4 h. En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min), o grave, el aclaramiento de EX se redujo en un 13 %, 36 % y 84 % respectivamente.

**POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>**

Se administra por vía subcutánea, debiendo iniciarse el tratamiento con dosis de 5 µg dos veces al día, administradas en cualquier momento dentro de un periodo de 60 minutos antes del desayuno y cena o de las dos comidas principales (separadas aproximadamente 6 horas o más), durante un mes, pudiendo luego aumentarse a 10 µg dos veces al día. No debe administrarse después de las comidas. Si se olvida una inyección, el tratamiento debe continuar con la siguiente dosis pautada.

No es necesario titular la dosis ni monitorizar de forma rutinaria la glucemia.

**EFICACIA** <sup>4-10</sup>**Frente a placebo**

Se dispone de tres ensayos clínicos multicéntricos, con diseño de triple ciego y grupos paralelos, controlados con placebo de 30 semanas de duración. En éstos participaron pacientes con DM<sub>2</sub> que no conseguían un control glucémico adecuado tras recibir tratamiento a dosis máximas con metformina (MF)<sup>4</sup>, una sulfonilurea (SU)<sup>5</sup>, o la combinación de ambas<sup>6</sup>. En los tres estudios se aleatorizaron los pacientes a recibir 5 µg, 10 µg de EX, o placebo dos veces al día, además del tratamiento de base con MF y/o SU. La variable principal de eficacia empleada en los estudios consistió en la reducción de los niveles plasmáticos de hemoglobina glicosilada (HbA1c) con respecto a los valores basales, en la que EX a las dosis de 5 y 10 µg fue significativamente más eficaz que placebo. En los tres estudios, el porcentaje de pacientes con HbA1c ≤ 7% a las 30 semanas de tratamiento con 10 µg de EX con respecto a placebo, fue del 46% vs 13%<sup>4</sup>, del 41% vs 9%<sup>5</sup>, y del 34% vs 9%<sup>6</sup>.

Los pacientes presentaban un índice de masa corporal medio basal de 34 kg/m<sup>2</sup>, observándose una reducción media en el peso de 1-2 kg en los pacientes tratados con EX, significativamente mayor que la observada en el grupo placebo. El tratamiento con EX también mostró su eficacia en la reducción de la glucemia plasmática basal y postprandial<sup>4-6</sup>.

Un total de 974 pacientes, de entre los incluidos en los anteriores estudios, participaron en una fase de extensión de dos años con diseño abierto, en la que se observó que el control glucémico (niveles de HbA1c) se mantuvo, y la pérdida de peso fue progresiva. No obstante se registró un alto porcentaje de abandonos, ya que sólo 283 pacientes completaron los dos años de tratamiento<sup>7</sup>. Al igual que en otras fases de extensión de los estudios a 82 semanas<sup>8,9</sup> y 3 años<sup>10</sup>.

**Frente a comparador activo**

Se han publicado dos estudios abiertos (debido a la necesidad de titular la dosis con insulina), comparativos de la eficacia de EX frente al tratamiento con insulina glargina<sup>11,12</sup>, y uno frente a insulina aspártica bifásica<sup>13</sup>. Estos estudios, con diseño de no inferioridad, se realizaron en pacientes que no alcanzaban un control glucémico adecuado con el tratamiento combinado con MF o SU en monoterapia<sup>12</sup> o con la combinación de ambos<sup>11,13</sup>. La reducción en HbA1c respecto al valor basal fue la variable principal empleada, para la que se estableció como margen de no inferioridad una diferencia entre los tratamientos de 0,4%<sup>11-13</sup>. En el primer estudio frente a insulina glargina, de 6 meses incluyó 551 pacientes, aleatorizándose en dos grupos para recibir adicionalmente a su tratamiento 10 µg de EX dos veces al día, o insulina glargina una vez al día<sup>11</sup>. En el segundo de ellos, de 32 semanas de duración y 138 pacientes que se asignaron aleatoriamente a dos secuencias de tratamiento: 16 semanas con EX seguidas de 16 semanas con insulina glargina o viceversa<sup>12</sup>. En el ensayo frente a insulina aspártica, de 12 semanas de duración, 505 pacientes se aleatorizaron para recibir tratamiento con 10 µg de EX dos veces al día (n=253) o insulina bifásica aspártica dos veces al día (n=248)<sup>13</sup>.

