

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI EXENATIDE A10BX04 (BYDUREON®)

Presentata da Dott Giancarlo Tonolo Direttore SC Diabetologia ASL 2 Olbia

In data febbraio 2014

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“rimane quindi la necessità di terapie antidiabetiche in grado di garantire un controllo glicemico continuo, associate a un basso rischio di ipoglicemia, semplici nell'uso e non correlate con incremento ponderale”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Il diabete mellito è una patologia cronica che richiede cure mediche continue e la corretta autogestione del paziente per evitare le complicanze, acute e a lungo termine, legate alla malattia.

Il diabete mellito di tipo II (DMT2) è causato da un deficit parziale di secrezione insulinica, che in genere progredisce nel tempo, e spesso si affianca a insulino-resistenza.

Il DMT2 insorge prevalentemente in adulti di età > 30 anni e spesso non viene diagnosticato sino al momento della comparsa delle complicanze legate alla malattia.

Le complicanze più comuni sono la retinopatia diabetica, la nefropatia diabetica, complicanze cardiovascolari, la neuropatia diabetica, il piede diabetico.

La diagnosi di diabete viene effettuata secondo uno dei seguenti parametri: Test HbA_{1c} \geq 6,5% il test deve essere allineato con lo standard DCCT/UKPDS o Glicemia a digiuno (dopo 8 ore dall'ingestione di cibo) \geq 120-125 mg/dl o ancora Glicemia \geq 200 mg/dl 2 ore dopo carico orale di glucosio eseguito con 75 g (*Oral Glucose Tolerance Test*, OGTT)

Secondo un panel internazionale di esperti la metodica più affidabile per la diagnosi di diabete è l'esecuzione del test dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}), a patto che sia in linea con lo standard DCCT e che non siano presenti fattori che interferiscono con l'esecuzione del test.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

L'obiettivo della terapia è quello di raggiungere valori di HbA_{1c} \leq 7% (6,5% in pazienti con diagnosi recente di DMT2 e che non hanno complicanze cardiovascolari), glicemia a digiuno e pre-prandiale 70-130 mg/dl, glicemia post-prandiale < 180 mg/dl.

Il farmaco di scelta per il trattamento iniziale è la metformina, quando le modifiche dello stile di vita (alimentazione, attività fisica, riduzione del peso) non hanno ottenuto il risultato desiderato. Nel caso non si riesca ad ottenere il controllo glicemico valori di HbA_{1c} > 7%, è necessario aggiungere un altro farmaco quale l'insulina (in alcuni pazienti) o un agente orale o un agonista del recettore del GLP-1.

In Italia sono in commercio altri due agonisti del recettore-GLP-1: la lixisenatide e la liraglutide; è inoltre in commercio la formulazione di exenatide a somministrazione bis in die.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Exenatide è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a Metformina, Sulfoniluree, Tiazolidindione, Metformina e sulfonilurea, Metformina e tiazolidindione in pazienti adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata di queste terapie orali.

Somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è 2 mg di exenatide una volta a settimana.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

I 4 studi considerati dall'EMA come principali erano tutti di fase III a due bracci vs farmaco attivo.

Gli studi 2993-LAR105 e lo studio BCB-108 sono stati condotti versus exenatide BID, mentre lo studio BCB106 confrontava exenatide QW con sitagliptin e pioglitazone in pazienti con diabete di tipo II in trattamento con metformina; lo studio H8O-MC-GWBR confrontava exenatide QW con l'insulina glargine in pazienti affetti da diabete di tipo II in trattamento con metformina da sola o metformina più una sulfonilurea.

Lo studio 2993-LAR105 (DURATION-1) era uno studio randomizzato, in aperto della durata di 30 settimane, in cui 295 pazienti sono stati trattati per tre giorni con 5 mcg di exenatide BID e quindi randomizzati 1:1 a ricevere exenatide 2 mg a settimana (QW) o exenatide 5 mcg due volte al giorno (BID) per i primi 28 gg e poi 10 mcg BID sino alla conclusione dello studio.

