

## COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE NAVARRA

### INFORME DE EVALUACIÓN

<b>Principio activo</b>	<b>EXENATIDA</b>
<b>Nombre comercial y presentaciones</b>	Byetta® (Eli Lilly Nederland B.V.) 5 mcg 1 pluma precargada 60 dosis (112,40 €) 10 mcg 1 pluma precargada 60 dosis (133,47 €)
<b>Grupo terapéutico</b>	A10BX04.Otros fármacos hipoglucemiantes orales, excluyendo insulinas.
<b>Condiciones de dispensación</b>	Con receta médica. Visado de Inspección.
<b>Procedimiento de autorización</b>	Centralizado
<b>Fecha de autorización</b>	abril 2007
<b>Fecha de comercialización</b>	noviembre 2008
<b>Fecha de evaluación</b>	marzo 2009

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

Tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en combinación con metformina y/o sulfonilureas, en pacientes que no hayan alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos medicamentos orales.

### MECANISMO DE ACCIÓN

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 y dependiendo de la glucemia. Algunas de las acciones de EX parecen estar relacionadas con su unión a los receptores para GLP-1 y mediadas por el AMP cíclico y/u otras vías de señalización intracelular<sup>1,2</sup>.

Su acción depende de la glucemia, y combina varios mecanismos, ya que produce un incremento en la secreción de insulina de las células beta pancreáticas y disminuye la secreción de glucagón. De forma adicional, también retrasa el vaciamiento gástrico, y reduce la ingesta de alimentos; también podría promover la proliferación de célula beta del páncreas, aumentar la sensibilidad a la insulina y la reducción de los depósitos grasos<sup>1-3</sup>.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

Vía subcutánea. Dosis inicial: 5 µg dos veces al día durante un mes. Mantenimiento: 10 µg dos veces al día. Se administra en los 60 minutos anteriores al desayuno y cena o a las dos comidas principales, separadas 6 horas o más. No debe administrarse después de las comidas.

## EFICACIA CLÍNICA

Se dispone de tres ensayos clínicos multicéntricos, con diseño de triple ciego y grupos paralelos, controlados frente a **placebo** durante 30 semanas. En éstos participaron pacientes con diabetes tipo 2 que no conseguían un control glucémico adecuado tras recibir tratamiento a dosis máximas con metformina<sup>4</sup>, o con sulfonilurea<sup>5</sup>, o la combinación de ambas<sup>6</sup>. En los tres estudios se aleatorizaron los pacientes para recibir 5 µg, 10 µg de exenatida, o placebo dos veces al día, junto al tratamiento con metformina y/o sulfonilurea. La variable principal de eficacia empleada en los estudios consistió en la reducción de los niveles plasmáticos de glucohemoglobina (HbA<sub>1c</sub>) con respecto a los valores basales, en la que exenatida a las dosis de 5 y 10 µg fue significativamente más eficaz que placebo. En los tres estudios, el porcentaje de pacientes con HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% a las 30 semanas de tratamiento con 10 µg de exenatida, fue: del 46% frente a 13%<sup>4</sup>, del 41% frente a 9 %<sup>5</sup>, y del 34% frente a 9%<sup>6</sup>.

Los pacientes presentaban un índice de masa corporal medio de 34 kg/m<sup>2</sup>, observándose una reducción media en el peso de de 1-2 kg en los pacientes tratados con exenatida, significativamente mayor que la observada en el grupo placebo. El tratamiento con exenatida también mostró su eficacia en la reducción de la glucemia plasmática basal y postprandial<sup>4,5,6</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 HbA<sub>1c</sub>) se mantuvo, y la pérdida de peso fue progresiva. No obstante se registró un alto porcentaje de abandonos, ya que se 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>.