En los tres estudios EX mostró una eficacia no inferior a la observada con el comparador en cuanto a la reducción en HbA1c. En los estudios frente a insulina glargina se observó similar reducción de HbA1c en ambos grupos de tratamiento, siendo del 1,11% en el estudio más numeroso<sup>11</sup>, y del 1,36% en el estudio más pequeño<sup>12</sup>. El porcentaje de abandonos con EX fue respectivamente del 19,4% y 16,1% con EX vs 9,7% y 1,4% con insulina glargina<sup>11,12</sup>.

En el estudio frente a insulina aspártica bifásica, la reducción de HbA1c fue 1,04% en los pacientes tratados con EX frente al 0,89% en el grupo tratado con insulina aspártica bifásica<sup>13</sup>.

El porcentaje de abandonos con EX fue del 21,3% vs 10,1% con insulina aspártica bifásica<sup>13</sup>. Con respecto a otras variables medidas (reducción en la glucemia basal y porcentaje de pacientes con HbA1c ≤ 7% al final de los estudios), EX también mostró eficacia no inferior a la de las insulinas. Por otra parte, en los pacientes tratados con EX se observó una disminución media del peso de 2,2 kg<sup>12</sup>, 2,3 kg<sup>11</sup> y 2,5 kg<sup>13</sup>, mientras que los tratados con insulina incrementaron su peso 2-3 kg aproximadamente.

También se dispone de un estudio en fase IV, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, con diseño de grupos cruzados, de tan sólo dos semanas de duración, destinado a comparar EX frente a sitagliptina, inhibidor de la dipeptidil-peptidasa 4. La variable principal de eficacia fue la reducción de la glucemia posprandial (primeras 2 horas tras la comida), resultando EX significativamente más eficaz que sitagliptina; así como en las variables secundarias: mejoría en la función de las células β pancreáticas medida por el incremento en la secreción de insulina posprandial, reducción posprandial de glucagón, y reducción de triglicéridos. EX también produjo una reducción significativa frente a sitagliptina en la velocidad de vaciamiento gástrico, la ingesta calórica, y el peso corporal<sup>14</sup>.

Finalmente, no hay que olvidar que EX es un péptido análogo del GLP1, por lo que puede actuar como un antígeno. En los ensayos realizados frente a placebo, un 38% de los pacientes tratados con EX presentaron títulos bajos de anticuerpos anti-exenatida; mientras que en un 6% dichos títulos fueron elevados y en la mitad de los pacientes el efecto hipoglucemiante de EX fue menor o no se produjo. No obstante, en los estudios de comparación con insulina, el efecto hipoglucemiante se mantuvo independientemente del título de anticuerpos<sup>3</sup>.

## SEGURIDAD

### Efectos adversos

En los ensayos clínicos en fase III frente a placebo los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia ( $\geq 1/10$ ) fueron: náuseas (45-51%), vómitos (12-14%) y diarrea (9-17%), así como episodios de hipoglucemia. Con menor frecuencia ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) también se ha descrito: disminución del apetito, dispepsia, distensión y dolor abdominal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, y nerviosismo. Asimismo han sido frecuentes los casos de hiperhidrosis, dolor de cabeza y astenia, con una incidencia similar a la observada con insulina<sup>4,6</sup>.

Las náuseas han sido el efecto adverso más frecuentemente comunicado, afectando al 50% de los pacientes tratados con EX; si bien, la frecuencia y gravedad disminuyó con la continuación del tratamiento<sup>1,3</sup>. No obstante, en el transcurso de los diferentes ensayos clínicos realizados, la incidencia de abandonos como consecuencia de la aparición de efectos adversos fue del 8% los pacientes tratados con EX, frente al 3% en el grupo placebo y del 1% en pacientes tratados con insulina. Siendo la aparición de náuseas y los vómitos los efectos adversos que más abandonos ocasionaron, 4% y 1% respectivamente<sup>1</sup>.

