



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-ALOGLIPTINA/V2/10032016

Informe de Posicionamiento Terapéutico de alogliptina (Vipidia®)

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

RESUMEN

La alogliptina es un medicamento antidiabético de administración oral, perteneciente al grupo de los inhibidores selectivos de la enzima dipeptil peptidasa 4 (IDPP-4). La eficacia de alogliptina 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, en terapia combinada. Como la mayoría de los antidiabéticos, alogliptina no dispone de ensayos clínicos a largo plazo que reduzcan la morbi-mortalidad.

El perfil de seguridad de alogliptina es similar al resto de los fármacos del mismo grupo. Hay que considerar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o en hemodiálisis. No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Alogliptina no aporta ventajas claras que lo diferencien del resto de fármacos IDPP-4.

Según su perfil de eficacia y seguridad, alogliptina puede considerarse una opción de tratamiento, tanto en biterapia como terapia triple, en pacientes en los que exista contraindicación o intolerancia a otros antidiabéticos de uso preferente (metformina, 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-morbididades 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 suficiente 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-morbididades asociadas, el grado de control previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes (4-6).

ALOGLIPTINA (VIPIDIA®) (9)

Alogliptina está autorizada en adultos para mejorar el control glucémico en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluida la insulina, cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.

La posología recomendada es de un comprimido de 25 mg/día con alogliptina como principio activo, en combinación con otros antidiabéticos. También se han autorizado las dosis de 12,5mg y 6,25mg, para utilizar en caso de insuficiencia renal moderada o grave, respectivamente.

Alogliptina se encuentra además autorizada en combinación a dosis fija con metformina (Vipdomet®) y pioglitazona (Incrasyn®).

Farmacología (9,10)

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 insulínotropo dependiente de glucosa (GIP).

La administración de alogliptina prolonga las acciones del GLP-1 endógeno 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 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 inactivo, M2 (<6%). No se han detectado efectos relevantes de alogliptina sobre los principales citocromos hepáticos ni los transportadores renales, por lo que el potencial de interacción farmacológica a este nivel es bajo.

La eliminación de alogliptina se produce en forma inalterada a través de la orina, principalmente, y en menor cuantía en heces. Por

[†] 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).

ello, antes de iniciar tratamiento con alogliptina, es recomendable evaluar la función renal.

En pacientes con insuficiencia renal leve, insuficiencia hepática leve-moderada o en pacientes de edad avanzada no es necesario el ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada se recomienda reducir la dosis diaria a la mitad (12,5mg/día), mientras que en paciente con insuficiencia renal grave o que requieran hemodiálisis, se recomienda reducir la dosis diaria a un cuarto de la dosis recomendada (6,25mg/día).

No se recomienda el uso de alogliptina en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh>9).

Eficacia (9-18)

La eficacia clínica de alogliptina se basa en un total de 15 estudios: 1 estudio de búsqueda de dosis, 7 ensayos pivotales y 7 ensayos clínicos de apoyo (10).

La selección de dosis se basó en un estudio específico (estudio 003) (10) controlado con placebo, en el que se evaluaron dosis entre 6,25 y 100mg, durante 12 semanas. Se incluyeron 265 pacientes diabéticos (26-75 años de edad) con mal control glucémico, tanto pacientes no tratados previamente con fármacos antidiabéticos como pacientes tratados con metformina (MET), sulfonilureas (SU) o la combinación de ambas. Las dosis de alogliptina de 12,5mg y 25mg obtuvieron descensos de hemoglobina glicosilada (HbA1c) estadística y clínicamente significativos (-0,54% y -0,56%, respectivamente), sin que se observasen beneficios adicionales para dosis >25 mg. En base a estos resultados, se seleccionaron ambas dosis para los ensayos pivotales.

En pacientes con función renal normal, la dosis de alogliptina 6,25mg no demostró reducciones de HbA1c estadísticamente significativas. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal, la exposición sistémica obtenida con esta dosis fue similar a la obtenida por la dosis de 25mg en individuos con función renal, por lo que se eligió para usar en dicha población.

Los resultados en monoterapia (11) (estudio 010) se consideraron modestos, en comparación con otros fármacos disponibles. Por ello, alogliptina no está indicada para el uso en monoterapia.

Los ensayos pivotales de alogliptina (10) pueden dividirse en dos grandes grupos: 5 ensayos fase III aleatorizados, controlados con placebo de 26 semanas de duración [estudios 010 (9), 007 (12), 008 (13), 009 (14), y 011 (15)] y 2 ensayos fase III, aleatorizados, de seguimiento a largo plazo (≥52 semanas) con control activo [estudios 305 (10) (en marcha en el momento de su autorización) y 322OPI-004 (16)]. Estos estudios incluyeron pacientes con DMT2 con mal control glucémico, a pesar de dieta y ejercicio (los cuales no habían recibido tratamiento farmacológico previo) o a pesar de un tratamiento antidiabético de fondo con MET, SU, glitazonas [TDZ], o insulina, según guías de práctica clínica internacionales.