Se han publicado tres ensayos clínicos aleatorios abiertos que comparan el añadir exenatida o **insulina** al tratamiento con antidiabéticos orales<sup>11-13</sup>. Estos estudios, con diseño de no inferioridad, se realizaron en pacientes con IMC entre 25 y 45, que no alcanzaban un control glucémico adecuado con el tratamiento con metformina o sulfonilurea en monoterapia<sup>12</sup> o con la combinación de ambas<sup>11,13</sup>. La variable principal fue la reducción de la HbA<sub>1c</sub>. En ninguno de los tres estudios hubo diferencias significativas con insulina<sup>11-13</sup>. Sin embargo la dosis medias de insulina utilizadas fueron bajas<sup>3</sup>.

El primer estudio, de 26 semanas de duración, incluyó 551 pacientes que recibieron 10 µg de exenatida dos veces al día, o insulina glargina una vez al día<sup>11</sup>. En el segundo, 138 pacientes se asignaron a dos secuencias de tratamiento: 16 semanas con exenatida seguidas de 16 semanas con insulina glargina o viceversa<sup>12</sup>. En los dos estudios se produjo la misma reducción de la HbA<sub>1c</sub> con exenatida que con insulina, el 1,11% en el estudio mayor<sup>11</sup>, y el 1,36% en el más pequeño<sup>12</sup>. Los porcentajes de abandonos de exenatida frente a insulina glargina fueron respectivamente del 19,4% frente al 16,1%<sup>11</sup> y del 9,7% frente al 1,4%<sup>12</sup>. En otro ensayo de 52 semanas de duración, 505 pacientes se aleatorizaron para recibir tratamiento con 10 µg de exenatida o insulina aspártica bifásica dos veces al día<sup>13</sup>. La reducción de HbA<sub>1c</sub> fue de 1,04% en los pacientes tratados con exenatida frente al 0,89% en el grupo tratado con insulina. El porcentaje de abandonos con exenatida fue del 21,3% y del 10,1% con insulina<sup>13</sup>.

Los pacientes tratados con exenatida redujeron el peso, mientras que los tratados con insulina lo incrementaron. Las variaciones de peso en los diferentes estudios fueron: -2,3 kg frente a +1,8 kg<sup>11</sup>, -2,0 kg frente a +1,0 kg en la primera fase del estudio<sup>12</sup> y -2,5 kg frente a +2,9 kg<sup>13</sup>. Los pacientes que sufrieron náuseas fueron los que más peso perdieron.

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 exenatida frente a **sitagliptina**, inhibidor de la dipeptidil-peptidasa 4. La variable principal de eficacia fue la reducción de la glucemia posprandrial (primeras 2 horas tras la comida), resultando exenatida significativamente más eficaz que sitagliptina; así como en las variables secundarias: mejoría en la función de las células  $\beta$  pancreáticas medida por el incremento en la secreción de insulina posprandrial, reducción posprandrial de glucagón, y reducción de triglicéridos. exenatida también produjo una reducción significativa frente a sitagliptina en la velocidad de vaciamiento gástrico, la ingesta calórica, y el peso corporal<sup>14</sup>.

En los ensayos realizados frente a placebo, un 38% de los pacientes tratados con exenatida 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 exenatida 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 los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia fueron: náuseas (51%), vómitos (19%) y diarrea (13%), así como episodios de hipoglucemia (27%). Con frecuencia  $\geq 1\%$  y  $< 10\%$  se han observado: disminución del apetito, dispepsia, distensión y dolor abdominal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, nerviosismo, hiperhidrosis, dolor de cabeza y astenia; los tres últimos con una incidencia similar a la observada con insulina<sup>1,3</sup>.

Las náuseas han sido el efecto adverso más frecuentemente comunicado; la frecuencia y gravedad disminuyó con la continuación del tratamiento. No obstante, en el transcurso de los diferentes ensayos clínicos realizados, la incidencia de abandonos debidos a efectos adversos fue del 8% en los pacientes tratados con exenatida y del 1% en pacientes tratados con insulina<sup>1</sup>.