La mayoría de los episodios de hipoglucemia fueron de intensidad leve a moderada, y se presentaron fundamentalmente en los pacientes bajo tratamiento con EX junto a SU, en los que su frecuencia se triplicó con respecto a la observada en el grupo placebo (26,6% vs 9,1%) relacionándose con la dosis administrada tanto de EX como de SU<sup>3</sup>. Este hecho se explica por el mecanismo de acción de ambos fármacos, ya que ambos actúan estimulando la secreción de insulina. En los pacientes tratados con EX y MF la incidencia de hipoglucemia fue similar a la observada con placebo e insulina, con menor incidencia de episodios de hipoglucemia nocturna que insulina glargina<sup>1,3</sup>. Se recomienda contemplar la reducción de dosis de SU, cuando al tratamiento se añada EX, con el fin de disminuir el riesgo de hipoglucemia<sup>1</sup>.

Tras una exposición de 800.000 pacientes-año desde su comercialización hasta septiembre de 2008, se han notificado 396 casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con EX en todo el mundo, dos con desenlace mortal (el 80% de los casos se han producido en EE.UU). De los datos anteriores se deduce que al menos uno de cada 2.000 pacientes tratados con EX podría desarrollar una pancreatitis. También se ha comunicado un caso de pancreatitis aguda con evolución a crónica en una mujer tratada con 5  $\mu\text{g}$  de EX. Los pacientes que inician tratamiento con EX deben ser informados de los síntomas de pancreatitis: dolor abdominal grave y persistente<sup>15</sup>.

Se han notificado casos de fallo renal asociados a EX, entre ellos 7 en el Reino Unido<sup>15</sup>. Algunos ocurrieron asociados a acontecimientos que podían afectar la hidratación, incluyendo náuseas, vómitos y/o diarrea y/o tratamiento con fármacos que pueden afectar la función renal/estado de hidratación (IECAS, ARA II, AINE, diuréticos).

### Precauciones especiales de empleo<sup>1</sup>

No debe ser utilizado en pacientes con DM<sub>1</sub> o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética, ni en pacientes con DM<sub>2</sub> que requieran tratamiento con insulina debido a un fallo de las células  $\beta$ -pancreáticas. No se recomienda la inyección intravenosa o intramuscular. Su uso no está recomendado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, ni gastroparesia. El uso conjunto de EX con insulina, meglitinidas o inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa no ha sido estudiado, por lo que no se puede recomendar. La experiencia en pacientes con índice de masa corporal (IMC)  $\leq 25$  Kg/m<sup>2</sup> es limitada.

Cuando se administra EX en combinación con una sulfonilurea se aumenta el riesgo de hipoglucemia respecto a la de recibir sulfonilurea en monoterapia, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Se debe considerar la reducción de la dosis de sulfonilurea.

### Utilización en situaciones especiales<sup>1</sup>

Pacientes de edad avanzada: debe ser utilizado con precaución en  $>79$  años y se debe proceder cuidadosamente en el escalado de la dosis de 5  $\mu\text{g}$  a 10  $\mu\text{g}$ . La experiencia clínica en pacientes mayores de 75 años es muy limitada.

Pacientes con insuficiencia renal: en insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min), se debe proceder cuidadosamente en el escalado de la dosis de 5  $\mu\text{g}$  a 10  $\mu\text{g}$ . No está recomendado en pacientes con insuficiencia renal terminal o grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min).

### Interacciones<sup>1</sup>

EX produce un **enlentecimiento del vaciado gástrico** que puede reducir el grado y velocidad de absorción de los medicamentos administrados por vía oral. Debe ser utilizado con precaución en pacientes que estén en tratamiento con medicamentos que requieran absorción gastrointestinal rápida, como antibióticos o anovulatorios (en ese caso tomarlos 1 hora antes de la EX) y medicamentos de estrecho margen terapéutico.

**COSTE**

Principio activo	Coste diario en euros
- Exenatida plumas precargadas	4,47
- Insulina glargina cartuchos	2,05
- Insulina glargina viales	1,47
- Insulina glargina plumas precargadas	2,05
- Insulina detemir plumas precargadas	2,09
- Insulina isofánica humana (NPH) viales	0,62
- Insulina isofánica humana (NPH) plumas precargadas	1,02
- Insulina humana/insulina isofánica humana (NPH) viales (Mixtard)	0,60
- Insulina humana/insulina isofánica humana (NPH) plumas precargadas (Mixtard Innolet)	1,04
- Insulina lispro/insulina lispro protamina (Humalog Mix)	1,30
- Insulina aspártica/insulina aspártica protamina (Novomix)	1,28
- Rosiglitazona	1,85
- Pioglitazona	2,03
- Sitagliptina	2,00
- Vildagliptina	2,25

