

EXENATIDA (DCI)

Calificación: NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO

Fecha de evaluación: Octubre, 2008

Nuevo principio activo

Marca registrada (Laboratorio): Byetta® (Eli Lilly Nederland B.V.)

Fecha autorización (procedimiento): noviembre, 2006 (centralizado)

Fecha comercialización: noviembre 2008

Grupo Terapéutico: A10BX04.Otros fármacos hipoglucemiantes orales, excluyendo insulinas.

Coste tratamiento/día comparativo:

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).....	0,6
- 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

Resumen:

- Exenatida es un fármaco de una nueva clase de antidiabéticos, recientemente autorizado para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en combinación con metformina y/o sulfonilureas, en aquellos pacientes que no alcanzan un control glucémico adecuado con el tratamiento a las dosis máximas toleradas de estos antidiabéticos orales. Se administra por vía subcutánea, dos veces al día, dentro de un periodo de 60 minutos antes del desayuno y cena.
- Presenta un mecanismo de acción nuevo que combina: incremento de la secreción de insulina y disminución de la de glucagón, además de otras posibles acciones.
- Tres estudios comparativos han mostrado una eficacia no inferior a la observada con insulina glargina e insulina aspártica bifásica en cuanto a la reducción en HbA_{1c}, sin producir aumento de peso.
- No se ha comparado su eficacia y seguridad frente a antidiabéticos orales como las glitazonas.
- La débil evidencia disponible frente a sitagliptina parece mostrar una mayor eficacia de EX en cuanto al control glucémico y reducción del peso corporal.
- En los ensayos clínicos la incidencia de abandonos como consecuencia de la aparición de efectos adversos fue del 8% en el grupo tratado con exenatida, frente al 1% en los tratados con insulina.
- Las náuseas fueron el efecto adverso más frecuentemente comunicado, afectando aproximadamente al 50% de los pacientes. La incidencia de hipoglucemia fue similar a la observada con insulina, siendo mayor en los pacientes tratados con sulfonilurea. No se dispone de datos sobre su seguridad a largo plazo.
- A la vista de las evidencias disponibles, no parece que EX suponga un avance en la terapéutica de la diabetes mellitus tipo 2 frente a las alternativas disponibles.

Presentación / Indicaciones: Exenatida (EX) ha sido autorizada su comercialización en forma de solución inyectable en plumas precargadas de 5 y 10 µg, indicada para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en combinación con metformina (MF) y/o sulfonilureas (SU) en aquellos pacientes que no alcanzan un control glucémico adecuado con el tratamiento a las dosis máximas toleradas de estos antidiabéticos orales (1). Para su dispensación precisa visado de inspección.

Posología / Administración: Se administra por vía subcutánea, debiendo iniciarse el tratamiento con dosis de 5 µg dos veces al día durante un mes, 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; pudiendo luego aumentarse a dosis fija de 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 (1).

Mecanismo de acción: 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 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 (1,2).

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 (1-3).

Comparador/es: Insulina glargina, insulina aspártica bifásica

Eficacia: 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 DM2 que no conseguían un control glucémico adecuado tras recibir tratamiento a dosis máximas con MF (4), o con SU (5), o la combinación de ambas (6). En los tres estudios se aleatorizaron los pacientes para recibir 5 µg, 10 µg de EX, o placebo dos veces al día, junto al tratamiento 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 (HbA_{1c}) 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 HbA_{1c} ≤ 7% a las 30 semanas de tratamiento con 10 µg de EX, fue: del 46% vs 13% (4), del 41% vs 9 % (5), y del 34% vs 9% (6).

Los pacientes presentaban un índice de masa corporal medio de 34 kg/m², observándose una reducción media en el peso de 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 (4,5,6).

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_{1c}) 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 (7). Al igual que en otras fases de extensión de los estudios a 82 semanas (8,9) y 3 años (10).

