

# **Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 para el tratamiento de la diabetes**

**DOCUMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS Nro.177**

---

## **PROGRAMA DE ASISTENCIA TÉCNICA**

**CONVENIO ENTRE LA FACULTAD DE MEDICINA U.B.A. Y EL INSTITUTO NACIONAL DE SERVICIOS SOCIALES PARA LOS JUBILADOS Y PENSIONADOS (INSSJP)**

---

**Noviembre 2016**  
**Documento técnico**



**PROGRAMA de**  
**EFFECTIVIDAD**  
**CLÍNICA**  
Maestría de la  
Universidad de Buenos Aires



**IECS**  
INSTITUTO DE EFFECTIVIDAD  
CLÍNICA Y SANITARIA

## **Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias**

Prof. Dr. Andrés Pichon-Riviere

Prof. Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García-Martí

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Ariel Bardach

Dr. Agustín Ciapponi

Lic. Daniel Comandé

Dra. Analía Lopez

Dra. Lucila Rey Ares

Dr. Lucas González

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

*Esta evaluación fue realizada por Docentes e Investigadores de la Maestría en Efectividad Clínica y del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), en el contexto del Programa de Asistencia Técnica incluido en el Convenio Específico entre la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (Maestría en Efectividad Clínica) y el Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP).*

## **AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN-1 PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS**

### **CONCLUSIONES**

Evidencia de moderada calidad muestra que la adición de liraglutida al régimen de tratamiento habitual en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 con enfermedad vascular y HbA1c mayor a 7%, disminuiría la mortalidad global y de origen cardiovascular.

En pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, evidencia de alta calidad también muestra que la incorporación de liraglutida u otros agonistas del receptor de GLP-1 a un esquema de metformina (2º escalón), sulfonilureas (3º escalón) y medidas higiénico-dietéticas disminuiría la concentración de HbA1c en aproximadamente entre 0,4 y 1% sin impacto en la mortalidad al compararlo con placebo.

La utilización de este grupo de drogas trae aparejado un incremento en el número de efectos adversos a nivel intestinal, como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, y en la tasa de abandono. En este contexto, las guías de práctica clínica los recomiendan dentro de las alternativas de tratamiento a partir del 3º escalón en aquellos pacientes adherentes que no han podido alcanzar los objetivos terapéuticos, o en líneas anteriores en aquellos que sean intolerantes o presenten contraindicaciones para el uso de metformina o sulfonilureas.

## **1. CONTEXTO CLÍNICO**

En Argentina, la prevalencia global de diabetes mellitus (DM) y/o hiperglucemia en mayores de 18 años es 9,8% (IC 95%: 9,1 - 10,4), atribuyéndosele aproximadamente el 5% de las defunciones anuales.<sup>1</sup>

El abordaje terapéutico de la enfermedad incluye estrategias farmacológicas y no farmacológicas. Los pacientes con DM tipo 1 (DMT1) requieren la inyección diaria de insulina desde el momento del diagnóstico. En pacientes con DM tipo 2 (DMT2) el primer escalón consiste en iniciar tratamiento con metformina, asociada a dieta y ejercicio.<sup>2</sup> En aquellos pacientes que no logran un control adecuado, el siguiente escalón consiste en añadir un segundo fármaco oral, siendo de elección las sulfonilureas. En aquellos pacientes que no logran alcanzar los objetivos de glucemia a pesar del tratamiento con doble terapia, el tercer escalón consiste en iniciar insulino terapia, o en caso de problemas para la insulinización, se considera apropiado añadir un tercer fármaco de uso oral.

Se postula el uso de agonistas del péptido similar al glucagón de tipo 1 (arGLP-1) para el tratamiento de los pacientes con DMT2.

## **2. LA TECNOLOGÍA**

Los arGLP-1 constituyen un grupo farmacológico conocidos como incretín-miméticos. Los mismos se unen y activan el receptor sobre las células beta del páncreas estimulando la secreción de la insulina y disminuyendo la de glucagón.

