



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-ALOGLIPTINA_MET/V2/10032016

Informe de Posicionamiento Terapéutico de alogliptina/metformina (Vipdomet®)

Fecha de publicación: 10 de marzo de 2016[†]

RESUMEN

Alogliptina/metformina es una combinación a dosis fijas de un inhibidor selectivo de la enzima dipeptil peptidasa 4 (IDPP-4) y metformina. La eficacia de alogliptina/metformina ha sido evaluada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 a lo largo del programa de desarrollo clínico demostrando reducciones de HbA1c de entre de -0,60 a -0,80% tras 26 semanas. Como la mayoría de los antidiabéticos, alogliptina/metformina no dispone de ensayos clínicos a largo plazo que reduzcan la morbi-mortalidad.

En relación a la alogliptina, su perfil de seguridad es similar al resto de los fármacos del mismo grupo. En pacientes con insuficiencia renal moderada se recomienda realizar ajustes de dosis. En el caso de insuficiencia hepática no se recomienda su uso.

En base a su perfil de eficacia y seguridad alogliptina/metformina puede considerarse una opción de tratamiento, en biterapia y en terapia triple, en pacientes en los que exista contraindicación o intolerancia a otros antidiabéticos de uso preferente (sulfonilureas y/o insulina).

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad crónica que a largo plazo se asocia a complicaciones micro y macro vasculares, las cuales afectan a múltiples órganos, y cuya prevalencia está aumentando en las últimas décadas. En la actualidad, se estima que en España la prevalencia global de diabetes mellitus (tipo 1 y tipo 2) en mayores de 18 años es de un 13,8% (1), siendo más frecuente la DMT2 (2) (hasta el 90% de los casos). El mal control metabólico se asocia a un aumento de las complicaciones y a mortalidad prematura, siendo además la primera causa de ceguera, tratamiento sustitutivo renal (diálisis/trasplante) y amputación no traumática en los países occidentales. El tratamiento precoz y multifactorial, retrasa la aparición de complicaciones y mejora la calidad y esperanza de vida (3).

El abordaje terapéutico de la enfermedad es multidisciplinar, e incluye tanto estrategias farmacológicas y no farmacológicas, como medidas para la prevención de las co-morbilidades y complicaciones a largo plazo (4-6). Generalmente, el primer escalón consiste en iniciar tratamiento con metformina (MET), añadida a dieta y ejercicio. Habitualmente, cuando MET, junto con dieta y ejercicio, no son suficientes para lograr un control adecuado[‡], el siguiente escalón consiste en añadir una sulfonilurea (SU). Para 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, añadir un tercer fármaco. El tratamiento farmacológico se establece de forma escalonada e individualizada, teniendo en cuenta factores dependientes del paciente, como su edad, la presencia de co-morbilidades asociadas, el grado de control previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes (4-6).

ALOGLIPTINA/METFORMINA (VIPDOMET®) (9)

Alogliptina/MET (Vipdomet®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos a partir de los 18 años de edad con DMT2:

- como tratamiento adicional a la dieta y al ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos que no están adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina sola, o aquellos que ya están siendo tratados con la combinación de alogliptina y MET;
- en combinación con pioglitazona (es decir, terapia combinada triple) como tratamiento adicional a la dieta y al ejercicio en pacientes adultos que no están adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de MET y PIO;
- en combinación con insulina (es decir, terapia combinada triple), como tratamiento adicional a la dieta y al ejercicio para mejorar el control glucémico en los pacientes cuando insulina en dosis estable y MET sola no proporcionan un control glucémico adecuado.

Alogliptina/MET está disponible en comprimidos recubiertos de 12,5 mg/850 mg y 12,5 mg/1.000 mg. La posología recomendada es de 1 comprimidos/12 horas, administrados con comida para mejorar la tolerancia gastrointestinal de MET.

Alogliptina se encuentra además autorizado como principio activo único (Vipidia®) y en combinación fija con pioglitazona (Incrasyn®).

Farmacología (9,10)

Alogliptina

Alogliptina es un inhibidor selectivo de la enzima dipeptil peptidasa 4 (IDPP-4), la principal enzima involucrada en la degradación rápida de incretinas endógenas, como el GLP-1 y el polipéptido insulíntrópico dependiente de la glucosa (GIP).