Se han publicado dos estudios abiertos comparativos de la eficacia de EX frente al tratamiento con insulina glargina (11,12), y uno frente a insulina aspártica bifásica (13). 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 (12) o con la combinación de ambos (11,13). La reducción en HbA_{1c} 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% (11-13). En el primer estudio frente a insulina glargina, de 6 meses incluyó 551, 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 (11). 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 (12). En ensayos 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) (13).

En los tres estudios EX mostró una **eficacia no inferior** a la observada con el comparador en cuanto a la reducción en HbA_{1c}. En los estudios frente a insulina glargina se observó similar reducción de HbA_{1c} en ambos grupos de tratamiento, siendo del 1.11% en el estudio más numeroso (11), y del 1.36% en el estudio más pequeño (12). 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 (11,12)

En el estudio frente a insulina aspártica bifásica, la reducción de HbA_{1c} fue 1.04% en los pacientes tratados con EX frente al 0.89% en el grupo tratado con insulina aspártica bifásica.

El porcentaje de abandonos con EX fue del 21.3% vs 10.1% con insulina aspártica bifásica (13). Con respecto a otras variables medidas (reducción en la glucemia basal y porcentaje de pacientes con HbA_{1c} ≤ 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 (12), 2.3 kg (11) y 2.5 kg (13), mientras que los tratados con insulina incrementaron su peso.

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 (14).

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 (3).

Seguridad: En los ensayos clínicos en fase III los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia (≥1/10) fueron: náuseas (45-51 %), vómitos (12-14 %) y diarrea (9-17 %), así como episodios de hipoglucemia. Con menor frecuencia (≥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 (4-6).

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 (1,3). 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 (1).

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 (3). En los pacientes tratados con EX y MF la incidencia de hipoglucemias fue similar a la observada con placebo e insulina, con menor incidencia de hipoglucemias nocturnas que insulina glargina (1,3). Se recomienda contemplar la reducción de dosis de SU, cuando al tratamiento se añada EX, con el fin de disminuir el riesgo de hipoglucemias (1).

Tras su comercialización en la Unión Europea en noviembre de 2006, hasta el 30 de septiembre de 2007, se han notificado 89 casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con EX, uno de ellos mortal; 87 de ellos se han comunicado en EE.UU. y dos en Alemania. También se ha comunicado un caso de pancreatitis aguda con evolución a crónica en una mujer tratada con 5 µg de EX. Los pacientes que inician tratamiento con EX deben ser informados de los síntomas de pancreatitis: dolor abdominal grave y persistente (15).

Precauciones / Contraindicaciones: EX debe utilizarse con precaución en pacientes mayores de 70 años, y en aquellos con insuficiencia renal moderada. No hay experiencia de su utilización en menores de 18 años. No se recomienda su utilización en DM1, ni en DM2 que requiera tratamiento con insulina debido a un fallo en las células beta del páncreas; tampoco se recomienda su utilización en pacientes con insuficiencia renal o enfermedad gastrointestinal graves. Estudios en animales han mostrado efectos sobre el feto, y se desconoce si se excreta por la leche materna, por lo que no debe utilizarse durante el embarazo y lactancia (1).

Alternativas terapéuticas: La dieta y el ejercicio físico constituyen la base del tratamiento de la DM2; 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 (16,17). En aquellos pacientes en que la monoterapia resulta insuficiente, se considera la adición de insulina, SU o glitazona (16). Para el tratamiento de pacientes con DM2 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 (16,18).

Lugar en terapéutica: No se conocen los efectos de EX a largo plazo sobre las complicaciones de la DM2 y la mortalidad. Al mismo tiempo, tampoco se dispone de estudios comparativos de EX frente a antidiabéticos orales como las glitazonas.

Los ensayos clínicos comparativos muestran con EX una eficacia no inferior a la observada con insulina y similar a la de sitagliptina. Sin embargo, el mayor número de abandonos por efectos adversos, especialmente las náuseas (hasta en un 50% de los pacientes tratados con EX), así como la comunicación de diversos casos de pancreatitis (uno de ellos mortal), suponen un perfil de seguridad desfavorable para EX. 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 DM2 con respecto a las alternativas disponibles con anterioridad.

