



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-ALOGLIPTINA_PIO/V2/10032016

Informe de Posicionamiento Terapéutico de alogliptina/pioglitazona (Incredync®)

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

RESUMEN

Alogliptina/pioglitazona es una combinación a dosis fijas de un inhibidor selectivo de la enzima dipeptil peptidasa 4 (IDPP-4) y pioglitazona. La eficacia de alogliptina/pioglitazona 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 -0,80% tras 26 semanas. Como la mayoría de los antidiabéticos, alogliptina/pioglitazona 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-grave o insuficiencia hepática no se recomienda su uso por riesgo de acidosis láctica.

En base a su perfil de eficacia y seguridad 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-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 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-morbilidades asociadas, el grado de control previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes (4-6).

ALOGLIPTINA/PIOGLITAZONA (INCRESYNC®)

Alogliptina/Pioglitazona (PIO) está indicado (9) como tratamiento de segunda o tercera línea en adultos con DMT2:

- como tratamiento adicional a la dieta y al ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes adultos (en particular pacientes con sobrepeso) que no están adecuadamente controlados con pioglitazona sola, y para quienes la metformina no es apropiada debido a contraindicaciones o a intolerancia;
- en combinación con metformina (es decir, terapia combinada triple), como tratamiento adicional a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos (en particular pacientes con sobrepeso) que no están adecuadamente controlados con la dosis máxima tolerada de metformina y pioglitazona.

Incredync® está disponible en comprimidos recubiertos de 12,5mg/30mg, 12,5mg/45mg, 25mg/30mg y 25mg/45mg. La posología recomendada es de 1 comprimido/día.

Alogliptina se encuentra además autorizado como principio activo único Vipidia® y en combinación a dosis fija con metformina (Vipdomet®).

Farmacología

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 péptido-1 parecido al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulino trópico 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 administración oral. Su administración con comida no altera sus características farmacocinéticas.

[†] 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).

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 principales.

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.

PIO (11)

PIO se absorbe rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 2 horas de la administración y su biodisponibilidad absoluta es superior al 80%. La ingesta de alimentos no influye sobre la absorción.

PIO se metaboliza de forma extensa a través del citocromo P450 2C8, identificándose un total de 6 metabolitos, 3 de ellos activos (M-II, M-III y M-IV).

Los estudios in vitro no han mostrado ninguna evidencia de que PIO inhiba ningún subtipo del citocromo P450, ni de que produzca inducción de las principales isoenzimas inducibles P450, 1A, 2C8/9 y 3A4.

Se han detectado interacciones farmacológicas relevantes de PIO con gemfibrozilo (inhibidor del citocromo P450 2C8) o con rifampicina (inductor del citocromo P450 2C8).

En el caso de la administración concomitante de PIO y gemfibrozilo, se observó un aumento de la exposición a PIO de aproximadamente 3 veces su AUC (área bajo la curva). Ya que existe la posibilidad de un incremento dosis-dependiente de las reacciones adversas, es recomendable disminuir la dosis de PIO en el tratamiento concomitante con gemfibrozilo.

En la administración conjunta de PIO con rifampicina, se ha descrito una reducción de la exposición a PIO, de aproximadamente el 50% de su AUC, por lo que puede ser necesario un ajuste de dosis de PIO.

En ambas situaciones, es recomendable la monitorización de la glucemia plasmática.

PIO se elimina mayormente por las heces (55%), y en menor medida en la orina (45%), con una media de la semivida de eliminación plasmática de 5- 6 h para PIO y de 16-23h para sus metabolitos activos.

Poblaciones especiales

La farmacocinética de Alogliptina/PIO en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) es similar a la de individuos jóvenes.

Con respecto al uso en pacientes con insuficiencia renal, Alogliptina/PIO no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal.

En cuanto a la farmacocinética en los pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas de PIO en estos pacientes son menores que las observadas en individuos con función renal normal, pero al ser similar el aclaramiento oral en ambos grupos, la concentración de PIO libre permanece inalterada. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis de la combinación alogliptina/PIO en los pacientes con insuficiencia renal leve, mientras que en pacientes con insuficiencia renal moderada, se recomiendan las dosis de 12,5 mg/30 mg o 12,5 mg/45 mg una vez al día.

En individuos con insuficiencia hepática, el aclaramiento intrínseco está reducido y la fracción de PIO libre es mayor, por lo tanto no se recomienda Incresync® en pacientes con insuficiencia hepática por su componente de PIO.