La administración de alogliptina prolonga las acciones del GLP-1 endógeno más allá de su vida media "natural" de 2-3 minutos a varias horas, con lo cual mejora el control de la glucemia a expensas de una vía dependiente de glucosa, aumentando la liberación de insulina e inhibiendo la secreción de glucagón en presencia de glucemias elevadas.

La absorción de alogliptina es rápida, alcanzando concentraciones máximas entre una y dos horas, tras la

[†] En esta nueva versión se ha introducido el resumen y se han modificado las secciones de eficacia, seguridad y discusión con el fin de armonizar los IPT de todos los antidiabéticos. Además se ha actualizado los objetivos de tratamiento (incluidos en el pie de la primera página) con una nueva referencia bibliográfica incluida.

[‡] Objetivos de HbA1c: Pacientes jóvenes y recién diagnosticados sin comorbilidad: < 6,5%. Pacientes < 70 años, sin complicaciones ni comorbilidades y con menos de 10 años de evolución: < 6,5-7,5%; > 70 años, con complicaciones o comorbilidades avanzadas, con más de 10 años de evolución: < 7,5-8,5% (5,7,8).

administración oral. Su administración con comida no altera sus características farmacocinéticas.

Alogliptina no se metaboliza de forma extensa; se han identificado dos metabolitos menores: un metabolito activo, M1 (<1%), y otro metabolito, M2 (<6%), el cual no presenta actividad inhibitoria sobre la DPP-4. No se han detectado efectos relevantes de alogliptina sobre los principales citocromos hepáticos ni los transportadores renales.

La eliminación de alogliptina se produce mayormente en forma inalterada a través de la orina y en menor cuantía en heces. Por ello, antes de iniciar tratamiento con alogliptina, es recomendable evaluar la función renal.

En pacientes con insuficiencia renal leve o en pacientes de edad avanzada no es necesario el ajuste de dosis de Vipdomet®. En pacientes con insuficiencia renal moderada-grave, no se recomienda el uso de Vipdomet®, por su contenido en MET debido al mayor riesgo de acidosis láctica en estos pacientes.

No se recomienda el uso de Vipdomet® en pacientes con insuficiencia hepática, debido al mayor riesgo de acidosis láctica en estos pacientes.

Metformina (11)

MET es una biguanida con propiedades hipoglucemiantes, tanto basal como postprandial, sin estimular la secreción de insulina, por lo que no se asocia con la inducción de hipoglucemia. Su mecanismo de acción consiste en:

- la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepáticas, con lo que se reduce la producción de glucosa hepática;
- mejorar la captación y la utilización de glucosa periférica, al aumentar moderadamente la sensibilidad a la insulina en el músculo;
- retrasar la absorción intestinal de glucosa.

Además se han descrito efectos favorables sobre el metabolismo lipídico.

Tras una dosis oral de MET, la concentración plasmática máxima (C_{max}) se alcanza en aproximadamente 2,5 horas (T_{max}). La biodisponibilidad absoluta (1 comprimido MET 500 mg o 850 mg) es de aproximadamente 50-60% en sujetos sanos. Después de la administración oral, la absorción de MET es saturable e incompleta y se asume que su cinética de la absorción es de tipo no lineal.

Los alimentos reducen la magnitud y retrasan ligeramente la absorción de MET (C_{max} -40%, AUC -25% y T_{max} +35 minutos), pero contribuyen a mejorar la tolerancia digestiva.

MET no presenta una unión a proteínas plasmáticas significativa, aunque sí se distribuye en los eritrocitos, los cuales representan muy probablemente un compartimiento secundario de distribución.

MET se excreta inalterada en la orina, eliminándose por filtración glomerular y secreción tubular. Después de una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 horas.

Combinación alogliptina/MET (10)

La bioequivalencia (BE) de Vipdomet® con los componentes individuales (alogliptina + MET) se demostró en dos ensayos de BE específicos. En ambos, los intervalos de confianza al 90% para la C_{max} y la AUC se encontraron dentro del rango 80-125%, por lo que se considera demostrada la BE de la combinación a dosis fijas con los componentes individuales.

Se ha descrito que la administración conjunta con comida afecta la farmacocinética de MET, administrada como Vipdomet® 12,5/1.000 mg, en términos de C_{max} (-28%) y T_{max} (+1,5 horas). Este efecto en la absorción de MET es previamente conocido, y

aunque su relevancia clínica no está clara, en la práctica clínica se recomienda la administración de MET con alimentos o justo después de comer para mejorar la tolerancia digestiva.