Endpoint primario era dimostrare la non inferiorità dell'exenatide QW nel ridurre il valore del HbA_{1c}: il margine di non inferiorità era dello 0,4%; endpoints secondari erano la sicurezza e la tollerabilità, il valore della glicemia a digiuno e post prandiale, la variazione del peso corporeo.

L'exenatide QW ha raggiunto le concentrazioni plasmatiche all'interno del range terapeutico a due settimane dall'inizio della terapia, e il plateau è stato raggiunto tra la 6 e la 10 settimana.

La variazione dell'HbA_{1c} rispetto al basale è stata di -1.9% e di -1.5% (CI da -0.54% a -0.12% p= 0,0023) per exenatide QW e exenatide BID rispettivamente.

La percentuale di pazienti che ha ottenuto un valore di HbA_{1c}<7% o meno, è stata maggiore nel braccio exenatide QW (77% vs 61%; p= 0,0039).

L'exenatide QW si è dimostrata più attiva anche nella riduzione della glicemia a digiuno (-2,3 mmol/L per exenatide QW e -1,4 mmol/L per exenatide BID; 95% CI da -1,3 a -0,52; p< 0,0001); mentre nella riduzione della glicemia postprandiale la exenatide BID si è dimostrata superiore a quella QW (- 6,9 mmol/L vs -5,3 mmol/L, 95%CI da 0,4 a -2,9; p= 0,0124).

La riduzione del peso è stata simile nei due gruppi.

Al termine delle 30 settimane, tutti i pazienti arruolati sono stati trattati con exenatide QW in un'estensione dello studio in aperto della durata di tre anni. Al termine dei tre anni, l'analisi dei dati condotta su pazienti che avevano portato a termine il trattamento (194 pz, 66% della popolazione ITT della fase iniziale), ha mostrato come la riduzione media dei valori di emoglobina glicata fosse del -1,6%± 0,08% rispetto al basale; anche la

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

riduzione della glicemia a digiuno rispetto al basale si è mantenuta a tre anni ($-1,8 \pm 0,2$ mmol/L). E' stata mantenuta anche l'efficacia sulla riduzione dei parametri lipidici e della pressione arteriosa.

Inoltre sembrerebbe che exenatide QW possa migliorare l'attività delle cellule beta.

Sotto l'aspetto della sicurezza, l'incidenza degli effetti collaterali di tipo gastrointestinale diminuisce con il tempo; le altre reazioni avverse (infezioni delle alte vie respiratorie, rinofaringiti) mostrano un'incidenza simile nel trattamento a breve e in quello a lungo termine.

Lo studio BCB-108 (DURATION-5) della durata di 24 settimane ha confrontato exenatide QW e exenatide BID in pazienti affetti da DMT2, che non assumevano nessun trattamento o in trattamento con metformina e/o sulfanilurea e/o un tiazolinedione.

Sono stati arruolati 254 pazienti, e di questi 252 sono stati randomizzati 1:1 a ricevere exenatide 2 mg QW per 24 settimane, o exenatide 5 µg BID per 4 settimane e poi 10 µg BID per 20 settimane.

Endpoint primario era la variazione rispetto al basale del valore di HbA_{1c}; endpoints secondari: variazioni del peso corporeo, la glicemia a digiuno, percentuale di pazienti che raggiungeva un valore di HbA_{1c} < 7% e a 6,5%, percentuale di pazienti che avevano glicemia a digiuno ≤ 126 mg/dl (7 mmol/L), variazione dei parametri lipidici, sicurezza e tollerabilità.

Alla 24° settimana la variazione media di HbA_{1c} rispetto al basale era di $-1,6 \pm 0,1\%$ nel braccio QW e $-0,9 \pm 0,1\%$ nel braccio BID (ITT; $p < 0,0001$), con una differenza di $-0,7\%$ tra i due trattamenti.