En los pacientes tratados con exenatida la incidencia de hipoglucemias fue similar a la observada con insulina, con menor incidencia de hipoglucemias nocturnas que insulina<sup>11-13</sup>. Hubo pocas hipoglucemias graves en ambos grupos de tratamiento. La mayoría de los episodios de hipoglucemia fueron de intensidad leve a moderada, y se presentaron fundamentalmente en los pacientes con exenatida junto a sulfonilurea<sup>3</sup>. Se recomienda contemplar la reducción de dosis de sulfonilurea cuando se añada exenatida, con el fin de disminuir el riesgo<sup>1</sup>.

Se han notificado casos de fallo renal; algunos ocurrieron asociados a acontecimientos y/o tratamiento con fármacos que pueden afectar la función renal o el estado de hidratación<sup>15</sup>.

Tras una exposición de 800.000 pacientes/año, se han notificado 396 casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con exenatida, dos con desenlace mortal. De los datos anteriores se deduce que uno de cada 2000 pacientes tratados con exenatida al año podría desarrollar una pancreatitis. Los pacientes que inician el tratamiento deben ser informados de los síntomas de pancreatitis: dolor abdominal intenso y persistente<sup>15</sup>.

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

**Embarazo y lactancia:** No debe utilizarse. **Insuficiencia renal:** No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada, escalar la dosis cuidadosamente. Uso no recomendado en pacientes con insuficiencia renal terminal o grave.

**Insuficiencia hepática:** No es necesario un ajuste de dosis. **Niños y adolescentes:** No hay experiencia. **Ancianos:** Precaución en pacientes mayores de 70 años, escalando la dosis cuidadosamente. La experiencia clínica en mayores de 75 años es muy limitada.

## Contraindicaciones y precauciones<sup>1</sup>

No utilizar en diabetes mellitus tipo 1 ni en diabetes tipo 2 que requiera tratamiento con insulina. No está recomendado su uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave. El uso conjunto con meglitinidas o inhibidores de la alfa-glucosidasa no ha sido estudiado, por lo que no se puede recomendar. Este medicamento contiene metacresol que puede causar reacciones alérgicas.

## Interacciones<sup>1</sup>

El enlentecimiento del vaciado gástrico producido por la exenatida puede reducir la absorción de medicamentos. Controlar a los pacientes con medicamentos de estrecho margen terapéutico o que requieran una cuidadosa monitorización clínica. Si dichos medicamentos son administrados con la comida, tomarlos, si es posible, con una en la que no se administre exenatida. Los medicamentos cuya eficacia es particularmente dependiente de su concentración, como anticonceptivos y antibióticos, se deben tomar al menos 1 hora antes de la exenatida. Las formulaciones gastrorresistentes de sustancias que se degradan en el estómago, como inhibidores de la bomba de protones, se deben tomar 1 hora antes o más de 4 horas después de la exenatida.

Estatinas: Tener en cuenta posibles cambios del perfil lipídico y evaluarlo regularmente.

Anticoagulantes cumarínicos: Monitorizar frecuentemente el INR al inicio y durante el aumento de la dosis.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

La dieta y el ejercicio físico constituyen la base del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2<sup>16,17</sup>. En aquellos pacientes en que la monoterapia con metformina resulta insuficiente, se recomienda la adición de insulina o sulfonilurea<sup>16</sup>. Si la terapia combinada con dos agentes antidiabéticos no logra los resultados deseados, es de elección la terapia con insulina. Como alternativa a la insulina puede considerarse la adición de un tercer antidiabético oral<sup>16,18</sup>. El posible lugar de la exenatida se plantea como alternativa a la insulina, pero no se conocen sus efectos a largo plazo sobre las complicaciones de la diabetes tipo 2 y la mortalidad. Los ensayos clínicos comparativos muestran para la exenatida una eficacia similar en la disminución de la HbA<sub>1c</sub> a la observada con insulina. La pérdida de peso con exenatida no se ha reflejado en diferencias en el control glucémico. El mayor número de abandonos por efectos adversos sobre todo debido a las náuseas (que ocurren en un 50% de los pacientes), así como la comunicación de casos de pancreatitis, suponen un perfil de seguridad desfavorable. A la vista de lo anterior, no parece que la exenatida presente ventajas en la terapia de la diabetes tipo 2 con respecto a las alternativas disponibles.

## RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: insulina

1. **Eficacia:** Similar a insulina glargina y aspart bifásica, pero éstas se usaron a dosis bajas.
2. **Seguridad:** Inferior. Más abandonos por efectos adversos, especialmente náuseas y vómitos, que con insulinas. Preocupantes alertas sobre casos de pancreatitis.

3. **Pauta:** Dos veces al día. La insulina puede ser una vez al día. No requiere monitorización ni ajuste diario de dosis.
4. **Coste:** Muy superior a la insulina.

#### Coste tratamiento/día comparativo:

<b>Exenatida 20mcg/d</b>
<b>4,45 €</b>
Insulina glargina 25UI/d
1,28 €
Insulina aspart bifásica 25UI/d
0,81 €
Insulina lispro bifásica 25UI/d
0,81 €
Insulina humana bifásica 25UI/d
0,63 €
Insulina humana NPH 25UI/d
0,63 €

#### CONCLUSIONES

- No se conocen los efectos de la exenatida a largo plazo sobre las complicaciones de la diabetes tipo 2 y la mortalidad.
- Ha mostrado una eficacia similar a la insulina, a dosis bajas, para disminuir la glucohemoglobina (HbA<sub>1c</sub>).
- No dispone de datos de eficacia en las complicaciones de la diabetes.
- Tiende a disminuir peso al contrario que la insulina, pero esta ventaja no se ha reflejado en diferencias en las variables de eficacia.
- Hubo más abandonos por efectos adversos que con insulina.
- Existen preocupantes alarmas sobre casos de pancreatitis.

#### CALIFICACIÓN:

#### NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

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

## 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. 133. Edition expires [09/2007]).
- 3- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Byetta® (Exenatida). EMEA H/C/698; 2006 [actualizado noviembre 2006; consultado octubre 2007]. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/neupro/062606en6.pdf>
- 4- De Fronzo RA et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glyceimic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1092-100.
- 5- Buse JB et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glyceimic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(11): 2628-35.
- 6- Kendall DM et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glyceimic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1083-91.
- 7- Buse JB et al. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: An interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Ther* 2007; 29(1): 139-53.
- 8-Ratner RE et al. Long-term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycaemic control and weight in overweight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(4): 419-28.
- 9-Blonde L et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(4): 436-47.
- 10-Klonoff DC et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(1): 275-86.
- 11-Heine RJ et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143(8): 559-69.
- 12-Barnett AH et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clin Ther* 2007; 29(11): 2333-48.
- 13-Nauck MA et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007; 50(2): 259-67.
- 14- DeFronzo RA et al. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(10): 2943-52.
- 15-Exenatide (Byetta): risk of acute pancreatitis. *Drug Saf Update* 2009; 2(8): 6-7.
- 16-Nathan DM et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1–11.
- 17-Ryden L et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28(1): 88-136.

18- Godoy Arno A et al. Criterios de control y pautas de tratamiento combinado en la diabetes tipo 2. Actualización 2004. Med Clin (Barc) 2004; 123(5): 187-97.



		<p>células escamosas. Enfermedad cardíaca. Creatinina sérica &gt;135 mg/dl en hombre y 110 mg/dl en mujeres Tratamiento con corticoides. Tratamiento con medicamentos para perder peso en los 3 meses anteriores. Tratamiento con insulina, meglitinidas o inhibidores de <math>\alpha</math>-glucosidasa , en los 3 meses anteriores, o con tiazolidindionas en 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>Nauseas</p> <p>Vómitos</p> <p>Episodios de Hipoglucemia/paciente-año</p> <p>Episodios de Hipoglucemia nocturnas/paciente-año</p> <p>Mareos</p> <p>Dolor de espalda</p>	<p>EX: -2.3 Kg (-1.92 Kg en pacientes sin náuseas) IG: 1.8 Kg</p> <p>EX: 9.6% IG: 0.7%</p> <p>EX: 57.1% de los pacientes (55 % en las 8 primeras semanas y 13 % las 8 últimas) IG: 8.6% de los pacientes p&lt;0.001 Más frecuentes al inicio del tratamiento</p> <p>EX: 17.4% IG: 3.7% p&lt;0.001</p> <p>EX: 7.3 IG: 6.3</p> <p>EX: 0.9 IG: 2.4</p> <p>EX: 5.3 IG: 2.2 p=NS</p> <p>EX: 6% IG: 3% p=NS</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