Debido a las características farmacocinéticas del componente de MET, Vipdomet® no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave ni enfermedad renal terminal que requiera diálisis, ya que cuando la función renal está afectada, el aclaramiento renal se reduce en proporción al aclaramiento de creatinina, y se prolonga la semivida de eliminación de MET. En estos pacientes el riesgo de presentar acidosis láctica estaría aumentado.

Eficacia (12-15)

La eficacia de la combinación alogliptina/MET se ha caracterizado en varios ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo o con un comparador activo.

La variable principal de estos estudios pivotaes fue el cambio en cifras de HbA1c (hemoglobina glicosilada) con respecto a las cifras basales. Entre las variables secundarias se incluyeron: tasa de respuesta clínica, glucemias basales/pre-prandiales, incidencia de hiperglucemia y necesidad de rescate por hiperglucemia.

Estudios controlados con placebo (12-14)

En estos estudios se incluyeron un total de 1410 pacientes, la mayoría de raza blanca (73%) con una edad media 55 años (rango entre 22 y 80 años) y un índice de masa corporal entre 32 y 33. El 17% (n= 240) de los pacientes tenían >65 años y solo un 2% (n= 33) eran mayores de 75 años. Las concentraciones basales de HbA1c oscilaron entre 7,91% y 9,28 %. La duración de la enfermedad varió entre estudios, desde 6,11 años (estudio 008) hasta 12,56 años (estudio 011) (Tabla 1).

Estudios fase III con comparador activo (10,15)

En el estudio 305 (10) se evaluaron dos dosis de alogliptina (12,5mg/día y 25mg/día), comparadas con glipizida (dosis inicial de 5mg, titulada hasta 20mg/día) en pacientes con MET [a dosis optimizadas previamente al inicio del estudio como tratamiento de base. Se aleatorizaron 880 pacientes a alogliptina/MET 12,5mg; 885 a alogliptina/MET 25mg y 879 a glipizida (5-20 mg)]; la mayoría eran pacientes de raza blanca (62,3%), con una edad media de 55,4 años (82,1% < 65 años) y un índice de masa corporal de 31,22. Las concentraciones basales de HbA1c en los grupos de tratamiento fueron similares, oscilando entre 7,61% (alogliptina/MET 12,5mg) y 7,67% (MET + A25). La duración media de la enfermedad fue de 5,51 años.

Ambas dosis de alogliptina en asociación con MET obtuvieron reducciones modestas de HbA1c (ver tabla 2). Aunque estadísticamente se demostró la no inferioridad de alogliptina respecto a glipizida, en el momento de su autorización (10) no se consideró formalmente demostrada ya que la dosis media de SU fue baja (5,2mg) y la gran mayoría de pacientes partían de cifras basales de HbA1c bajas.

En un segundo estudio con comparador activo (estudio 322 PIO-004) (15), en pacientes tratados con dosis optimizadas de MET, se evaluó los cambios en HbA1c (variable principal) a la semana 26 y 52, tras añadir alogliptina 25mg/día y pioglitazona (30mg/día), en comparación con añadir pioglitazona (45mg/día). Se aleatorizaron pacientes de la siguiente forma (análisis por protocolo): 303 con alogliptina/MET 25mg + pioglitazona (PIO) y 306 tratados con MET + PIO; la mayoría eran de raza blanca (62%), con una edad media de 55,1 años (82,1% pacientes <65 años) y un índice de masa corporal de 31,55. Las concentraciones basales de HbA1c en los grupos de tratamiento fueron similares, oscilando entre 8,13% (alogliptina/MET+PIO) y 8,25% (MET + PIO). La duración media de la enfermedad fue de 7,16 años.

La combinación de alogliptina/MET 25mg + PIO obtuvo reducciones estadísticamente significativas de HbA1c y demostraron la no-inferioridad con respecto a MET + PIO (Tabla 2).