Riduzione della glicemia a digiuno era evidente in entrambi i bracci già dalla 4° settimana, e alla 24° settimana si evidenziava una riduzione di -35 ± 5 mg/dl nel gruppo QW e di -12 ± 5 mg/dl nel braccio BID.

Il 50,4% dei pazienti del gruppo QW e il 30,9% del gruppo BID alla 24° settimana aveva raggiunto il target glicemia a digiuno di 126 mg/dl (differenza di trattamento aggiustata $p = 0,0008$).

Al termine dello studio il trattamento con exenatide QW si mostrava efficace nel ridurre il profilo lipidico, a differenza del trattamento con exenatide BID con cui non si evidenziavano variazioni significative.

La reazione avversa più frequente, la nausea, si è verificata nel 14% e 35% dei pazienti in trattamento con exenatide QW e BID rispettivamente.

Non si sono verificati casi di ipoglicemia importante; episodi minori si sono verificati in pazienti che assumevano una sulfonilurea con un'incidenza simile tra i due gruppi (5 pz exenatide QW e 4 pazienti exenatide BID).

Lo studio BCB 108 (DURATION-2) randomizzato, in doppio cieco, a tre bracci, della durata di 26 settimane, ha arruolato 514 pazienti in trattamento con metformina, randomizzati a ricevere 1:1:1 exenatide 2 mg/settimana (160 pz trattati) o sitagliptin 100 mg/die (166 pz trattati) o pioglitazone 45 mg/die (165 pz trattati).

Endpoint primario era la variazione rispetto al basale del valore di HbA_{1c}; endpoints secondari: variazioni del peso corporeo, la glicemia a digiuno, percentuale di pazienti che raggiungeva un valore di HbA_{1c} < 7% e a 6,5%, percentuale di pazienti che avevano glicemia a digiuno ≤ 7 mmol/L, variazione dei parametri lipidici, qualità della vita legata al peso, sicurezza e tollerabilità.

Alla 26° settimana la riduzione media HbA_{1c} è stata di $-1,5\%$ (95% CI da $-1,7$ a $-1,4$) per exenatide QW rispetto a $-0,9\%$ (da $-1,1$ a $-0,7$) per sitagliptin e $-1,2\%$ per pioglitazone; la differenza tra i trattamenti è stata

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

del -0,6% (95% CI da -0,9 a -0,4; $p<0,0001$) tra exenatide QW e sitagliptin, e di -0,3% (95% CI da -0,6 a -0,1; $p=0,0165$) per exenatide vs pioglitazone.

Il trattamento con exenatide si è dimostrato superiore ai due comparators anche nella percentuale di pazienti che hanno raggiunto un valore di $HbA_{1c}<7\%$ e 6,5%.

La riduzione della glicemia a digiuno è stata maggiore per exenatide (-1,8 mmol/L, 95% CI -2,2 a -1,3) rispetto al sitagliptin (-0,9 mmol/L, 95% CI da -1,3 a -0,5) ma non rispetto al pioglitazone (-1,5 mmol/L; 95% CI da -1,9 a -1,1); la glicemia rilevata con l'automisurazione in 6 punti, ha mostrato una riduzione maggiore con exenatide rispetto a sitagliptin ma non rispetto a pioglitazone.

Per quanto riguarda i parametri lipidici l'unico trattamento associato ad una riduzione dei trigliceridi (-16%) e ad un aumento del colesterolo totale; tutti e tre i bracci hanno mostrato un aumento del colesterolo HDL, aumento significativamente maggiore con pioglitazone rispetto a quello ottenuto con exenatide (differenza 0,11 mmol/L; 95% CI 0,07-0,15).

La riduzione del peso è stata maggiore con l'exenatide rispetto agli altri due trattamenti.

Gli effetti collaterali più comuni sono stati a livello gastrointestinale per exenatide QW e sitagliptin mentre per pioglitazone sono stati infezioni delle vie respiratorie ed edema periferico.