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud

**LUGAR EN TERAPÉUTICA**

La dieta y el ejercicio físico constituyen la base del tratamiento de la DM<sub>2</sub>; no obstante y, dado que un amplio porcentaje de pacientes no consigue controlar adecuadamente la glucemia con estas medidas, actualmente se viene considerando la conveniencia de iniciar el tratamiento con MF simultáneamente a la intervención sobre el estilo de vida<sup>16,17</sup>. En aquellos pacientes en los que la monoterapia resulta insuficiente, se considera la adición de insulina, SU o glitazona<sup>16</sup>. Para el tratamiento de pacientes con DM<sub>2</sub> en los que resulta insuficiente la terapia combinada con dos agentes antidiabéticos, se considera de elección el inicio o la intensificación de la terapia con insulina, por su efectividad y coste; como alternativa a la insulina puede considerarse la adición de un tercer antidiabético oral<sup>16,18</sup>.

No se conocen los efectos de EX a largo plazo sobre las complicaciones de la DM<sub>2</sub> y la mortalidad. No se dispone de estudios comparativos de EX frente a antidiabéticos orales como las glitazonas. Los ensayos clínicos comparativos han mostrado una eficacia de EX **no inferior** a la de insulina glargina e insulina aspártica bifásica en cuanto al control glucémico, con una incidencia similar de episodios de hipoglucemia y sin producir aumento de peso. Sin embargo, estos resultados deberían analizarse con precaución, dado el mayor número de abandonos por efectos adversos asociado a EX frente a insulina.

Las náuseas fueron el efecto adverso observado con mayor frecuencia (hasta en un 50% de los pacientes tratados con EX), si bien, su frecuencia y gravedad disminuyó con la continuación del tratamiento. Tras la comercialización de EX se han comunicado 396 casos de pancreatitis (dos de ellos con resultado de muerte) y casos de fallo renal.

A la vista de lo anterior y, hasta que no se disponga de información que aclare las cuestiones pendientes, no parece que EX presente ventajas en la terapéutica de la DM<sub>2</sub> con respecto a las alternativas disponibles con anterioridad.

**RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO**

**Fármaco comparador:** Insulina

**1 Eficacia**

Tres estudios comparativos han mostrado una eficacia no inferior a la observada con insulina glargina e insulina aspártica bifásica respectivamente, en cuanto a la reducción de la HbA1c. En dichos estudios EX demostró una reducción de peso respecto a la insulina, debido en parte a los efectos adversos gastrointestinales. No se han realizado ensayos clínicos que evalúen el impacto de exenatida sobre la mortalidad y las complicaciones micro y macrovasculares asociadas a la diabetes.

SIMILAR A INSULINA

## 2 Seguridad

En los ensayos clínicos la tasa de abandonos como consecuencia de la aparición de efectos adversos fue mayor con EX que con insulina. Las náuseas fueron el efecto adverso más frecuentemente comunicado, afectando aproximadamente al 50% de los pacientes. La incidencia de hipoglucemia asociada a EX fue principalmente dependiente del uso concomitante de sulfonilureas, relacionándose con la dosis de ambos. Se han notificado 396 casos de pancreatitis en el mundo. Se deberá suspender el tratamiento ante la menor sospecha clínica. También se han notificado casos de fallo renal. No se dispone de datos sobre su seguridad a largo plazo.

INFERIOR A INSULINA

**3 Pauta:** SUPERIOR A INSULINA. Pauta fija (no necesita titular la dosis, ni monitorizar glucemia).

**4 Coste:** SUPERIOR A INSULINA.

## CONCLUSIONES

Exenatida (EX) es un nuevo antidiabético de administración subcutánea que actúa mimetizando el efecto del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), produciendo un incremento en la secreción de insulina de las células  $\beta$ -pancreáticas, y disminuyendo la secreción de glucagón de forma glucosa dependiente.

EX ha demostrado en tres ensayos abiertos de (6 meses a un año de duración) ser no inferior a insulina glargina e insulina aspártica bifásica en la reducción de HbA<sub>1c</sub> en pacientes en los que dosis máximas de metformina y/o sulfonilureas resultan insuficientes, produciendo una reducción de peso respecto a la insulina de aproximadamente 4-5 kg.