Variable principal: variación HbA1c (%) en la semana 26			
Estudios	Media HbA1c basal (%) (DE)	Variación media con respecto a la HbA1c basal (%) (EE)	Variación respecto a la HbA1c basal, corregida por placebo (%) (IC 95%)
Alogliptina 25mg ^[1] + MET (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48 ^[2] (-0,67, -0,30)
Alogliptina 25mg ^[1] + SU (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53 ^[2] (-0,73, -0,33)
Alogliptina 25mg ^[1] + PIO + MET o SU (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61 ^[2] (-0,80, -0,41)
Alogliptina 25mg ^[1] + insulina + MET o SU (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59 ^[2] (-0,80, -0,37)

Tabla 1: Variación en HbA1c (%) en la semana 26 con respecto al valor basal en estudios controlados con placebo con alogliptina 25 mg (9). ^[1] una vez al día; ^[2] p<0,001 comparado con placebo o placebo + tratamiento combinado.

Variable principal: variación HbA1c (%)			
Estudios	Media HbA1c basal (%) (DE)	Variación media con respecto a la HbA1c basal (%) (EE)	Variación respecto a la HbA1c basal, corregida por tratamiento (%) (IC unilateral)
Alogliptina 25mg ^[1] + MET vs. MET + SU (n=537) (semana 52)	7,67 (0,527)	-0,61 (0,030)	-0,09 ^[2] (∞, 0,004)
Alogliptina 25mg ^[1] + PIO + MET vs. PIO + MET (n=303) (semana 26)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47 ^[3] (∞, 0,35)
Alogliptina 25mg ^[1] + PIO + MET vs. PIO + MET (n=303) (semana 52)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42 ^[3] (∞, -0,28)

Tabla 2: Variación en HbA1c (%) con respecto al valor basal en estudios con control activo con alogliptina 25 mg (9). ^[1] una vez al día; ^[2] No inferioridad demostrada estadísticamente; ^[3] No inferioridad y superioridad demostradas estadísticamente.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En un estudio específico (estudio 303) (16), aleatorizado, doble ciego, con comparador activo (glipizida 5-10mg/día) se evaluó la eficacia (en términos de disminución de HbA1c a 52 semanas) de alogliptina 25mg/día junto con dieta y ejercicio en pacientes de edad avanzada (65-90 años de edad). Se incluyeron pacientes que no habían sido tratados farmacológicamente con anterioridad (con cifras basales de HbA1c entre 6,5% a 9% o que presentaban control glucémico insuficiente (HbA1c entre 6,5% y 8%), a pesar de tratamiento antidiabético en monoterapia.

Se aleatorizaron 441 pacientes (222 alogliptina 25mg y 219 glipizida), la mayoría mujeres (55,1%), de raza blanca (73,2%), con una edad media de 69,9 años (86% pacientes <75 años) y un índice de masa corporal de 29,8. Las concentraciones basales de HbA1c en los grupos de tratamiento fueron similares, aproximadamente 7,5% (rango entre 6,2% y 10,4%), presentando la mayoría de pacientes (77%) una HbA1c <8%. La duración media de la enfermedad fue de 6,1 años, siendo el 54% de pacientes naïve al tratamiento.

En la semana 52, los descensos de HbA1c obtenidos fueron modestos, de -0,14% y -0,09%, para alogliptina y glipizida, respectivamente, demostrándose la no inferioridad de alogliptina frente a glipizida.

En los estudios fase II y fase III controlados se incluyeron 1.990 (21%) pacientes mayores de 65 años, 224 (2%) de ellos mayores de 75 años y solo 2 pacientes mayores de 85 años. En los resultados agrupados de los cuatro estudios principales (010, 007, 008 y 009) (10), el descenso de HbA1c (corregido con placebo) en la población anciana fue -0,59% y -0,67%, para las dosis de 12,5mg y 25mg, respectivamente. Estos resultados son similares a los obtenidos en pacientes menores de 65 años en dichos estudios (-0,44% y -0,51%, para 12,5mg y 25mg, respectivamente).

Insuficiencia renal

MET está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o en pacientes con procesos agudos que predispongan a la alteración de la función renal, por lo que Vipdomet[®] no está indicado en estos pacientes.

El número de pacientes con insuficiencia renal leve (o moderada) incluidos en los estudios controlados, fase II y III, fue bastante reducido (1 paciente en los grupos de alogliptina 12,5mg y 3 pacientes en los grupos de alogliptina 25mg; ningún paciente con insuficiencia renal se incluyó en placebo o el grupo de comparadores activos).

Insuficiencia hepática

De acuerdo con las condiciones de uso autorizadas para MET, el uso de Vipdomet[®] en pacientes con insuficiencia hepática está contraindicado.