Lo studio H8O-MC-GWBR (DURATION-3) randomizzato, in aperto, a due bracci, ha confrontato exenatide QW (233 pz) versus insulina glargine (223 pz) per 26 settimane, in pazienti che assumevano metformina in monoterapia o associata alla sulfanilurea. Ai pazienti del braccio di trattamento con insulina glargine è stata somministrata la dose iniziale 10 UI/die e i pazienti sono stati addestrati a titolare la dose sino al raggiungimento del controllo glicemico.

Endpoint primario era la variazione rispetto al basale del valore di HbA_{1c} ; endpoints secondari: variazioni del peso corporeo, la glicemia a digiuno, percentuale di pazienti che raggiungeva un valore di $HbA_{1c}<7\%$ e a 6,5% variazione dei parametri lipidici, qualità della vita, sicurezza e tollerabilità.

Alla 26° settimana la riduzione media di HbA_{1c} era di -1,5% nei pazienti trattati con exenatide QW e di -1,3% nei pazienti del braccio insulina glargine: la differenza tra i due trattamenti è di -0,16% (95% CI da -0,29 a -0,03; $p=0,017$).

I pazienti in trattamento con exenatide hanno avuto una riduzione media del peso corporeo pari a -2,6kg, mentre i pazienti in trattamento con IG hanno avuto un incremento medio di 1,4Kg: la differenza tra i due trattamenti è stata di -4 kg (95% CI da -4,6 a -3,5; $p<0,0001$).

La riduzione dei valori della glicemia a digiuno è stata maggiore nel braccio insulina glargine: la differenza dei due trattamenti è stata di 0,6 mmol/L (95% CI 0,2-1,0; $p=0,001$); l'exenatide si è però mostrata più efficace nel ridurre le variazioni della glicemia post-prandiale.

Gli effetti sui parametri lipidici sono stati simili tra i due bracci, così come i punteggi rilevati con il questionario sulla qualità della vita.

Vi è stato un numero maggiore di episodi di ipoglicemia di lieve entità nel braccio insulina (26%) rispetto al braccio exenatide (8%).

Questo studio è stato poi proseguito sino ad 84 settimane per valutare l'efficacia a lungo termine della exenatide QW.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Al termine dello studio, la differenza rispetto al basale del valore di HbA_{1c} era di -1,2% e -1,0% per il braccio exenatide e insulina glargine, rispettivamente. La differenza tra i due trattamenti è stata di -0,18 (95% CI da -0,033 a -0,02).

La percentuale di pazienti che ha raggiunto un valore di HbA_{1c} <7% è stata simile tra i due bracci, mentre quelli con un valore <6,5 sono stati maggiori nel braccio exenatide (31,3% vs 20,2%; p=0,009).

La riduzione dei valori della glicemia a digiuno è stata maggiore nel braccio IG rispetto all'exenatide: 2,97 ± 0,16 mmol/L vs 2,36 ± 0,16 mmol/L; p= 0,003).

Il tempo medio al fallimento del controllo glicemico è stato più lungo nel braccio exenatide (57,1 ± 1,9 settimane vs 47 ± 1,9 settimane; p= 0,0007).

Gli effetti sul peso corporeo favoriscono l'exenatide rispetto all'insulina glargine con una differenza tra i trattamenti è stata di -4,4 kg (95% CI -5,4 a -3,5; p<0,001).

Gli episodi di ipoglicemia lieve sono stati maggiori nel braccio IG rispetto al braccio exenatide e sono stati riortati separatamente a seconda del trattamento di base: nei pazienti in trattamento con metformina, l'incidenza degli episodi di ipoglicemia è stata del 8% nel gruppo exenatide vs 32% nel braccio IG; nei pazienti in trattamento con metformina e sulfanilurea, l'incidenza è stata del 24% per exenatide e del 54% con insulina glargine.

L'incidenza delle reazioni avverse è stata simile tra i due gruppi.

Lo studio DURATION-6, che non è stato preso in esame dall'EMA ai fini regolativi in quanto non concluso al momento della valutazione, è uno studio randomizzato in aperto, a due bracci della durata di 26 settimane, che ha confrontato exenatide QW 2 mg vs liraglutide 1,8 mg.

