

**SITAGLIPTINA (JANUVIA ®)**

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica de la Clínica Universitaria de Navarra

Fecha 28/01/08

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME**Fármaco:** Sitagliptina**Indicación clínica solicitada:** No se solicita una indicación clínica concreta. Se indica que es un nuevo antidiabético oral que inhibe la degradación de GLP-1 y retarda el vaciamiento gástrico.**Autores / Revisores** L.J.Hernández/Dra. Ortega**2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN****Facultativo que efectuó la solicitud:****Servicio:****Justificación de la solicitud:** Anitabético oral que inhibe la degradación de GLP-1.**Fecha recepción de la solicitud:** 11/01/08**3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO****Nombre genérico:** Sitagliptina**Nombre comercial:** Januvia ®**Laboratorio:** MSD**Grupo terapéutico.** Inhibidor de la dipeptidil peptidasa (DPP-4). Código ATC: A10BH01.**Vía de administración:** Oral**Tipo de dispensación:** Receta médica. Aportación reducida (cicero).**Vía de registro:** Centralizado.

| Presentaciones y precio | | | | |
|--|----------------------|---------|------------------------------|------------------------------|
| Forma farmacéutica y dosis | Envase de x unidades | Código | Coste por unidad PVP con IVA | Coste por unidad PVL con IVA |
| 100MG comprimidos recubiertos película | 28 | 6587645 | 1.998 | 38,38 |
| 100MG comprimidos recubiertos película | 56 | 6587669 | 1.998 | 38,38 |

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

La ingesta provoca la secreción de múltiples hormonas gastrointestinales que regulan la motilidad intestinal, la secreción gástrica y pancreática, la contracción de la vesícula biliar y la absorción de nutrientes. Las hormonas gastrointestinales también regulan la utilización de la glucosa plasmática a través de la estimulación de la secreción de insulina por el páncreas endocrino. A éstas últimas se las ha llamado genéricamente incretinas ya que son las responsables de que el efecto insulínico que se consigue por vía enteral sea superior al observado por vía parenteral pese a conseguir niveles glucémicos similares. Dos de las incretinas más conocidas son el polipéptido insulínico dependiente (GIP) y el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1). Los niveles de incretinas son bajos en ayunas y se incrementan rápidamente tras la ingesta, pero retornan a los valores basales rápidamente como consecuencia de la inactivación enzimática, principalmente por la acción de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4) y el aclaramiento renal.

Las incretinas potencian la secreción de insulina de una manera dependiente de glucosa, potencian la supervivencia de las células b-pancreáticas inhibiendo su apoptosis, retrasan el vaciado gástrico, incrementan

la sensación de saciedad y favorecen la captación de glucosa por los tejidos adiposo y muscular y por el hígado

Existen dos estrategias farmacológicas para potenciar el sistema de las incretinas. La administración de agonistas de los receptores de incretinas (GLP-1), exenatida (aprobado por la EMEA) y liraglutida (en fase de desarrollo) o la inhibición de la DPP-4, sitagliptina (aprobado por la EMEA y comercializado en España) y vildagliptina (aprobado por la EMEA) y otros. Sitagliptina es el primer fármaco potenciador del sistema de las incretinas comercializado en España.

4.1 Mecanismo de acción.

Pertenece a una clase de antihiper glucemiantes orales que se denominan inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4). La mejoría del control glucémico observada con este fármaco podría estar mediada por un aumento de los niveles de hormonas incretinas activas. Las incretinas, incluidos el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), son liberadas por el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Si las concentraciones de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células β pancreática. El tratamiento con GLP-1 o con inhibidores de la DPP-4 en modelos animales de diabetes tipo 2 ha demostrado mejorar el grado de respuesta a la glucosa de las células β y estimular la biosíntesis y la liberación de insulina.

Con unos niveles de insulina elevados, aumenta la captación tisular de glucosa. Además, el GLP-1 reduce la secreción de glucagón de las células α pancreáticas.

Cuando la glucemia es baja, no se observa estimulación de la liberación de insulina ni supresión de la secreción de glucagón por el GLP-1. El GLP-1 no altera la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia.

La actividad del GLP-1 y del GIP está limitada por la enzima DPP-4, que hidroliza rápidamente las hormonas incretinas para formar productos inactivos.

La sitagliptina evita la hidrólisis de las hormonas incretinas por la DPP-4, con lo que aumentan las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1 y GIP. Al estimular los niveles de incretinas activas, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y reduce los niveles de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente.

Dado que sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima DPP-4, no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 o DPP-9. La inhibición de DPP-8 o DPP-9, pero no la de DPP-4, se asocia a toxicidad en modelos animales preclínicos y alteración de la función inmunitaria *in vitro*.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMEA:

-Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento de metformina, no logren un control glucémico adecuado.