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 glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1092-100.
- 5- Buse JB et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(11): 2628-35.
- 6- Kendall DM et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1083-91.
- 7- Buse JB et al. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: An interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Ther* 2007; 29(1): 139-53.
- 8-Ratner RE et al. Long-term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycaemic control and weight in over-weight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(4): 419-28.
- 9-Blonde L et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(4): 436-47.

10-Klonoff DC et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(1): 275-86.

11-Heine RJ et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143(8): 559-69.

12-Barnett AH et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clin Ther* 2007; 29(11): 2333-48.

13-Nauck MA et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007; 50(2): 259-67.

14- DeFronzo RA et al. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(10): 2943-52.

15-Exenatide (Byetta): risk of acute pancreatitis. *Drug Saf Update* 2008; 1(10): 5.

16-Nathan DM et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1711-21.

17-Ryden L et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28(1): 88-136.

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

INFORME DE EXENATIDA
TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)

Referencia <i>(Autor, publicación)</i>	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada <i>(criterios de inclusión y exclusión)</i>	Pauta de tratamiento	Variables de medida <i>(endpoint)</i>	Resultados <i>(tamaño / valores p / intervalos de confianza)</i>	Comentarios	Calidad del estudio <i>(escala Jadad) (*)</i>
Heine RJ et al. Ann Intern Med 2005; 143(8): 559-69.	<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 EX e IG en el control glucémico</p>	<p>551 pacientes con DM2 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>Criterios inclusión: HbA1c: 7-10% IMC: 25-45 kg/m² Peso corporal estable</p> <p>Criterios exclusión: 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</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 totales: EX: 19.4% 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: 8.2%</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: -25.7 mg/dl IG: -51.5 mg/dl p<0.001 Significativamente mayor para IG</p>	<p>En la variable principal el análisis de datos se realiza por protocolo EX: 228 IG: 242</p> <p>Dada la diferencia de abandonos entre los grupos de tratamiento, parece cuestionable el análisis de no inferioridad.</p>	<p>Total: 3 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p>

		<p>antineoplásico por tumor distinto a cáncer de piel de células basales o células escamosas.</p> <p>Enfermedad cardiaca.</p> <p>Creatinina sérica >135 mg/dl en hombre y 110 mg/dl en mujeres</p> <p>Tratamiento con corticoides.</p> <p>Tratamiento con medicamentos para perder peso en los 3 meses anteriores.</p> <p>Tratamiento con insulina, meglitinidas o inhibidores de α-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>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<0.001 Más frecuentes al inicio del tratamiento</p> <p>EX: 17.4% IG: 3.7% p<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>		
--	--	--	--	--	---	--	--

				Dolor de espalda	EX: 6% IG: 3% p=NS		
				Diarreas	EX: 8.5% IG: 3% p=0.006		

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).</p> <p>EX/IG (n=68) IG/EX (n=70)</p> <p>Los pacientes se estratificaron según HbA1c basal: < 9% ó ≥9%</p> <p>Criterios inclusión: 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><u>Efectos adversos</u></p> <p>Abandonos por efectos adversos</p> <p>Episodios de hipoglucemia /paciente-año</p>	<p>EX:-1.36% IG: -1.36% diferencia: -0.15 p<0.001 [95% CI -0.17, 0.15]%).</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<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>EX: 16.1% IG: 1.4%</p> <p>EX: 14.7% IG: 25.2% p= NS</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/m²)</p> <p>Criterios exclusión:</p> <p>NE</p>		<p>Episodios de Hipoglucemia nocturnas/paciente-año</p> <p>% de pacientes que presentan:</p> <p>Náuseas</p> <p>Vómitos</p> <p>Cefalea</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<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>		
--	--	---	--	---	--	--	--