Endpoint primario era la variazione di HbA_{1c} alla 26° settimana rispetto al basale; endpoint secondari erano la percentuale di pazienti che raggiungeva valori di HbA_{1c} <7%, variazioni del peso corporeo, della glicemia a digiuno, della pressione sanguigna, dei lipidi sierici e l'incidenza di ipoglicemia.

Sono stati trattati 461 pz nel braccio exenatide e 450 nel braccio liraglutide: il dosaggio della liraglutide è stato titolato a partire da 0,6 mg/die, quindi 1,2 mg/die e 1,8 mg/die. Ogni incremento di dose doveva avvenire almeno dopo una settimana, ma poteva essere ritardato in caso di nausea o vomito severi; i pazienti che alla 4° settimana non tolleravano la dose di 1,8 mg sono stati esclusi dallo studio (15 pazienti).

Alla 26° settimana la variazione di HbA_{1c} era maggiore nei pz trattati con liraglutide, differenza tra i due trattamenti 0,21% (95% CI 0,08-0,33) e il limite superiore del 95%CI non raggiungeva i criteri per la non inferiorità (< 0,25%)

La superiorità della liraglutide si è mostrata anche nella riduzione del peso corporeo (-3,57 kg vs -3,05 kg) e nella diminuzione del valore della glicemia a digiuno (-2,12 mmol/L vs -1,76 mmol/L); gli effetti sugli altri parametri sono stati simili tra i due gruppi.

Dal punto di vista della sicurezza e della tollerabilità, nel braccio liraglutide un numero maggiore di pazienti ha interrotto il trattamento per reazioni avverse di tipo gastrointestinale (24 pz, 5%) rispetto al braccio exenatide (12 pz, 3%); il numero delle reazioni avverse gravi è stato superiore nel braccio exenatide (3% vs 2%).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Casi di ipoglicemia non grave sono stati riportati in maggior numero nel braccio exenatide rispetto al braccio liraglutide: tra i pazienti in trattamento con sulfanilurea, il numero di eventi è stato del 12% (36 pz) nel braccio liraglutide e del 15% (45 pz) nel braccio exenatide; nei pazienti non trattati con SU, ci sono stati 4 casi (3%) tra i pazienti trattati con liraglutide e 6 casi (4%) tra i pazienti trattati con exenatide.

I risultati ottenuti in questo trial hanno sorpreso gli sperimentatori, che visti i risultati di studi precedenti si aspettavano una superiorità dell'exenatide: le cause di questa riduzione dell'efficacia dell'exenatide QW non sono state chiarite.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI

Gli studi condotti hanno evidenziato una maggiore attività di exenatide QW nel ridurre i valori di HbA_{1c}, nella riduzione del peso corporeo, nella riduzione della glicemia a digiuno, nel miglioramento dei parametri lipidici, associata ad un minor numero di eventi di ipoglicemia, rispetto a exenatide BID, insulina glargine e sitagliptin.

Rispetto al pioglitazone non si mostra superiore nella riduzione della glicemia a digiuno; inoltre il pioglitazone ha mostrato un miglioramento dei valori del colesterolo HDL ed una riduzione dei trigliceridi a fronte però di una minore tollerabilità (maggiore frequenza di eventi avversi).

Rispetto alla liraglutide non ha mostrato vantaggi dal punto dell'efficacia clinica, ma risulta essere meglio tollerato.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

L'exenatide è un agonista del recettore per il peptide glucagone-simile 1 (GLP-1), che è stato commercializzato in una formulazione a rilascio prolungato che consente la somministrazione settimanale.

Gli studi di farmacocinetica hanno mostrato come dopo la somministrazione si abbia un iniziale incremento delle concentrazioni plasmatiche nelle prime ore, seguito da un aumento più lento sino a raggiungere il picco delle concentrazioni plasmatiche dopo 6-8 settimane; dopo somministrazioni continue, lo steady state è raggiunto dopo 7-8 settimane. Non presenta le fluttuazioni di concentrazione dell'exenatide BID e i livelli plasmatici non sono più rilevabili dopo 10 settimane dall'ultima somministrazione.