La tasa de abandonos como consecuencia de la aparición de efectos adversos (principalmente náuseas y vómitos) fue mayor con EX (8%) que con insulina (1%), siendo las náuseas el efecto adverso más frecuentemente comunicado, afectando aproximadamente a la mitad de los pacientes. La incidencia de hipoglucemia asociada a EX fue principalmente dependiente del uso concomitante de sulfonilureas, relacionándose con la dosis de ambos. Se han notificado 396 casos de pancreatitis asociados a EX en el mundo. Se deberá suspender el tratamiento ante la menor sospecha clínica.

Se administra por vía subcutánea dos veces al día sin necesidad de titulación de dosis ni monitorización rutinaria de la glucemia.

No se han realizado ensayos clínicos que evalúen el impacto de exenatida sobre la mortalidad y las complicaciones micro y macrovasculares asociadas a la diabetes. A pesar de las ventajas en la reducción del peso y la no necesidad de titulación de dosis, el riesgo de pancreatitis y las dudas sobre su eficacia y seguridad a largo plazo, hacen que se recomiende por el momento seguir utilizando insulina.

**FRASE RESUMEN:** Continuar utilizando insulina en pacientes no controlados adecuadamente con dosis máximas de metformina y/o sulfonilureas.

**CALIFICACIÓN:** “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ¿?

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

*La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.*

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

**COMITÉ DE REDACCIÓN**

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Unax Lertxundi Etxebarria. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.

**BIBLIOGRAFÍA**

- 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. 138. Edition expires [12/2008]).
- 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 2008]. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/neupro/062606en6.pdf>
- 4- De Fronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS and Baron AD.. 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, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS and Baron AD 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, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS 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, Klonoff DC, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH 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, Maggs D, Nielsen LL, Stonehouse AH, Poon T, Zhang B 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, Klein EJ, Han J, Zhang B, Mac SM, Poon TH 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, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, 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, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widell MH, and Brodows RG 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, Burger J, Johns D, Brodows R, Kendall DM, Roberts A, 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, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A 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, Okerson T, Viswanathan P, Guan X, Holcombe JH, MacConell L 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 severe pancreatitis and renal failure. *Drug Saf Update.* 2009;2(8):7. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON041211>
- 16-Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, 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, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, 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, Franch Nadal J, Mata Cases M.. Criterios de control y pautas de tratamiento combinado en la diabetes tipo 2. Actualización 2004. *Med Clin (Barc).* 2004;123(5):187-97.

Otras citas bibliográficas interesantes aunque no se hayan citado en el informe:

- 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 Precire.* 2007;27(285):485-9.

Referencia (Autor, publicación) (a)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión) (b)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza) (c)	Comentarios (d)	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
<p>Heine RJ et al. Ann Intern Med 2005;143(8): 559-69.</p> <p>Financiado por Lilly y Amylin Pharmaceuticals</p>	<p>Multicéntrico, aleatorizado, abierto. Estudio de no inferioridad. Margen de no inferioridad preestablecido para la diferencia entre tratamientos (EX menos IG)= 0,4 %</p> <p><i>Objetivo:</i> Comparar la eficacia de exenatida e insulina glargina en el control glucémico.</p>	<p>551 pacientes con DM<sub>2</sub> en los que el tratamiento combinado con metformina y sulfonilurea a las dosis máximas no resulta totalmente eficaz en el control de la glucemia.</p> <p><b>Criterios inclusión:</b> HbA1c: 7-10% IMC: 25-45 kg/m<sup>2</sup></p> <p><b>Criterios exclusión:</b> Participación en intervención médica o quirúrgica o estudio farmacéutico en los 30 días anteriores. Más de 3 episodios de hipoglucemia en los 6 meses anteriores. Tratamiento antineoplásico por tumor distinto a cáncer de piel de células basales o células escamosas. Enfermedad cardíaca. Creatinina sérica &gt;1,54 mg/dl en hombre y 1,26 mg/dl en mujeres</p> <p>Tratamiento con</p>	<p>EX (n= 283): 5 µg dos veces/día 4 semanas y 10 µg dos veces/día desde 4ª semana al final del estudio</p> <p>IG(n=268): una vez al día</p> <p>Seguimiento: 26 semanas.</p> <p>Abandonos: EX 19,4% y IG 9,7%.</p>	<p>HbA1c al inicio del estudio</p> <p><u>Variable principal</u> Reducción en HbA1c con respecto al valor basal</p> <p>% de pacientes con HbA1c % ≤ 7%</p> <p>Reducción de la Glucemia basal a las 26 semanas</p>	<p>EX: 8,2% IG: 8,3%</p> <p>Análisis por ITT EX: -1,11 % IG: -1,11 % Diferencia entre tratamientos: 0,017% (IC: -0,123, 0,157)</p> <p>Análisis por PP EX(n= 228): -1,16% IG(n=242): -1,14% Diferencia entre tratamientos: -0,016% (IC: -0,161, 0,129)</p> <p>EX: 46 % IG: 48 %</p> <p>EX: -1,4 mmol/dl IG: -2,9mmol/dl p&lt;0,001 Significativamente mayor para IG</p>	<p>En la variable principal el análisis de datos se realiza por protocolo</p> <p>EX: 228 IG: 242</p> <p>Los pacientes sin náuseas experimentan una reducción de peso menor: -1,9(-2,5 a -1,4) kg</p>	<p>Total: 3 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p>