La variable principal de estos estudios pivotales fue el cambio en cifras de HbA1c 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 (10-15)

En estos estudios se incluyeron un total de 2.234 pacientes (493 tratados con placebo, 877 con alogliptina 12,5mg y 864 con alogliptina 25mg), la mayoría de raza blanca (66-79,8%) con una edad media 53-57 años (rango entre 21 y 80 años) y un índice de masa corporal entre 30 y 33. El 19% (n=425) de los pacientes tenían >65 años y solo un 3% (n=64) eran mayores de 75 años. Las

concentraciones basales de HbA1c oscilaron entre 7,91% (estudio en monoterapia) y 9,28 % (estudio en combinación con insulina). La duración de la enfermedad varió entre estudios, desde 2,82 en el estudio en monoterapia (estudio 010) hasta 13,42 años en el estudio en combinación con insulina (estudio 011).

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 (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59 ^[2] (-0,80, -0,37)

Tabla 1: Estudios de tratamiento combinado, controlados con placebo (9). ^[1] una vez al día; ^[2] p<0,001 comparado con placebo o placebo + tratamiento combinado

Estudios fase III con comparador activo

En este estudio (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 pacientes de la siguiente forma: 880 MET + alogliptina 12,5mg, 885 MET + alogliptina 25mg y 879 glipizida (5-20 mg); la mayoría de pacientes eran 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% (MET + alogliptina 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 (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.

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: Estudios de tratamiento en combinación con control activo (9). ^[1] una vez al día; ^[2] No inferioridad demostrada estadísticamente; ^[3] No inferioridad y superioridad demostradas estadísticamente

En un segundo estudio con comparador activo (estudio 322 PIO-004) (16), 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 MET + alogliptina 25mg + pioglitazona [PIO] y 306 tratados con MET + PIO; la mayoría eran de raza blanca (62,0%), 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% (MET + PIO + alogliptina) y 8,25% (MET + PIO). La duración media de la enfermedad fue de 7,16 años.

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En un estudio específico (estudio 303) (17), 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 con HbA1c basales entre 6,5% a 9,0%, que no habían sido tratados farmacológicamente con anterioridad o que presentaban mal control glucémico (HbA1c entre 6,5% y 8,0%), 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 1990 (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).

Seguridad (9-18)

En los estudios clínicos, el porcentaje de pacientes tratados con alogliptina que experimentó efectos adversos (aproximadamente 67%) fue similar a los notificados en los grupos placebo y de comparadores activos (64,8% y 68,6%, respectivamente).

Se observó un ligero aumento en el número de abandonos por efectos adversos (AEs) en los pacientes tratados con alogliptina 25mg, en comparación con alogliptina 12,5mg (4,1% y 3,6%, respectivamente). Sin embargo, el porcentaje de pacientes que abandonó por motivo de efectos adverso en el grupo de comparadores activos fue mayor (5,8%) y no se identificó ninguna tendencia concreta en los abandonos.

Los efectos adversos notificados con más frecuencia en los tratados con alogliptina fueron: nasofaringitis (5,3%), cefalea (5,1%), infección del tracto respiratorio superior (5%) e ITU (4,2%). La mayoría fueron de intensidad leve a moderada.

Eventos adversos graves

El porcentaje de pacientes que presentó al menos un evento adverso grave fue similar entre los distintos grupos de tratamiento (3,2% placebo, 4% alogliptina 12,5mg, 4,7% alogliptina 25mg y 5,2% para los comparadores activos). Los eventos adversos graves más frecuentes fueron los cardíacos, seguidos de las infecciones e infestaciones. La incidencia de eventos cardíacos graves en el grupo tratado con alogliptina 25mg fue similar a la de los comparadores activos (1% y 1,2%, respectivamente) y mayor que en el grupo placebo (0,4%).

En los ensayos controlados de fase II y III se notificaron 15 muertes (11/6.354 en el grupo tratado con alogliptina [0,17%]; 4/2.257 en el grupo tratado con un comparador activo [0,18%]; y ninguna en el grupo placebo). La mayoría de las muertes fueron de causa cardiovascular, considerándose 2 de ellas relacionadas con el fármaco en estudio, ambas en tratados con alogliptina.

En el estudio de seguridad cardiovascular se notificaron un total de muertes en cada grupo: 173/2.679 en el grupo placebo (6,5%) y 153/2.701 alogliptina (5,7%). De ellas 4,9% en el grupo placebo y 4,1% en el de alogliptina fueron de causa cardiovascular.

Eventos adversos de especial interés (10)

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 agudas, neoplasias y cáncer de páncreas e hipoglucemias.