Seguridad

De forma global, el perfil de seguridad observado para la combinación alogliptina/MET coincide con los observados para cada componente por separado y con eventos esperables en la población diabética. Los efectos adversos notificados con más frecuencia (≥5% de pacientes) en los tratados con la combinación alogliptina/MET fueron: nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, infección urinaria, diarrea, cefalea, edema periférico, influenza, hipertensión y artralgia. La mayoría de eventos fueron de intensidad leve a moderada y no se consideraron relacionados con la medicación del estudio.

Aquellos eventos notificados en ≥1% de pacientes tratados con alogliptina/MET (con/sin PIO o insulina) y ocurridos con una frecuencia del doble de la observada en placebo, se consideraron posiblemente relacionados con el tratamiento:

- Para alogliptina/MET: prurito, erupción cutánea y dolor musculoesquelético;
- Para alogliptina/MET con insulina: nasofaringitis, dolor abdominal, náuseas, prurito y lumbalgia;
- Para alogliptina/MET con PIO: nasofaringitis, insomnio, dolor abdominal, dispepsia, reflujo gastroesofágico, náuseas, calambres musculares, dolor musculoesquelético, hipersensibilidad, cefalea y erupción cutánea.

No se detectaron alteraciones significativas en parámetros de laboratorio, constantes vitales o parámetros electrocardiográficos para la combinación alogliptina/MET. La aparición de alteraciones renales se distribuyó de forma equilibrada entre los distintos grupos. Con respecto al efecto sobre el peso corporal, no se detectó que alogliptina tenga un impacto negativo sobre el mismo.

Eventos adversos graves (10)

La incidencia global fue baja, entre 2,5% (estudio 009) y 6,8% (estudio 305). Los efectos adversos graves notificados con más frecuencia fueron los cardiovasculares y las infecciones e infestaciones. El porcentaje de pacientes que abandonaron por efectos adversos varió entre 0,8% (estudio 11) y 8,4% (estudio 305).

En el programa clínico de Vipdomet® se notificaron un total de 13 muertes (0,2%), 6 de las cuales ocurrieron en pacientes tratados con alogliptina/MET. La mayoría de las muertes fueron de causa cardiovascular y dos de ellas fueron consideradas posiblemente relacionadas con el tratamiento: una muerte súbita cardíaca (estudio 009, paciente recibió alogliptina 12,5 mg + PIO 30mg) y un edema pulmonar agudo (estudio 305, paciente tratado con alogliptina 25mg + MET).

Eventos adversos de especial interés (10)

Dentro del programa de desarrollo de alogliptina, ciertos efectos adversos se consideraron de especial interés, bien por considerarse efectos “de clase farmacológica”, por haberse identificado durante el desarrollo clínico del medicamento o por considerarse relevantes en la población diana. Entre ellos se incluyeron: eventos cardiovasculares, reacciones de hipersensibilidad, pancreatitis aguda, neoplasias y cáncer de páncreas e hipoglucemia.

Seguridad cardiovascular

El riesgo cardiovascular se evaluó específicamente en el estudio 402 (17,18), recientemente finalizado. Este estudio aleatorizado, doble ciego, evaluó la seguridad cardiovascular de alogliptina a largo plazo, e incluyó pacientes con DMT2 y antecedente de un síndrome coronario agudo reciente (en los 15-90 días previos a su inclusión). Su objetivo principal era demostrar la no-inferioridad frente a placebo con respecto a eventos cardiovasculares mayores. La variable principal fue una compuesta de 3 ítems: muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal.

Se aleatorizaron 5.380 pacientes (2.701 alogliptina 25mg y 2.679 placebo), la mayoría varones (aproximadamente 68%), de raza blanca (aproximadamente 73%), con una edad media de 61 años (35% pacientes ≥ 65 años) y un índice de masa corporal de 28,7. Las concentraciones basales de HbA1c en los grupos de tratamiento fueron similares, aproximadamente 8% ($\pm 1,1\%$). La duración media de la enfermedad fue de 7,1 (2,6-13,8) años para alogliptina y 7,3 (2,8-13,7) años para placebo.

Al final del periodo estudiado, el descenso de HbA1c fue de -0,33% y +0,03%, para alogliptina y placebo, respectivamente. Se demostró la no-inferioridad frente a placebo con respecto a la variable compuesta principal. El estudio se interrumpió de forma prematura al haberse demostrado la no-inferioridad, pero haberse quedado sin poder estadístico suficiente para evaluar la hipótesis de superioridad.