		<p>corticoides. Tratamiento con medicamentos para perder peso en los 3 meses anteriores.</p> <p>Tratamiento con insulina, meglitinidas o inhibidores de <math>\alpha</math>-glucosidasa en los 3 meses anteriores, o con tiazolidindionas los 4 meses anteriores.</p>		<p>Cambio medio ajustado en el peso corporal a las 26 semanas</p> <p><u>Efectos Adversos</u></p> <p>Abandonos por efectos adversos</p> <p>Náuseas</p> <p>Vómitos</p> <p>Episodios de Hipoglucemia/paciente año</p> <p>Episodios de Hipoglucemia nocturnas/paciente-año</p>	<p>EX: -2,3 kg IG: 1,85 kg -4.1 (-3,5 a -4,6) Kg</p> <p>EX: 9,6% IG: 0,7% NNH (IC 95%): 11,3 (8,1-19,1)</p> <p>EX: 57,1% de los pacientes. Más frecuentes al inicio del tratamiento.</p> <p>EX: 17,4% IG: 7,3% P&lt;0,001</p> <p>EX: 7,3 IG: 6,3</p> <p>EX: 0,9 IG: 2,4</p>		
--	--	---	--	--	---	--	--

Referencia (Autor, publicación) (a)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión) (b)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza) (c)	Comentarios (d)	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Barnett AH et al. Clin Ther 2007; 29(11):2333-48.	<p>Multicéntrico, aleatorizado, abierto. Estudio de no inferioridad. Margen de no inferioridad preestablecido para la diferencia entre tratamientos (EX menos IG)= 0,4 %</p> <p><i>Objetivo:</i> Demostrar la no inferioridad de EX frente IG en cuanto a la eficacia en el control glucémico y evaluar el riesgo de hipoglucemias en los distintos grupos. (metformina o sulfonilurea)</p>	<p>138 pacientes con DM2 en los que el tratamiento combinado con metformina o sulfonilurea en monoterapia resulta insuficiente.</p> <p>Los pacientes se asignaron aleatoriamente a cada secuencia de tratamiento: 16 semanas con EX seguidas de 16 semanas con IG (Grupo EX/IG) y viceversa (Grupo IG/EX). EX/IG (n=68) IG/EX (n=70)</p> <p>Los pacientes se estratificaron según HbA1c basal: &lt; 9% ó ≥9%</p> <p><b>Criterios inclusión:</b> Edad ≥ 30 años tratados al menos 3 meses antes con metformina ≥1500 mg/día o con la dosis eficaz de sulfonilurea.</p>	<p>EX: Dosis inicial de 5µg/2veces día durante 4 semanas y posteriormente 10 µg/2veces día</p> <p>IG: dosis media al final del estudio 27,3 UI/día</p> <p>Todos los pacientes continuaron su pauta de tratamiento con metformina o sulfonilurea en monoterapia.</p> <p>Duración: Dos periodos de 16 semanas.</p> <p>Abandonos totales: EX: 20 IG: 2</p>	<p><u>Variable principal</u></p> <p>Reducción en HbA1c a las 32 semanas con respecto al valor basal</p> <p>% de pacientes con HbA1c ≤ 7%</p> <p>% de pacientes con HbA1c ≤ 6.5%</p> <p>Reducción en la glucemia basal a las 32 semanas</p> <p>Modificación en el peso con respecto al inicio</p>	<p>EX:-1,36% IG: -1,36% diferencia: -0,01% [95% CI -0,17, 0,15]%) p=NS (margen de no inferioridad=0,4%)</p> <p>EX/IG: 37,5% IG/EX: 39,8%</p> <p>EX/IG: 21,5% IG/EX: 13,6%</p> <p>EX/IG: -52,2 IG/EX: -73,8 p&lt;0,001</p> <p>Diferencia entre tratamientos: 21,6 [95% CI 12,6, 30,6].</p> <p>EX/IG: -1,6 kg IG/EX: 0,6 kg</p>	<p>Análisis ITT</p> <p>Dada la diferencia de abandonos entre los grupos de tratamiento, parece cuestionable el análisis de no inferioridad</p>	