Seguridad cardiovascular

El riesgo cardiovascular de alogliptina se evaluó específicamente en el estudio 402 (18,19), 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. En caso de demostrarse la no-inferioridad, se evaluaría la hipótesis de superioridad de alogliptina frente a placebo. La variable principal fue una variable 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 61,0 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 8,0% (+/-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 de seguridad. 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.

Con respecto a eventos cardiovasculares notificados en los estudios fase II y fase III, los resultados agrupados indicaron que, el porcentaje de pacientes que notificaron alguno de estos eventos fue

similar en el grupo de alogliptina 25mg y el grupo de comparadores activos (4,5% y 4,9%, respectivamente), aunque superior a la frecuencia en placebo (2,5%). Los eventos más frecuentes en el grupo de alogliptina 25mg fueron angor pectoris y palpitaciones, mientras que los eventos hipertensivos fueron algo más frecuentes en el grupo de comparadores activos, en comparación con alogliptina y con placebo (4,5%, 3,9% y 3,3%, respectivamente).

Hipersensibilidad

Fenómenos de hipersensibilidad se han asociado al uso de otros inhibidores de la DPP-4. En general, la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad en los estudios de alogliptina fue baja (0,8%) y distribuidas de forma equilibrada entre los grupos de tratamiento.

Seguridad pancreática

La frecuencia de pancreatitis en los ensayos controlados fase II y III fue baja en todos los grupos de tratamiento [5 (0,1%) en el grupo alogliptina 25mg, 2 (<0,1%) en el grupo alogliptina 12,5mg, 1 (<0,1%) en el grupo de comparadores activos]. De los eventos ocurridos en tratados con alogliptina, 3 fueron eventos adversos graves y dos produjeron el abandono del estudio.

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 (de la compañía), 4 de ellos ocurrieron antes de la aleatorización y el caso restante ocurrió en un paciente asignado a placebo y pioglitazona.

En los estudios no controlados, se notificaron un total de 5 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 25mg).

Hipoglucemia

La incidencia de episodios de hipoglucemia en los estudios fase II y fase III (excluyendo estudio 301, donde no se recogió información detallada) fue de 12,9% en el grupo de comparadores activos, 3,6% en el grupo de alogliptina 25mg y 6,2% en el grupo placebo. La incidencia de episodios de hipoglucemia grave fue baja, siendo más alta en el grupo placebo y de comparadores activos (0,4% para ambos) que en el de alogliptina (0,1%). La combinación con MET, PIO, o insulina se observó una tendencia similar, con un número menor de eventos notificados para la combinación con alogliptina.

Seguridad en pacientes de edad avanzada

En los estudios fase II y III no se detectaron señales de seguridad para las mayores de 65 años, aunque el número de pacientes de edad avanzada incluidos mayores de 85 años fue muy limitado. En general, los pacientes mayores de 75 años notificaron con más frecuencia mareos, cefalea, infecciones urinarias, diarrea y dislipemia, en comparación con los pacientes menores de 65 años y los de 65-74 años tratados con 25mg alogliptina.

Los resultados del estudio en pacientes de edad avanzada (303) fueron consistentes con los observados en los estudios controlados fase II y III. En comparación con el grupo de glipizida, los tratados con alogliptina notificaron menos hipoglucemias y no se notificaron incrementos en el peso corporal.

Insuficiencia renal

En un estudio fase I con pacientes con insuficiencia renal (estudio 006), 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 (un 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 (Vipidia®) está indicada en adultos para mejorar el control glucémico en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluida la insulina, cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado. Para poder posicionar alogliptina en el tratamiento de la DM2, es necesario considerar su perfil de eficacia y de seguridad, además de factores dependientes del paciente, como edad, presencia de comorbilidades asociadas, el grado de control previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes.

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, 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 términos generales de eficacia, la magnitud del efecto (sobre HbA1c) de alogliptina, a falta de una comparación directa, parece algo menor al observado para otras gliptinas (20). En tratamiento combinado, ha demostrado la no-inferioridad frente a la combinación de MET + PIO. Con respecto a la no-inferioridad frente a 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 reducir, 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 en monoterapia

El tratamiento con alogliptina en monoterapia no está autorizado en la actualidad.

Tratamiento combinado doble

Se trata de un segundo escalón terapéutico para pacientes que no logran un control aceptable según recomendaciones clínicas con la monoterapia, o para aquellos que tras un periodo de buen control, presentan un empeoramiento de dicho control. En general se recomienda combinar dos fármacos, MET junto con otro entre las diferentes opciones disponibles, con mecanismos de acción diferentes y complementarios, teniendo en cuenta el perfil de seguridad de cada fármaco por separado, ya que si son similares, al combinarlos pueden potenciarse las reacciones adversas comunes a ambos. Aunque el abanico de posibilidades a añadir a MET es amplio, en la práctica habitual, se suele añadir SU a MET, como primera opción, por la amplia experiencia de uso, la eficacia demostrada en complicaciones microvasculares y su coste reducido (4-6).