<p>Nauck MA et al. Diabetologia 2007; 50(2): 259-67.</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, abierto. Estudio de no inferioridad. Margen de no inferioridad 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>505 pacientes con DM2 en los que el tratamiento combinado con metformina+sulfonilurea resulta insuficiente.</p> <p>Criterios inclusión: HbA1c: 7-11% IMC: 25-40 kg/m² Peso corporal estable</p> <p>Criterios exclusión: 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 α-glucosidasa, en los 3 meses anteriores durante más de dos semanas consecutivas, o con tiazolidindionas en los 4 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=245): dos veces/día</p> <p>Duración: 1 año</p> <p>Abandonos totales: EX: 21.3% IA: 10.1%</p>	<p><u>Variable principal</u></p> <p>Reducción en HbA1c con respecto al valor basal</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 \leq 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>Análisis por ITT EX: -1.04 % IA: -0.89 % 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>Variable principal análisis por protocolo EX n= 222 IA n=224</p> <p>Dada la diferencia de abandonos entre los grupos de tratamiento, parece cuestionable el análisis de no inferioridad</p>	<p>Total: 3 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p>
--	--	---	--	--	--	--	--

				Náuseas	EX: 33.2% IA: 0.4%		
				Vómitos	EX: 15% IA: 3.2%		
Defronzo RA et al. Curr Med Res Opin 2008; 24(10): 2943-52.	ECR en fase IV, doble ciego, multicéntrico, grupos paralelos. <i>Objetivo:</i> Evaluar el efecto de EX y ST en la glucemia posprandrial (2 horas tras la ingesta)	pacientes con DM2 tratados con régimen estable de MF, entre 18 y 70 años, HbA _{1c} : 7.0-11.0% glucemia basal<250mg/dl IMC:25-45kg/m ² Criterios exclusión: Enfermedad renal, hepática, o cardiovascular. Trastornos convulsivos, enfermedad oncológica Triglicéridos≥400mg/dl Haber tenido tratamiento previo con: EX, otro inhibidor de diptidil peptidasa. Tratamiento en curso con: SU, tiazolidindionas,	N=80 pacientes, 40 por cada secuencia EX subcutánea 5µg dos veces al día la 1ª semana, seguido por 10 µg dos veces al día la 2ª semana ST100 mg vía oral una vez al día durante 2 semanas. A las dos semanas se cruzaron los grupos recibiendo la secuencia contraria. Duración: 2 semanas	<u>Variable principal</u> Modificación en de glucosa plasmática durante las dos horas posteriores a la ingesta con respecto al valor basal: 245 mg/dl. <u>VARIABLES SECUNDARIAS</u> Insulina postrandrial Reducción en Glucagon	EX: -112 mg/dl ST: -37 mg/dl p<0.0001 Al cruzar los grupos EX a ST: +73 mg/dl ST a EX: -76 mg/dl p NE Índice insulinogénico µUI/10 ⁻² , ratio EX/ST: 1.50 P=0.0239 Respuesta en la secreción de insulina los 30 primeros minutos: EX: 0.04 ST: 0.03 95% [CI 0, 0.01] p=0.0017 ratio EX/ST: 0.88	Defronzo RA et al. Curr Med Res Opin 2008; 24(10): 2943-52.	ECR en fase IV, doble ciego, multicéntrico, grupos paralelos. <i>Objetivo:</i> Evaluar el efecto de EX y ST en la glucemia posprandrial (2 horas tras la ingesta)

		inhibidores de alfa glucosidasa, insulina, glucocorticoides u otros medicamentos que modifiquen la motilidad gástrica.		posprandrial	95% [CI 0.82, 0.95] p=0.0011		
				<u>Variables adicionales</u>			
				Ingesta calórica (medida en 25 pacientes)	EX: -138 kcal (-12%) ST: +63 kcal (5%) P=0.0338		
				Reducción de peso a las dos semanas	EX:-0.8 kg ST: -03 kg 95% [CI - 0.8, 0.1] p=0.0056		
				Vaciamiento gástrico (determinando la concentración plasmática de paracetamol durante 4 horas siguientes a la administración de dosis única justo antes de la ingesta)	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