				Diarreas	EX: 8.5% IG: 3% p=0.006		
Barnett AH et al. Clin Ther 2007; 29(11): 2333-48.	Multicéntrico, aleatorizado, abierto. Estudio de no inferioridad. Margen de no inferioridad preestablecido para la diferencia entre tratamientos (EX menos IG)= 0.4 %  <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)	138 pacientes con DM2 en los que el tratamiento combinado con metformina o sulfonilurea en monoterapia resulta insuficiente. 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) Los pacientes se estratificaron según HbA1c basal: < 9% ó ≥9% <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. HbA1c: 7.1-11% Peso corporal estable (IMC: 25-40 kg/m <sup>2</sup> ) <b>Criterios exclusión:</b> NE	EX: Dosis inicial de 5µg/2veces día durante 4 semanas y posteriormente 10 µg/2veces día  IG: dosis media al final del estudio 27.3 UI/día  Todos los pacientes continuaron su pauta de tratamiento con metformina o sulfonilurea en monoterapia.  Duración: Dos periodos de 16 semanas.  Abandonos totales: EX: 20 IG: 2	<u>Variable principal</u>  Reducción en HbA1c a las 32 semanas con respecto al valor basal  % de pacientes con HbA1c ≤ 7%  % de pacientes con HbA1c ≤ 6.5%  Reducción en la glucemia basal a las 32 semanas  Modificación en el peso con respecto al inicio  <u>Efectos adversos</u>  Abandonos por efectos adversos  Episodios de hipoglucemia /paciente-año	EX: -1.36% IG: -1.36% diferencia: -0.15 p<0.001 [95% CI -0.17, 0.15]%).  EX/IG: 37.5% IG/EX: 39.8%  EX/IG: 21.5% IG/EXE: 13.6%  EX/IG: -52.2 IG/EX: -73.8 p<0.001  Diferencia entre tratamientos: 21.6 [95% CI 12.6, 30.6].  EX/IG: -1.6 kg IG/EX: 0.6 kg  EX: 16.1% IG: 1.4%  EX: 14.7% IG: 25.2% p= NS  EXE+metformina:	Análisis ITT  Dada la diferencia de abandonos entre los grupos de tratamiento, parece cuestionable el análisis de no inferioridad	

				<p>Episodios de Hipoglucemia nocturnas/paciente-año</p> <p>% de pacientes que presentan:</p> <p>Náuseas</p> <p>Vómitos</p> <p>Cefalea</p>	<p>2.6% IG+metformina: 17.4% p=0.01</p> <p>Significativamente menor en los tratados con EX frente a IG (p&lt;0.001)</p> <p>EX: 42.6% IG: 3.1%</p> <p>EX: 9.6% IG: 3.1%</p> <p>EX: 12.5% IG: 9.41%</p>		
Nauck MA et al. Diabetologia 2007; 50(2): 259-67.	Ensayo clínico aleatorizado, abierto. Estudio de no inferioridad. Margen de no inferioridad	505 pacientes con DM2 en los que el tratamiento combinado con metformina+sulfonilurea resulta	EX (n= 255) 5 µg dos veces/día 4 semanas, y 10 µg dos veces/día desde 4ª semana	<u>Variable principal</u>  Reducción en HbA1c con respecto al valor basal	Análisis por ITT EX: -1.04 % IA: -0.89 %	Variable principal análisis por protocolo EX n= 222 IA n=224	<b>Total: 3 puntos</b>  Aleatorización: 1