Los eventos cardiovasculares de los cinco ensayos principales del programa clínico para la combinación alogliptina/MET se evaluaron de forma retrospectiva. Entre ellos, se adjudicaron eventos cardiovasculares mayores, incluyendo muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal. Esta evaluación no indicó un aumento de riesgo en los tratados con alogliptina o con alogliptina/MET.

Hipersensibilidad

Fenómenos de hipersensibilidad se han asociado al uso de otros inhibidores de la DPP-4. En general, la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad fue baja ($\leq 0,8\%$) y equilibrada entre los distintos grupos de tratamiento. No se notificaron reacciones de hipersensibilidad graves en los estudios para la combinación alogliptina/MET.

Seguridad pancreática

En el programa clínico global de alogliptina (ensayos controlados fase II y III), la frecuencia de pancreatitis fue baja en todos los grupos de tratamiento. Un total de 3 eventos fueron notificados, ninguno de ellos en pacientes tratados con alogliptina/MET.

Con respecto al riesgo de aparición de cáncer pancreático, en los ensayos controlados (incluyendo los estudios a largo plazo) no se han notificado ningún caso de neoplasia pancreática en los pacientes asignados a alogliptina. Cinco casos se registraron en la base de datos de Farmacovigilancia, cuatro de ellos ocurrieron antes de la aleatorización y el caso restante ocurrió en un paciente aleatorizado a placebo y pioglitazona.

En los estudios no controlados, se notificaron un total de cinco casos. Dicha incidencia se consideró consistente con la incidencia esperable en la población con DMT2.

Neoplasias

La aparición de neoplasias se considera un evento de interés en el tratamiento a largo plazo con inhibidores de la DPP-4. En el programa clínico global de alogliptina, la incidencia de neoplasias fue baja y distribuida de forma equilibrada en todos los grupos de tratamiento (0,9% placebo; 0,4% comparador activo; 0,8% alogliptina 12,5 mg; 0,5% alogliptina 25 mg).

Se notificaron un total de 37 neoplasias en los cinco estudios principales de apoyo a la combinación alogliptina/MET: 3 pacientes [3/330 (0,9%)] tratados con placebo; 7 pacientes [(7/1.268 (0,6%)] tratados con comparador activo; 15 pacientes [15/1.415 (1,1%)] tratados con alogliptina 12,5mg y 12 pacientes [12/1.816 (0,7%)] tratados con alogliptina 25mg.

Hipoglucemia

En el estudio 008 (12), controlado con placebo, no se observó una tendencia al aumento de aparición de hipoglucemia ni a un aumento en la gravedad de eventos para la dosis de alogliptina 25mg.

La interpretación de eventos en el estudio 00911, alogliptina añadida a PIO, es complicada, debido a que se permitía el ajuste de tratamientos de fondo (MET y SU). La incidencia de hipoglucemia fue claramente más alta en pacientes recibiendo terapia triple con SU (5,6% para placebo + SU + TZD y 27,3% para alogliptina 25mg + SU + TZD), en comparación con terapia triple con MET (3,6% para placebo + MET + TZD y 1,8% para alogliptina 25 mg + MET + TZD). No se notificaron hipoglucemias graves ni eventos que causasen el abandono del estudio.

En el estudio 011 (14), alogliptina añadida a insulina, $\pm$ MET), la incidencia de hipoglucemia fue mayor en los tratados con alogliptina que en placebo (27,1%; 26,7% y 24% para alogliptina 25mg, alogliptina 12,5mg y placebo, respectivamente). La incidencia de episodios graves fue similar entre los 3 grupos de tratamiento.

Seguridad en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La seguridad de Vipdomet® en pacientes de edad avanzada no se ha evaluado en estudios específicos con la combinación fija alogliptina/MET, pero es esperable que sea superponible a la de cada componente por separado.

Insuficiencia renal

En un estudio fase I con pacientes con insuficiencia renal (estudio 006) (10), se observó un incremento en la exposición plasmática de alogliptina, entre 71%-377% (para insuficiencia leve y enfermedad renal terminal respectivamente), en comparación con individuos con función renal normal. La mayoría de eventos adversos fueron de intensidad leve y se consideraron no relacionados con el fármaco en estudio. En porcentaje global de eventos adversos

en cada grupo con insuficiencia renal y en voluntarios sanos fue similar.