Combinación con MET

La combinación de alogliptina + MET representa una alternativa a añadir SU, por un riesgo de hipoglucemia menor, efecto neutral sobre el peso corporal y mejor tolerancia en los pacientes con horarios de comidas irregulares, en pacientes con bajo riesgo de padecer los efectos secundarios de los IDPP-4. En este contexto, de acuerdo con las recomendaciones (4) de expertos y teniendo en cuenta que alogliptina es un miembro más de su grupo farmacológico, la combinación alogliptina + MET se consideran una alternativa más a MET + SU.

Ambos fármacos, alogliptina + MET, se encuentran comercializados en combinación a dosis fija bajo el nombre comercial Vipdomet®.

Combinación con SU

En los pacientes con intolerancia o contraindicación a MET, la combinación alogliptina + SU podría considerarse una opción frente a otros fármacos por el menor riesgo de hipoglucemias y el efecto neutro sobre el peso corporal asociados a alogliptina. Es esperable que en la clínica habitual el número de pacientes dentro de este supuesto sea reducido.

Combinación con insulina

La combinación alogliptina + insulina podría considerarse una opción terapéutica en caso de intolerancia o contraindicación a MET y/o SU, para aquellos pacientes en los que las opciones disponibles no fuesen adecuadas. Es previsible que en la clínica habitual el número de pacientes dentro de este supuesto sea reducido.

Otras combinaciones

La combinación MET + glitazonas suele utilizarse en la práctica clínica porque ambos fármacos incrementan la sensibilidad a la insulina a través de mecanismos de acción diferentes, y se prefieren en pacientes con control prandial aceptable y glucemias basales elevadas. En caso de intolerancia o contraindicación a MET y/o SU, la combinación alogliptina + PIO podría considerarse opción en este tipo de pacientes, en los que las opciones disponibles no fuesen adecuadas.

Estos fármacos se encuentran comercializados en combinación a dosis fija bajo el nombre comercial Incresync®.

Tratamiento combinado triple

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

Siguiendo las recomendaciones clínicas (4), habitualmente se inicia tratamiento combinado triple con la combinación MET + SU + TDZ.

En este contexto, la combinación PIO + alogliptina + MET ha obtenido resultados estadísticamente superiores a la combinación doble PIO + MET. 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.

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.

Poblaciones especiales

En pacientes con insuficiencia renal moderada grave o que requieran hemodiálisis, se recomienda reducir la dosis diaria.

No se recomienda el uso de alogliptina en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh>9).

Si bien no es necesario un ajuste de la dosis en función de la edad, la administración de alogliptina deberá ser conservadora en pacientes de edad avanzada, dado el potencial de disminución de la función renal en esta población.

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. Como tal, representa una opción terapéutica en las siguientes situaciones:

En tratamiento combinado doble:

- en combinación con metformina: en pacientes en los que dieta, ejercicio y metformina no sean suficientes para conseguir un control glucémico, como alternativa a añadir sulfonilureas cuando exista contraindicación o intolerancia al uso de sulfonilureas.
- en combinación doble con insulina: como alternativa a metformina y/o sulfonilureas, en intolerancia o contraindicación para su uso.
- en combinación doble con pioglitazona: pacientes con control prandial aceptable y glucemias basales elevadas, en caso de intolerancia o contraindicación a metformina y sulfonilureas.

En tratamiento combinado triple:

- en combinación con metformina más pioglitazona, como alternativa a añadir sulfonilureas cuando éstas no se consideren adecuadas;
- en combinación con metformina más insulina, como alternativa a añadir sulfonilureas.

Alogliptina no aporta ventajas claras que lo diferencien de los demás miembros de su grupo farmacológico.

Alogliptina, al igual que la mayoría de los antidiabéticos no dispone de ensayos clínicos a largo plazo 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. La elección entre las alternativas, debe basarse en criterios clínicos, así como

de eficiencia. Según la dosis utilizada, el coste/día de alogliptina es mayor que PIO, inferior a otras gliptinas y SGLT-2 y aproximadamente la mitad que los análogos de GLP-1.

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 Vipidia®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002182/WC500152271.pdf. Acceso: Noviembre 2013.
10. European Public Assessment Report. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002182/WC500152273.pdf. Acceso: Noviembre 2013.
11. DeFronzo R.h A., Fleck P. R., Wilson C. A., Mekki Q. Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control. *Diabetes Care,* 2008; 31:2315–2317.
12. R. E. Pratley, M. S. Kipnes, P. R. Fleck, C. Wilson, and Q. Mekki. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism,* 2009;11, 167–176.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.