		<p>HbA1c: 7,1-11%</p> <p>Peso corporal estable (IMC: 25-40 kg/m<sup>2</sup>)</p> <p><b>Criterios exclusión:</b> NE</p>		<p><u>Efectos adversos</u></p> <p>Abandonos por efectos adversos</p> <p>Episodios de hipoglucemia /paciente-año</p> <p>Episodios de Hipoglucemia nocturnas/paciente-año</p> <p>Náuseas</p> <p>Vómitos</p> <p>Cefalea</p>	<p>EX: 16,1%</p> <p>IG: 1,4%</p> <p>EX: 14,7%</p> <p>IG: 25,2%</p> <p>p= NS</p> <p>EXE+metformina: 2,6%</p> <p>IG+metformina: 17,4%</p> <p>p=0,01</p> <p>Significativamente menor en los tratados con EX vs IG (p&lt;0,001)</p> <p>EX: 42,6%</p> <p>IG: 3,1%</p> <p>EX: 9,6%</p> <p>IG: 3,1%</p> <p>EX: 12,5%</p> <p>IG: 9,41%</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--

Referencia (Autor, publicación) (a)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión) (b)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza) (c)	Comentarios (d)	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
<p>Nauck MA et al. Diabetologia 2007;50(2): 259-67</p> <p>Financiado por Lilly y Amylin Pharmaceuticals.</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, abierto, con diseño de no inferioridad.</p> <p><b>Objetivo:</b> Demostrar la no inferioridad de EX frente insulina aspart bifásica. Margen de no inferioridad preestablecido para la diferencia entre tratamientos (EX menos IG)= 0,4 %</p>	<p>505 pacientes con DM<sub>2</sub> en los que el tratamiento combinado con metformina+sulfonilurea resulta insuficiente.</p> <p><b>Criterios inclusión:</b> HbA1c: 7-11% IMC: 25-40 kg/m<sup>2</sup></p> <p><b>Criterios exclusión:</b> Más de tres episodios de hipoglucemia grave en los 6 meses anteriores al reclutamiento. Tratamiento con medicamentos para perder peso tres meses antes. Tratamiento con insulina, meglitinidas, tiazolidindionas o inhibidores de α-glucosidasa en, en los 3 meses anteriores.</p>	<p>EX (n= 255) 5 µg dos veces/día 4 semanas, y 10 µg dos veces/día desde 4ª semana al final del estudio</p> <p>IA(n=250): dos veces al día</p> <p>Duración: 1 año Abandonos: 21,3% EX y 10,1% IA</p>	<p><u>Variable principal</u></p> <p>Reducción en HbA1c con respecto al valor basal</p> <p>Modificación en el peso con respecto al inicio</p> <p>% de pacientes con HbA1c ≤ 7%</p> <p><u>Efectos adversos</u></p> <p>Abandonos por efectos adversos</p> <p>Episodios de hipoglucemia/paciente-año</p> <p>Nauseas %</p> <p>Vómitos %</p>	<p>EX:-1,04% IA: -0,89% diferencia: -0,15 p=0,072 [95% CI -0,32, 0,01]%).</p> <p>EX:-2,54 kg IA: 2,92 kg -5,4 (-5,9 a -5,0) Kg</p> <p>EX: 32% IA: 24% p=0,038</p> <p>EX: 7,9% IG: 0% NNH: 12,7 (8,9-21,8)</p> <p>EX: 4,7 IA: 5,6</p> <p>EX: 33,2% IA: 0,4%</p> <p>EX: 15% IA: 3,2%</p>	<p>Variable principal análisis por protocolo EX n= 222 IA n=224</p>	<p>Total:3 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p>