El número de pacientes con insuficiencia renal leve-moderada incluidos en los estudios controlados, fase II y III, fue bastante reducido (1 paciente en los grupos de alogliptina 12,5mg y 3 pacientes en los grupos de alogliptina 25mg; ningún paciente con insuficiencia renal se incluyó en placebo o grupo de comparadores activos).

DISCUSIÓN

Alogliptina/MET (Vipdomet[®]) está indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2, para mejorar el control glucémico como tratamiento adicional a la dieta y al ejercicio en pacientes adultos que no están adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina sola, o aquellos que ya están siendo tratados con la combinación de alogliptina y metformina; en combinación con pioglitazona o insulina.

La dosis recomendada es de un comprimido recubierto de 12,5 mg/850 mg o 12,5 mg/1.000 mg, dos veces al día.

Para posicionar alogliptina, es necesario tener en cuenta su perfil de eficacia y seguridad. En general, la magnitud del efecto (sobre HbA1c) de alogliptina, a falta de una comparación directa, parece algo menor al observado para otras gliptinas (19).

Los ensayos clínicos realizados hasta el momento frente a comparadores activos evalúan la eficacia de alogliptina mediante la disminución de la HbA1c en relación al dato basal (variable subrogada). Alogliptina/MET, al igual que la mayoría de los antidiabéticos en el momento de su autorización, no dispone de ensayos clínicos a largo plazo que demuestren reducción en la morbi-mortalidad.

En tratamiento combinado, ha demostrado la no-inferioridad frente a la combinación de MET + PIO. Con respecto a la no-inferioridad frente MET + SU, los resultados fueron estadísticamente significativos. Sin embargo, al ser la dosis media de glipizida baja (5,2mg) y las cifras basales de HbA1c también bajas), no puede considerarse que la no-inferioridad se haya demostrado formalmente con los datos disponibles hasta el momento.

En cuanto a su perfil de seguridad, incluyendo la incidencia de pancreatitis, no se han detectado nuevas señales o alarmas de seguridad, con respecto al perfil conocido de otros inhibidores de la DPP-4.

En un estudio específicamente diseñado para evaluar la seguridad cardiovascular alogliptina ha demostrado no aumentar ni disminuir, respecto a placebo, el número de muertes por causas cardiovasculares, infartos de miocardio no mortales e ictus no mortales.

Por lo tanto, alogliptina puede considerarse un fármaco más de este grupo farmacológico, el cual no aporta ventajas claras que lo diferencien de los demás miembros de este grupo.

Tratamiento combinado doble de alogliptina/MET

En el tratamiento farmacológico de la DMT2, MET constituye el pilar de tratamiento, tanto en monoterapia, como en combinación con otros fármacos cuando la monoterapia no consigue un control glucémico adecuado. En general, las guías de consenso (4) recomiendan añadir SU a MET, como segundo escalón para aquellos pacientes no controlados con MET en monoterapia a dosis máximas toleradas.

En el contexto del tratamiento combinado doble, la combinación alogliptina/MET representa una alternativa a MET + SU, por un riesgo de hipoglucemia menor, efecto neutral sobre el peso corporal

y mejor tolerancia en los pacientes con horarios de comidas irregulares. Una ventaja añadida es la disponibilidad de una combinación a dosis fija de ambos principios activos en un mismo comprimido, que contribuye a simplificar la pauta de tratamiento y facilitando, al menos desde un punto de vista teórico, el cumplimiento terapéutico.

Tratamiento combinado triple con alogliptina/MET + insulina o pioglitazona

Las guías clínicas recomiendan la insulinización en aquellos pacientes en los que el tratamiento combinado con dos fármacos no alcanza un control metabólico aceptable. En ocasiones se emplea el tratamiento oral combinado triple como alternativa a la insulinización, considerándose adecuado en aquellos pacientes reticentes a la insulinización o que pueden presentar dificultades para la correcta realización de la misma.

La combinación PIO + alogliptina/MET ha obtenido resultados estadísticamente superiores a la combinación doble PIO + MET + placebo. En aquellos pacientes que no obtuviesen control con PIO + MET, añadir alogliptina puede considerarse una alternativa a añadir SU, en caso de contraindicación o intolerancia a la misma.

Igualmente, la combinación con alogliptina/MET + insulina puede considerarse una alternativa a añadir SU, por su menor riesgo de hipoglucemia y su efecto neutro sobre el peso corporal.