	<p>preestablecido para la diferencia entre tratamientos (EX menos IA)= 0.4 %</p> <p><i>Objetivo:</i> Demostrar la no inferioridad de EX frente a IA.</p>	<p>insuficiente.</p> <p><b>Criterios inclusión:</b> HbA1c: 7-11% IMC: 25-40 kg/m<sup>2</sup> Peso corporal estable</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 o inhibidores de <math>\alpha</math>-glucosidasa, en los 3 meses anteriores durante más de dos semanas consecutivas, o con tiazolidindionas en los 4 meses anteriores.</p>	<p>al final del estudio</p> <p>IA(n=245): dos veces/día</p> <p>Duración: 1 año</p> <p>Abandonos totales: EX: 21.3% IA: 10.1%</p>	<p>Reducción en la glucemia basal a las 52 semanas</p> <p>Modificación en el peso con respecto al inicio</p> <p>% de pacientes con HbA1c <math>\leq</math> 7%</p> <p><u>Efectos adversos</u></p> <p>Abandonos por efectos adversos</p> <p>Episodios de hipoglucemia/paciente-año</p> <p>% de pacientes que presentan:</p> <p>Náuseas</p> <p>Vómitos</p>	<p>p=0.067 Diferencia entre tratamientos:- 0.15 [95% CI: -0.32, 0.01]</p> <p>EX: -32.4 mg/dl IA: -30.6 mg/dl</p> <p>EX:-2.54 kg (-2.1 Kg en pacientes sin náuseas) IA: 2.92 kg</p> <p>EX: 32% IA: 24% p=0.038</p> <p>EX: 7.9% IA: 0%</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>Dada la diferencia de abandonos entre los grupos de tratamiento, parece cuestionable el análisis de no inferioridad</p>	<p>Doble Ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p>
<p>Defronzo RA et al. Curr Med Res Opin 2008; 24(10): 2943-52.</p>	<p>ECR en fase IV, doble ciego, multicéntrico, grupos paralelos.</p>	<p>pacientes con DM2 tratados con régimen estable de MF, entre 18 y 70 años, HbA<sub>1c</sub>: 7.0-11.0%</p>	<p>N=80 pacientes, 40 por cada secuencia</p> <p>EX subcutánea</p>	<p><u>Variable principal</u></p> <p>Modificación en de glucosa plasmática durante las dos horas posteriores a la</p>	<p>EX: -112 mg/dl ST: -37 mg/dl p&lt;0.0001</p>	<p>Defronzo RA et al. Curr Med Res Opin 2008; 24(10): 2943-52.</p>	<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 posprandrial (2 horas tras la ingesta)</p>	<p>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>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>ingesta con respecto al valor basal: 245 mg/dl.</p> <p><u>Variables secundarias</u></p> <p>Insulina posprandrial</p> <p>Reducción en Glucagon posprandrial</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>Al cruzar los grupos EX a ST: +73 mg/dl ST a EX: -76 mg/dl p NE</p> <p>Índice insulinogénico 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>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>		<p><i>Objetivo:</i> Evaluar el efecto de EX y ST en la glucemia posprandrial (2 horas tras la ingesta)</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=0.0056  ratio EX/ST: 0.56 95% [CI 0.46, 0.67] p=0.0001  ST no afecta		
--	--	--	--	---	--	--	--

EC: Ensayo clínico, GSA: Glucemia en sangre en ayunas, GPA: Glucemia plasmática en ayunas, HbA1c: Hemoglobina glicosilada, EX: Exenatida, IG: Insulina glargina, IA: Insulina aspartica bifásica, DM: Diabetes Mellitus, DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, NC: No consta, IMC: Índice de masa corporal, ADO: Antidiabéticos orales, NE: no se especifica en el estudio, NS: no significativo

(\*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3