Referencia (Autor, publicación) (a)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión) (b)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza) (c)	Comentarios (d)	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Defronzo RA et al. Curr Med Res Opin 2008; 24(10):2943-52.	<p>ECR en fase IV, doble ciego, multicéntrico, grupos paralelos.</p> <p><i>Objetivo:</i> Evaluar el efecto de EX y ST en la glucemia posprandial (2 horas tras la ingesta)</p>	<p>Pacientes con DM<sub>2</sub> tratados con régimen estable de MF, entre 18 y 70 años, HbA<sub>1c</sub>: 7,0-11,0% glucemia basal &lt; 250 mg/dl IMC: 25-45 kg/m<sup>2</sup></p> <p><b>Criterios exclusión:</b> Enfermedad renal, hepática, o cardiovascular. Trastornos convulsivos, enfermedad oncológica Triglicéridos ≥ 400 mg/dl Haber tenido tratamiento previo con: EX, otro inhibidor de diptidil peptidasa. Tratamiento en curso con: SU, tiazolidindionas, inhibidores de alfa glucosidasa, insulina, glucocorticoides u otros medicamentos que modifiquen la motilidad gástrica.</p>	<p>N=80 pacientes, 40 por cada secuencia</p> <p>EX subcutánea 5 µg dos veces al día la 1ª semana, seguido por 10 µg dos veces al día la 2ª semana ST 100 mg vía oral una vez al día durante 2 semanas. A las dos semanas se cruzaron los grupos recibiendo la secuencia contraria.</p> <p>Duración: 2 semanas</p>	<p><u>Variable principal</u></p> <p>Modificación de glucosa plasmática durante las dos horas posteriores a la ingesta con respecto al valor basal: 245 mg/dl.</p> <p><u>Variables secundarias</u></p> <p>Insulina postrandrial</p> <p>Reducción en Glucagón posprandial</p>	<p>EX: -112 mg/dl ST: -37 mg/dl p &lt; 0,0001</p> <p>Al cruzar los grupos EX a ST: +73 mg/dl ST a EX: -76 mg/dl p NE</p> <p>Índice insulínogénico µUI/10<sup>-2</sup>, ratio EX/ST: 1,50 p = 0,0239</p> <p>Respuesta en la secreción de insulina los 30 primeros minutos: EX: 0,04 ST: 0,03 95% [CI 0, 0,01] p = 0,0017</p> <p>ratio EX/ST: 0,88 95% [CI 0,82, 0,95] p = 0,0011</p>		<p>Total: 5 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p>

				<p><u>Variables adicionales</u></p> <p>Ingesta calórica (medida en 25 pacientes)</p> <p>Reducción de peso a las dos semanas</p> <p>Vaciamiento gástrico (determinando la concentración plasmática de paracetamol durante 4 horas siguientes a la administración de dosis única justo antes de la ingesta)</p>	<p>EX: -138 kcal (-12%) ST: +63 kcal (5%) P=0,0338</p> <p>EX:-0,8 kg ST: -0,3 kg 95% [CI – 0,8, 0,1] p=0,0056</p> <p>ratio EX/ST: 0,56 95% [CI 0,46, 0,67] p=0,0001</p> <p>ST no afecta</p>		
--	--	--	--	---	---	--	--

EC: Ensayo clínico, GSA: Glucemia en sangre en ayunas, GPA: Glucemia plasmática en ayunas, HbA1c: Hemoglobina glicosilada, IG: Insulina glargina, IA: Insulina aspart bifásica, DM: Diabetes Mellitus, DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, NC: No consta, IMC: Índice de masa corporal, ADO: Antidiabéticos orales, NE: no se especifica dicho valor en el estudio, NS: los resultados no son significativos  
 (\*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3