Combinación alogliptina/PIO

La bioequivalencia (BE) de Incresync® con sus componentes individuales (alogliptina + PIO) se demostró en un ensayo de BE específico, en el que se incluyeron la dosis más alta y la más baja que se han autorizado (alogliptina 25mg/PIO 45mg y 12,5mg/PIO 15mg). Para ambas dosis, los intervalos de confianza al 90% para la Cmax 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.

Eficacia

Los estudios relevantes para la combinación a dosis fija de alogliptina y PIO son 2 ensayos pivotales aleatorizados doble ciego y controlados, de 26 semanas (estudio controlado con placebo) o 52 semanas (estudio con control activo).

En los dos estudios pivotales se incluyeron un total de 1296 pacientes, con una media de edad de 55 años (229, 18% ≥ 65 años), la mayoría de raza blanca (67%), con un IMC entre 32 y 33, con una duración media de la enfermedad osciló entre 7,16 y 7,58 años.

La variable principal de ambos estudios fue la variación de HbA1c desde la cifra basal.

Estudio pivotal controlado con placebo

En este estudio se incluyeron pacientes con DMT2 tratados con PIO (o rosiglitazona), con/sin MET o SU y que a pesar de este tratamiento de fondo no lograron control glucémico adecuado. Previo a la entrada al estudio, los pacientes entraron en un periodo de 4 semanas para la estabilización/optimización de dosis de PIO (30 o 45mg) y MET (en aquellos tratados con MET previamente).

Se observaron descensos estadísticamente significativos para ambas dosis de alogliptina, independientemente de la dosis de PIO y de si además estaban o no tratados con MET o SU (tabla 1).

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] + PIO + MET o SU (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61 ^[2] (-0,80, -0,41)

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

Estudio pivotal con control activo

En pacientes tratados con dosis optimizadas de MET, se evaluaron los cambios en HbA1c a la semana 26 y 52, tras añadir alogliptina 25mg/día y PIO (30mg/día), en comparación con añadir PIO (45mg/día). Se aleatorizaron (análisis por protocolo) 303 pacientes a MET + alogliptina 25mg + PIO y 306 a MET + PIO (+ placebo), la mayoría de raza blanca (62,0%), con una edad media de 55,1 años (82,1% pacientes <65 años), un índice de masa corporal de 31,55, unas concentraciones basales de HbA1c oscilaron entre 8,13% (MET + alogliptina/PIO) 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 significativas de HbA1c, demostrando la no-inferioridad con respecto a MET + PIO. Con respecto al efecto a largo plazo, el efecto observado se mantuvo hasta las 52 semanas de tratamiento (tabla 2).

Población de edad avanzada

En los dos estudios pivotaes se incluyeron 550 pacientes ≥ 65 años (16%), de los cuales 50 (1%) tenían ≥ 75 años. En el análisis de datos agrupados de ambos estudios, se observaron descensos clínicamente relevantes de HbA1c (ajustados con placebo) entre -0,59% y -0,67% para las dosis de alogliptina 12,5mg y 25mg, respectivamente. En mayores de 75 años, los descensos de HbA1c (ajustados con placebo) oscilaron entre -0,42% y -0,48%, para 12,5mg y 25mg de alogliptina, respectivamente. Estos resultados deben considerarse con cautela, ya que la representación de personas de edad avanzada mayores de 75 años fue muy reducida.

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] + PIO + MET vs. PIO + MET (n=303) (semana 26)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47 (∞ , 0,35)
Alogliptina 25mg ^[1] + PIO + MET vs. PIO + MET (n=303) (semana 52)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42 (∞ , -0,28)

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

Seguridad (11-17)

El perfil de seguridad de Incresync[®] se basa principalmente en los datos de los ensayos pivotaes de la combinación alogliptina + PIO, aunque la experiencia con PIO y los datos obtenidos en el desarrollo clínico global de alogliptina se consideran de apoyo.

En el estudio controlado con placebo, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 5\%$ de pacientes del grupo alogliptina 25mg) fueron nasofaringitis (placebo: 6,2%; A12,5: 4,0%; A25: 7,0%), edema periférico (placebo: 7,2%; A12,5: 6,1%; A25: 5,5%), infección respiratoria tipo influenza (placebo: 4,1%; A12,5: 1,5%; A25: 5,5%), cefalea (placebo: 4,1%; A12,5: 4,0%; A25: 5,0%) e infección respiratoria del aparato respiratorio superior (placebo: 5,2%; A12,5: 5,6%; A25: 5,0%).