Viene eliminata per via renale, e al momento non è consigliato l'uso nei pazienti con insufficienza renale moderata.

Si è dimostrata superiore ai farmaci già presenti in PTR, tranne che rispetto alla liraglutide, somministrata però al dosaggio più elevato; risulta però essere meglio tollerata rispetto a quest'ultima.

Costituisce un'opzione terapeutica in più, dato che ognuno dei trattamenti alternativi differisce sia per il profilo di tollerabilità sia che per gli effetti sui vari parametri clinici.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Principio Attivo	Specialità	Dose	Costo/cf\$	Costo/ die
Lixisenatide	Lyxumia 1 pen 3 ml 10 µg;	10 µg/die per 14 gg, quindi 20 µg dal giorno 15	€ 56,12	€ 4,01
	Lyumia 2 pen 3 ml 20 µg		€ 112,22	

Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna

Commissione PTR c/o Via Roma 223 09123 – Cagliari -

Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459

Email: san.segreteriaptr@regione.sardegna.it

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Exenatide	Byetta sc 1 pen 1,2 ml 5 µg Byetta sc 1 pen 2,4 ml 10 µg	5 µg BID per almeno un mese; la dose può essere aumentata a 10 µg BID	€ 127,35 € 127,35	€ 4,25
Liraglutide	Victoza sc 2 pen 3 ml 6 mg/ml	0,6 mg/die per una settimana; dopo almeno una settimana la dose può essere aumentata a 1,2 mg/die; dopo una ulteriore settimana la dose può essere aumentata a 1,8 mg/die	€ 138,76	€ 2,31 (0,6 mcg/die) € 4,63 (1,2 mcg/die) € 6,94 (1,8 mcg/die)
Exenatide	Bydureon 4 kit fl+sr 2 mg RP	2 mg/settimana	€ 148,48	€ 5,31

^s prezzi al pubblico da CFO marzo 2014
Farmaci in classe A-PHT

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
☐ proposta di inserimento **non accolta**
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

Gli studi di farmacocinetica hanno mostrato come exenatide long acting non presenta le fluttuazioni di concentrazione dell'exenatide BID e i livelli plasmatici non sono più rilevabili dopo 10 settimane dall'ultima somministrazione. Exenatide risulta però essere meglio tollerata e costituisce un'ulteriore opzione terapeutica.

9. BIBLIOGRAFIA

1. AMD-SID- SIMMG "Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito tipo 2" 2011
2. Bydureon EPAR
3. Bydureon EMA Assessment Report
4. Dr Daniel J Drucker MD , John B Buse MD, Kristin Taylor PhD, David M Kendall MD, Michael Trautmann MD, Dongliang Zhuang PhD, Lisa Porter MD, for the DURATION-1 Study Group "Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study " – Lancet 2008; 372:1240-50
5. MacConell L, Pencek R, Li Y, Maggs D, Porter L - Exenatide once weekly: sustained improvement in glycemic control and cardiometabolic measures through 3 years Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy January 2013 Volume 2013:6 Pages 31 – 41 DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S3580>
6. Blevins T¹, Pullman J, Malloy J, Yan P, Taylor K, Schulteis C, Trautmann M, Porter L. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2011 May;96(5):1301-10. doi: 10.1210/jc.2010-2081. Epub 2011 Feb 9
7. Bergenstal RM¹, Wysham C, Macconell L, Malloy J, Walsh B, Yan P, Wilhelm K, Malone J, Porter LE; DURATION-2 Study Group Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. Lancet. 2010 Aug 7;376(9739):431-9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60590-9. Epub 2010 Jun 26.
8. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. Lancet 2010; 375:2234–2243
9. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al. Safety and efficacy of once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes over 84 weeks Diabetes Care 35:683–689, 2012