CONCLUSIÓN

En base al perfil de eficacia y seguridad observado, alogliptina puede considerarse un fármaco más de la familia de los inhibidores de la DPP-4, sin que aporte ventajas claras que lo diferencien del resto de miembros del grupo farmacológico. Como tal, representa una opción terapéutica en las siguientes situaciones:

En tratamiento combinado doble (alogliptina/MET):

- En pacientes en los que dieta, ejercicio y MET no sean suficientes para conseguir un control glucémico, como alternativa a añadir SU cuando exista contraindicación o intolerancia al uso de SU.

En tratamiento combinado triple:

- Alogliptina/MET, en combinación con PIO, como alternativa a añadir SU cuando ésta no se considere adecuada.
- Alogliptina/MET, en combinación con insulina, como alternativa a añadir SU cuando ésta no se considere adecuada.

Alogliptina/MET, al igual que la mayoría de los antidiabéticos no dispone de ensayos clínicos a largo plazo que demuestren una reducción de la morbi-mortalidad.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

En base al análisis coste-efectividad incremental e impacto presupuestario llevados a cabo tras la fijación de precio, no se han identificado ventajas adicionales en términos económicos que puedan modificar el posicionamiento de alogliptina/MET. La elección entre las alternativas, debe basarse en criterios clínicos, así como de eficiencia. Según la dosis utilizada, el coste/día de alogliptina/MET es aproximadamente similar a la administración de los monocomponentes por separado e inferior a las demás combinaciones a dosis fijas con MET disponibles en el mercado.

REFERENCIAS

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2011; 55 (1): 88-93.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. Disponible en: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf
3. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases 2010. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/. Acceso: Noviembre 2013
4. Menéndez Torre et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 (Documento de consenso de la SED). *Av Diabetol.* 2010;26:331-8.
5. Inzucchi et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-centered Approach. Position Statement of the ADA and the EASD. *Diabetes Care.* 2012;35:1364-1379.
6. International Diabetes Federation. 2012 Global Guideline for type 2 Diabetes. Disponible en: www.idf.org. Acceso: Noviembre 2013.
7. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, Menéndez E, Sangrós J; en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano. *Med Clin (Barc).* 2013 Feb 2;140(3):134.e1-134.e12.
8. Guía de Práctica Clínica Diabetes tipo 2, septiembre 2013. Osakidetza. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkgpc01/es/contenidos/informacion/gpc_diabetes/es_present/version_es_previas.html Acceso: Julio 2015
9. Ficha Técnica de Vipdomet®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002654/WC500152141.pdf. Acceso: Noviembre 2013
10. Vipdomet®. European Public Assessment Report. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002654/WC500152144.pdf. Acceso: Noviembre 2013
11. Ficha Técnica de Dianben®. Disponible en: http://aemps.es/cima/pdfs/es/ft/55211/FT_55211.pdf. Acceso: Noviembre 2013.
12. M. A. Nauck, G. C. Ellis, P. R. Fleck, C. A. Wilson, Q. Mekki. Efficacy and safety of adding the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract.* 2009. 63, 1, 46–55.
13. Pratley R. E., Reusch J. E.-B., Fleck P. R., Wilson C. A. and Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Current Medical Research and Opinion.* 2009. 25 (10),2361–2371.
14. J. Rosenstock, M. S. Rendell, J. L. Gross, P. R. Fleck, C. A. Wilson and Q. Mekki. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA1c without causing weight gain or increased hypoglycaemia. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2009; 11: 1145–1152.
15. E. Bosi, G. C. Ellis, C. A. Wilson, P. R. Fleck.. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 13: 1088–1096, 2011.
16. J. Rosenstock, C. Wilson, P. Fleck. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 15: 906–914, 2013.
17. White W. et al. Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome (EXAMINE): A cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011;162:620-626.e1.
18. White et al, for the EXAMINE investigators. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes . *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
19. del Olmo González E., Carrillo Pérez M, Aguilera Gumpert S. Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2008; 32: 1-16.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

José Antonio Amado Señaris

Jefe de Sección de Endocrinología y Nutrición del Hospital U. M. de Valdecilla, Catedrático de Endocrinología y Nutrición de la Universidad de Cantabria.

Miguel Brito

Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha

Concepción Payares

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Diabetes y la Federación de Diabéticos Españoles han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.