En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) autorizó la comercialización de tres arGLP-1: exenatida, lixisenatida, y liraglutida. Todos han sido aprobados para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de DMT2 que no han alcanzado un control glucémico adecuado con el uso de hipoglucemiantes orales y/o insulina basal junto con la dieta y el ejercicio. La vía de administración es subcutánea, difiriendo en el intervalo de administración (exenatida dos veces por día, lixisenatida y liraglutida una vez por día).<sup>3-5</sup> Otros tres arGLP-1: exenatida de liberación prolongada, albiglutida y dulaglutida se encuentran autorizados en los Estados Unidos y Europa.<sup>6-11</sup> Semaglutida y taspoglutida aún no están autorizados.

### **3. OBJETIVO**

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de los arGLP-1 (exenatida, lixisenatida, y liraglutida) en el tratamiento de la diabetes mellitus.

### **4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN**

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline. y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. En PubMed se utilizó el filtro metodológico terapéutico, y la estrategia de búsqueda incluyó el nombre genérico de la tecnología a evaluar y de la indicación para la que se solicitó la evaluación. En CRD (University of York - Centre for Reviews and Dissemination) la estrategia de búsqueda incluyó solamente al nombre genérico de la tecnología. En Tripdatabase, en los sitios web de financiadores de salud y en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología.

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diversos sistemas de salud cuando estaban disponibles.

Se realizó un esfuerzo adicional para identificar aquellos estudios que priorizaran la inclusión de pacientes mayores de 65 años.

### **5. RESULTADOS**

Para el siguiente informe se incluyeron siete RS, dos ECAs, nueve GPC, y siete informes de políticas de cobertura en relación al uso de los arGLP-1 (exenatida, lixisenatida, y liraglutida) en el tratamiento de la diabetes mellitus.

Un meta-análisis de comparaciones indirectas (38 estudios, n= 34.685) y cuatro RS que evaluaron el uso de liraglutida (nueve ECAs, n=4.657), lixisenatida (14 ECAs, n=6.156), y exenatida (una RS de 17 ECAs, n=2.924; otra RS de seis ECAs, n= 2.135) informaron que su utilización en el tratamiento de pacientes con DMT2 que no lograron alcanzar los objetivos terapéuticos con tratamiento habitual se asoció a un mayor descenso en los niveles de hemoglobina A1c (HbA1c), glucemia en ayunas y peso corporal, y a una mayor probabilidad de alcanzar un valor de HbA1c menor a 7% en

comparación con el uso de placebo (la magnitud del beneficio observado se detallan en las tablas 1-4).<sup>12-16</sup> La reducción de la HbA1c y la glucemia en ayunas no fueron estadísticamente significativas al comparar liraglutida con glimepirida, y exenatida versus sulfonilureas o insulina. Tampoco se encontraron diferencias significativas al comparar la probabilidad de alcanzar un valor de HbA1c menor a 7% de cualquiera de ellas con metformina, insulina, sulfonilureas o tiazolidinedionas. El uso de cada una de ellas se asoció a un incremento en el riesgo de efectos adversos gastrointestinales (nauseas, vómitos, diarrea e hipoglucemia) y la probabilidad de abandonar el tratamiento.

**Tabla 1. Liraglutida versus placebo**

Gu y col. (nueve ECAs, n=4657) <sup>12</sup>	Diferencias de media	de IC 95%
Concentración de HbA1c	-0,36%	-0,57 a -0,14
Glucemia en ayunas	-12,97 mg/dL	-22,88 a -3,06
Peso corporal	-2,13 kg	-2,87 a -1,38
Probabilidad (OR) de lograr HbA1c <7% <sup>16</sup>	4,81	3,86 - 6,68
Probabilidad (OR) de hipoglucemia <sup>16</sup>	1,83	1,14 - 2,95
Probabilidad (RR) efectos adversos gastrointestinales	1,59	1,15 - 2,19

**Tabla 2. Lixisenatida versus placebo**

Schmidt y col. (14 ECAs, n=6156) <sup>13</sup>	DM	IC 95%
Concentración de HbA1c	-0,52%	-0,64 a -0,39
Glucemia en ayunas	-11,17 mg/dL	-7,39 a -5,04
Peso corporal	-0,65 kg	-0,94 a -0,37
Probabilidad (OR) de lograr HbA1c <7% <sup>16</sup>	3,13	2,49 - 3,92
Probabilidad (OR) hipoglucemia <sup>16</sup>	1,84	1,15 - 3,00
Efectos adversos gastrointestinales	--	--
Probabilidad de abandono <sup>16</sup>	0,48*	0,28 - 0,78*

\*Favorece a la rama asignada a placebo.