En el estudio con comparador activo, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 5\%$ en el grupo MET + alogliptina 25mg + PIO 30mg) fueron nasofaringitis (MET + A25 + P30: 6,9%; MET + P45: 5,3%), hipertensión (MET + A25 + P30: 5,9%; MET + P45: 5,5%) e infección urinaria (MET + A25 + P30: 5,4%; MET + P45: 3,3%).

La mayoría de reacciones notificadas en ambos estudios fueron de intensidad leve o moderada, siendo similar el porcentaje de pacientes que notificaron reacciones graves en los distintos grupos de tratamiento.

En comparación con el perfil de seguridad observado para los estudios del desarrollo clínico de alogliptina, no se detectaron diferencias relevantes para la combinación a dosis fijas de alogliptina/PIO.

Eventos adversos graves

En comparación con los estudios del desarrollo clínico de alogliptina, la incidencia de eventos adversos graves en los estudios pivotaes para la combinación fue ligeramente más alta, (4,7% frente a 6,5% para el estudio controlado con placebo y 5% para el estudio con comparador activo, respectivamente).

Eventos adversos de especial interés

Seguridad cardiovascular (CV)

El riesgo cardiovascular de alogliptina se evaluó específicamente en el estudio 40214,(17), 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. Se incluyeron 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 8,0% (+/-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. Se demostró la no-inferioridad pero no superioridad frente a placebo con respecto a la variable compuesta principal de seguridad.

Con respecto a los dos estudios principales para la combinación fija, la incidencia de reacciones adversas relacionadas para el sistema cardiovascular fue ligeramente más alta para el grupo alogliptina 25mg+PIO (6,2%-6,5% en el estudio controlado con placebo y en el estudio con control activo, respectivamente) en comparación con los grupos de alogliptina 25mg del desarrollo clínico de alogliptina (4,5%). En estos dos estudios, la adjudicación de eventos CV mayores (variable compuesta de: muerte CV, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal) se realizó de forma retrospectiva. En general, la incidencia de eventos CV mayores fue baja en los tratados con alogliptina/PIO (0,5-1%). No se notificó ningún evento CV mayor en paciente del grupo placebo.

Insuficiencia cardiaca

PIO produce retención hidrosalina, la cual puede exacerbar o precipitar la insuficiencia cardiaca. La incidencia de insuficiencia cardiaca e insuficiencia cardiaca congestiva fue baja en los dos estudios principales para la combinación fija (0%-1,5%), sin que se identificasen tendencias que indiquen un riesgo aumentado para estas reacciones adversas en los tratados con alogliptina/ PIO.

Por su componente PIO, en pacientes con al menos un factor de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva se recomienda comenzar el tratamiento con la dosis de PIO más baja disponible, vigilando la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, aumento de peso o edema. Además, se debe interrumpir el tratamiento con Incresync[®] si se produce cualquier empeoramiento de la función cardiaca.

Hipersensibilidad

Aunque se han descrito fenómenos de hipersensibilidad asociados al uso de otros inhibidores de la DPP-4, la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad graves en los dos estudios de alogliptina/PIO fue baja (aproximadamente 0,3%), menor que en los estudios controlados de alogliptina, y no motivaron la retirada del paciente de su estudio correspondiente.

Seguridad pancreática

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo potencial de desarrollar pancreatitis aguda. Aunque en el desarrollo clínico de alogliptina se notificaron algunos casos, su incidencia global fue baja y no se notificó ningún caso en los dos estudios pivotaes para la combinación alogliptina/PIO.

Neoplasias

El tratamiento con PIO se ha asociado con un leve aumento del riesgo de padecer cáncer de vejiga (11).

En los estudios principales para la combinación alogliptina/ PIO no se notificaron casos de cáncer de vejiga, asociado con el tratamiento con PIO. Sin embargo, debido al modesto incremento del riesgo de padecer cáncer de vejiga observado en algunos estudios con PIO, deben tenerse en cuenta las contraindicaciones y advertencias establecidas para minimizar dicho riesgo en pacientes tratados con Incresync®.

Hipoglucemia

En el estudio con comparador activo, la triple terapia con MET + alogliptina/PIO se asoció a un aumento en la incidencia de hipoglucemia (4,5%, frente a 1,5% de PIO sola). En el estudio controlado con placebo es complicado interpretar la incidencia de estos eventos, por la variedad de tratamientos de base. De forma general, la incidencia en el grupo tratado con alogliptina 25mg fue algo mayor que en placebo (5,2% y 7,0%, respectivamente).