**Tabla 3. Exenatida 10mcg versus placebo**

Norris y col. (17 ECAs, n=2.924) <sup>14</sup>	DM	IC 95%
Concentración de HbA1c	-0,97%	-1,16 a -0,79
Glucemia en ayunas	-27,02 mg/dL	-33,33 a -20,72
Peso corporal	-1,25 kg	-1,9 a -0,61
Probabilidad (OR) de lograr HbA1c <7% <sup>16</sup>	3,66	2,66 - 5,15
Probabilidad (OR) de hipoglucemia <sup>16</sup>	2,71	1,92 - 3,85
Probabilidad (RR) efectos adversos gastrointestinales (nauseas)	2,82	1,82 - 4,27
Probabilidad (RR) de abandono	3,4	1,72- 6,73

**Tabla 4. Probabilidad (OR) de lograr HbA1c menor a 7% de los arGLP-1 versus comparadores activos (38 estudios, n= 34.685). 16**

Comparador	Liraglutida	Lixisenatida	Exenatida
Insulina	0,77 (IC 95%: 0,48-1,29)	1,54 (IC 95%: 0,87-2,83)	0,72 (IC 95%: 0,48-1,06)
Metformina	1,57 (IC 95%: 0,65 -3,91)	0,78 (IC 95%: 0,31-2,05)	0,87 (IC 95%: 0,37-2,06)
Sulfanilureas	1,61 (IC 95%: 0,95- 2,77)	0,80 (IC 95%: 0,39-1,66)	0,89 (IC 95%: 0,47-1,72)
Tiazolidinedionas	1,03 (IC 95%: 0,54-2,02)	0,52 (IC 95%: 0,24-1,1)	0,58 (IC 95%: 0,3-1,11)
Sitagliptina	1,96 (IC 95%: 1,15-3,29)	0,98 (IC 95%: 0,5-1,86)	1,09 (IC 95%: 0,63-1,86)

Dos RS publicadas en el año 2016 evaluaron la eficacia del uso de arGLP1 para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de DMT1.<sup>17,18</sup> Las mismas encontraron un total de cinco ECAs que evaluaron el uso de exenatida y liraglutida. El número de participantes osciló entre 14 y 100 pacientes y la duración de cada estudio, entre cuatro semanas y 18 meses. Su uso se asoció con descenso en los niveles de HbA1c (diferencia media DM: 0,1 a 0,5%) y en el peso corporal (2,1 a 6,1kg) al compararlos con el uso de placebo, sitagliptina o daclizumab.

Un ECA publicado en el año 2016 aleatorizó pacientes con DMT2 con enfermedad vascular y Hb1Ac mayor de 7% al uso de liraglutida 1,8mg o placebo (n= 9.340).<sup>19</sup> Luego de un seguimiento promedio de 3,8 años la mortalidad por cualquier causa (8,2% versus 9,6%; HR 0,85; IC 95%: 0,74 - 0,97; p=0,02) o de origen cardiovascular (4,7% versus 6%; HR 0,78; IC 95%: 0,66 - 0,93; p<0,01) fue menor en el grupo que recibió tratamiento con liraglutida.

Un ECA publicado en el año 2015 aleatorizó pacientes con DMT2 con infarto agudo de miocardio (IAM) o angina inestable reciente (menos de seis meses) al uso de lixisenatida o placebo (n= 6.068).<sup>20</sup> Luego de un seguimiento promedio algo mayor a dos años no existieron diferencias entre ambos grupos al evaluar la mortalidad de origen cardiovascular (HR 0,98; IC 95%: 0,78 - 1,22), la incidencia de IAM fatal o no fatal (HR 1,03; IC 95%: 0,87 - 1,22), o accidente cerebrovascular (HR 1,12; IC 95%: 0,79 - 1,58).

En su mayoría, las guías de práctica clínica lo recomiendan como tercer escalón sólo en aquellos pacientes con DMT2 adherentes que no han podido alcanzar los objetivos terapéuticos, o en líneas anteriores, en aquellos que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a esquemas basados en metformina o sulfonilureas,<sup>21-28</sup> en tanto que la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) incorpora los arGLP-1 como una de las alternativas terapéuticas a considerar a partir del segundo escalón terapéutico.<sup>29</sup>

Diferentes financiadores de salud contemplan el uso sólo en pacientes con diagnóstico DMT2, siendo heterogéneos en la medicación autorizada. Mientras que algunos de ellos sólo incorporan el uso de exenatida (Australia y México), otros también incorporan el uso de liraglutida (Francia, Estados Unidos).<sup>29-35</sup> Sólo Alemania contempla el uso de lixisenatida.<sup>29</sup>

La ley nacional de diabetes (Nº 23.753) y sus modificatorias no los mencionan de manera específica.<sup>36</sup>



## BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades No Transmisibles. Primera Edición ed: Argentina. Ministerio de Salud de la Nación; 2015: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cnt-2015\\_09\\_04\\_encuesta\\_nacional\\_factores\\_riesgo.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cnt-2015_09_04_encuesta_nacional_factores_riesgo.pdf). Accessed September 21, 2016.
2. Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF, Jr., Neuman A. Diagnosis and Management of Diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Annals of internal medicine*. 2016;164(8):542-552.
3. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). EXENATIDA/ BYETTA. Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.603. Disposición autorizante N°6678/05. Argentina: [http://www.anmat.gov.ar/EspecMed/junio/especmed\\_monofarmacos\\_07.asp](http://www.anmat.gov.ar/EspecMed/junio/especmed_monofarmacos_07.asp). Accessed September 27, 2016.
4. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). LIRAGLUTIDA/ VYCTOZA. Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.564. Disposición autorizante N° 2468/10. Argentina; 2010: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/mayo\\_2010/Dispo\\_2468-10.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2010/Dispo_2468-10.pdf). Accessed September 28, 2016.
5. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). LIXISENATIDA/ LYXUMIA. Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.564. Disposición autorizante N° 3801/14. Argentina; 2014: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/Junio\\_2014/Dispo\\_3801-14.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Junio_2014/Dispo_3801-14.pdf). Accessed September 27, 2016.
6. Food and Drug Administration. BYDUREON (exenatide extended-release). FDA Application No.(NDA) 022200. Estados Unidos; 2012: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/022200s015s016s017s018lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022200s015s016s017s018lbl.pdf). Accessed September 21, 2016.
7. Food and Drug Administration. TANZEUM (albiglutide). FDA Application No.(BLA) 125431. Estados Unidos; 2014: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/125431s018lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125431s018lbl.pdf). Accessed September 21, 2016.
8. Food and Drug Administration. TRULICITY (dulaglutide). FDA Application No.(BLA) 125469. Estados Unidos; 2014: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/125469Orig1s000Lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125469Orig1s000Lbl.pdf). Accessed September 21, 2016.
9. Agencia Europea de Medicamentos. Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) de Bydureon (exenatida). Inglaterra; 2016: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002020/WC500108240.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002020/WC500108240.pdf).
10. Agencia Europea de Medicamentos. Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) de Trulicity (dulaglutida). Inglaterra; 2014: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002825/WC500179472.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002825/WC500179472.pdf). Accessed September 28, 2016.
11. Agencia Europea de Medicamentos. Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) de Eperzan (albiglutida). Inglaterra; 2014: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002735/WC500165120.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002735/WC500165120.pdf). Accessed September 28, 2016.
12. Gu J, Meng X, Guo Y, et al. The efficacy and safety of liraglutide added to metformin in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific reports*. 2016;6:32714.
13. Schmidt LJ, Habacher W, Augustin T, Krahulec E, Semlitsch T. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of lixisenatide in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2014;16(9):769-779.
14. Norris SL, Lee N, Thakurta S, Chan BK. Exenatide efficacy and safety: a systematic review. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2009;26(9):837-846.
15. Canadian Drug Expert Committee (CDEC). EXENATIDE. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2012: [https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Byetta\\_July-23-12.pdf](https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Byetta_July-23-12.pdf). Accessed September 11, 2016.