Edema periférico (11)

En los ensayos clínicos controlados, un 6-9% de los pacientes tratados con PIO durante más de un año notificó edemas. La mayoría fueron de carácter leve a moderado, y normalmente no requirieron la interrupción del tratamiento. Las tasas de edema para los grupos de comparadores (SU, MET) fueron de 2-5%.

La incidencia de edema periférico fue similar en ambos estudios pivotales (5,5% para alogliptina 25mg en el estudio controlado con placebo, 4,0% para alogliptina/PIO + MET en el estudio con comparador activo). No se detectó que el añadir alogliptina a PIO aumentase la incidencia de estos eventos.

Aumento de peso

PIO se ha asociado a un aumento de peso al inicio del tratamiento, entre 2 y 3 kg con respecto a la cifra basal, que podría ser debido a la acumulación de grasas, y en algunos casos estar asociado a retención hídrica. En los estudios pivotales de la combinación alogliptina/PIO no se detectaron cambios de peso corporal significativos con respecto a los valores basales.

Fracturas óseas

Se ha observado una incidencia aumentada de fracturas óseas en pacientes tratados con PIO (11). En los estudios de la combinación alogliptina/PIO y en los estudios del desarrollo clínico de alogliptina, la incidencia de reacciones adversas musculoesqueléticas y del tejido conectivo fue similar en los distintos grupos de tratamiento.

Otros

Se han descrito alteraciones hepáticas y oculares (aparición o empeoramiento de edema macular diabético; alteración transitoria en la turgencia y el índice refractivo de las lentes) (9) con glitazonas. En los estudios para la combinación alogliptina/PIO no se ha detectado un aumento de riesgo para estas reacciones adversas.

Seguridad en poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

Los resultados del estudio en personas 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. Sin embargo, hay que tener en cuenta los riesgos relacionados con la edad (en especial: fracturas óseas, insuficiencia cardiaca en relación al tratamiento con PIO, cáncer de vejiga), antes y durante el tratamiento con Incresync® en este grupo de pacientes.

Insuficiencia renal

En un estudio fase I con pacientes con insuficiencia renal, se observó un incremento en la exposición plasmática, entre 71%-377% (para insuficiencia leve y enfermedad renal terminal respectivamente), en comparación con individuos con función renal

normal. En base a estos resultados, se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o que requieran hemodiálisis.

La mayoría de eventos adversos notificados en este estudio 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).

Insuficiencia hepática

Por su contenido de PIO, Incresync® no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática.

DISCUSIÓN

Alogliptina/PIO (Incresync®) está indicado en adultos para el tratamiento en 2ª o 3ª línea de DMT2. Para poder posicionar la combinación a dosis fija de alogliptina/PIO en el tratamiento de la DM2, es necesario considerar el perfil de eficacia y de seguridad de ambos fármacos, 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.

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 (18).

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/PIO, 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.

Por su parte, PIO es un fármaco con amplia experiencia de uso, un efecto beneficioso sobre la HbA1c y la sensibilidad a la insulina y un perfil de seguridad con riesgos conocidos.

Tratamiento combinado doble

Este es 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 del mismo. En general, se recomienda combinar dos fármacos 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. Las guías de consenso (4) recomiendan añadir SU a MET, como primera opción.

La combinación MET + glitazonas en la práctica clínica se apoya en que 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 a dosis fijas de alogliptina/PIO podría ser una opción en este tipo de pacientes, incluyendo aquellos con síndrome metabólico.

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 considera el 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.

La combinación alogliptina/PIO + MET aporta algunas ventajas como alternativa a añadir SU, con un riesgo de hipoglucemia menor y mejor tolerancia en los pacientes con horarios de comidas irregulares. Además, 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.

CONCLUSIÓN

En base al perfil de eficacia y seguridad observado, alogliptina es un fármaco más de la familia de 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/PIO):

- En pacientes con control prandial aceptable y glucemias basales elevadas, en caso de intolerancia o contraindicación a MET y SU.

En tratamiento combinado triple:

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

Alogliptina/PIO, 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/PIO. La elección entre las alternativas, debe basarse en criterios clínicos, así como de eficiencia. Según la dosis utilizada, el coste/día de alogliptina/PIO es inferior a la administración de los monocomponentes por separado y similar a otras combinaciones a dosis fijas con alogliptina 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 Incresync®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002178/WC500152197.pdf. Acceso: Noviembre 2013.
10. Incresync®. European Public Assessment Report. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002178/WC500152200.pdf. Acceso: Noviembre 2013.
11. Ficha Técnica de Actos®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000285/WC500021386.pdf. Acceso: Noviembre 2013.
12. 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.
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. 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.



15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.