16. Li Z, Zhang Y, Quan X, et al. Efficacy and Acceptability of Glycemic Control of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists among Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS one*. 2016;11(5):e0154206.
17. Harris KB, Boland CL. Adjunctive Role of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in the Management of Type 1 Diabetes Mellitus. *Pharmacotherapy*. 2016.
18. Janzen KM, Steuber TD, Nisly SA. GLP-1 Agonists in Type 1 Diabetes Mellitus. *The Annals of pharmacotherapy*. 2016;50(8):656-665.
19. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2016;375(4):311-322.
20. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *The New England journal of medicine*. 2015;373(23):2247-2257.
21. Sociedad Argentina de Diabetes. Guía del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. 2010: [http://www.diabetes.org.ar/wp-content/uploads/2015/02/2010\\_10\\_SAD\\_Guia\\_del\\_Tratamiento\\_de\\_la\\_DM2.pdf](http://www.diabetes.org.ar/wp-content/uploads/2015/02/2010_10_SAD_Guia_del_Tratamiento_de_la_DM2.pdf). Accessed September 17, 2016.
22. The Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes Australia. General practice management of type 2 diabetes. Australia 2014: <http://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/diabetes/>. Accessed September 15, 2016.
23. Harper W, Clement M, Goldenberg R, et al. Pharmacologic management of type 2 diabetes. *Canadian journal of diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S61-68.
24. Harper W, Clement M, Goldenberg R, et al. Policies, Guidelines and Consensus Statements: Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes-2015 Interim Update. *Canadian journal of diabetes*. 2015;39(4):250-252.
25. Aschner PM, Munoz OM, Giron D, et al. Clinical practice guideline for the prevention, early detection, diagnosis, management and follow up of type 2 diabetes mellitus in adults. *Colombia medica (Cali, Colombia)*. 2016;47(2):109-131.
26. Ministerio de Salud. Guía Clínica Diabetes Mellitus Tipo 2. Chile; 2010: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/72213ed52c3e23d1e04001011f011398.pdf>. Accessed September 17, 2016.
27. International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 Diabetes. 2012: <https://www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf>. Accessed September 17, 2016.
28. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline. Reino Unido; 2015: nice.org.uk/guidance/ng28. Accessed September 21, 2016.
29. 7. Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes care*. 2016;39 Suppl 1:S52-59.
30. Department of Health. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Australia; 2016: <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>. Accessed September 18, 2016.
31. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT). Vademécum Nacional de Medicamentos. Argentina; 2016: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/presentacion.zul>. Accessed September 21, 2016.
32. Haute Autorité de Santé. Medical, Economic and Public Health Assessment Division. Transparency Committee: Byetta. Francia; 2014: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-09/byetta\\_en\\_ct12888\\_def.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-09/byetta_en_ct12888_def.pdf). Accessed September 21, 2016.
33. Haute Autorité de Santé. Medical, Economic and Public Health Assessment Division. Transparency Committee: VICTOZA.: Francia; 2009: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/victoza\\_-\\_ct-7136.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/victoza_-_ct-7136.pdf). Accessed September 21, 2016.
34. Centers for Medicare & Medicaid Services. Medicare Part D: VICTOZA. Estados Unidos; 2016: <https://q1medicare.com/PartD-SearchPDPMedicarePartDDrugFinder.php?stateReg=11FL&ndc=00169406013>. Accessed September 22, 2016.
35. Anthem, Inc. Approved Formulary Drug List.: Estados Unidos; 2016: [https://www.anthem.com/ca/health-insurance/nsecurepdf/pharmacy\\_ca\\_condensed\\_formulary.pdf](https://www.anthem.com/ca/health-insurance/nsecurepdf/pharmacy_ca_condensed_formulary.pdf). Accessed September 08, 2016.
36. Honorable Congreso de la Nación. Ley N° 23.753. Argentina; 1989: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do?jsessionid=2914395701061A98E8A667AF1B4FE26A?id=154>. Accessed September 21, 2016.