-En combinación con un agonista PPAR γ en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en los que el uso de un agonista PPAR γ (p. ej., una tiazolidinadiona) sea adecuado, en aquellos casos en los que la dieta y el ejercicio, junto al tratamiento de un agonista PPAR γ solo, no logren un control glucémico adecuado. El CHMP de la EMEA emite una opinión favorable el 24 de Enero de 2007.

FDA: Sitagliptina está indicado por la FDA tanto en monoterapia, como asociado a metformina o un agonista PPAR en pacientes con DM tipo II en los que el control dietético y el ejercicio físico con consiguen un adecuado control glucémico. Se aprueba la autorización de comercialización el 16 de octubre de 2006.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

100 mg una vez al día por vía oral.

4.4 Farmacocinética.

Absorción La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 87%. Puesto que la coadministración de Januvia con una comida rica en grasa no tuvo efectos sobre la farmacocinética, sitagliptina puede administrarse con o sin alimentos. El AUC plasmático aumentó de manera proporcional a la dosis

Distribución La fracción de sitagliptina unida reversiblemente a las proteínas plasmáticas es baja (38%).

Metabolismo se elimina fundamentalmente sin modificar en la orina, siendo su metabolismo una vía menor. Aproximadamente el 79% se excreta sin modificar en la orina. Tras una dosis oral de [C14] aproximadamente el 16% de la radiactividad se excretó en forma de metabolitos. Se detectaron seis metabolitos en niveles traza y no se espera que contribuyan a la actividad inhibitoria de la DPP-4 en plasma que ejerce sitagliptina.

Los estudios *in vitro* indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de sitagliptina fue la CYP3A4, con participación de la CYP2C8. Los datos *in vitro* muestran que sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 y no es un inductor de CYP3A4 y CYP1A2.

Eliminación

La eliminación de sitagliptina se produce principalmente por excreción renal y comporta secreción tubular activa. Sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos 3 humano (hOAT-3) Sitagliptina también es sustrato de la glucoproteína p, que también podría intervenir mediando la eliminación renal de sitagliptina. En un ensayo clínico, sitagliptina tuvo poco efecto sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que sitagliptina puede ser un ligero inhibidor de la glucoproteína p.

Insuficiencia renal

Se ha realizado un estudio abierto de dosis únicas para evaluar la farmacocinética de una dosis reducida de sitagliptina (50 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica, en comparación con sujetos sanos normales como control. El estudio incluyó a pacientes con insuficiencia renal clasificada según el aclaramiento de creatinina en leve (50 a < 80 ml/min), moderada (30 a < 50 ml/min) y grave (< 30 ml/min), así como pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis.

Los pacientes con insuficiencia renal leve no presentaron un aumento de la concentración plasmática de sitagliptina clínicamente significativo en comparación con los sujetos sanos normales de control. En los pacientes con insuficiencia renal moderada, el AUC plasmático de sitagliptina aproximadamente se duplicó, y aproximadamente se cuadruplicó en los pacientes con insuficiencia renal grave y en los pacientes con nefropatía terminal que precisen hemodiálisis, en comparación con los sujetos sanos normales de control.

No se recomienda el uso de Januvia en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, incluyendo a aquellos con nefropatía terminal, ya que la experiencia en estos pacientes es demasiado limitada.

Insuficiencia hepática

No se precisa un ajuste de la dosis de Januvia en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación de Child-Pugh = 9). No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9). Sin embargo, dado que sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no es previsible que la insuficiencia hepática grave altere la farmacocinética de sitagliptina.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

| Nombre comercial | Principio activo | presentación | Precio unitario (PVL) Euros | posología |
|---|-----------------------------------|------------------------|-----------------------------|--|
| Biguanidas | | | | |
| Metformina | Metformina | 850 mg | 0,04 | Dinicial: 850 mg cada 12h Dmax: 3g/24h. |
| Sulfonilureas | | | | |
| AMARYL | Glimepirida | 2 mg 4 mg | 0,13 0,22 | Dinicial: 1 mg/24h. Dmax: 6 mg/24h. |
| DAONIL | Glibenclamida | 5 mg | 0,03 | Dinicial:5mg/24h Dmax:15 mg/24h. |
| DIAMICRON | Gliclazida | 80 mg | 0,09 | Dinicial:40-80 mg/24h. Dmax: 320 mg/24h. |
| UNI-DIAMICRON | Gliclazida (liberación sostenida) | 30 mg | 0,13 | Dinicial: 30 mg/24h Dmax: 120 mg/24h. |
| STATICUM | Glisentida | 5 mg | 0,03 | Dinicial: 2,5 mg-5 mg Dmax: 20 mg. |
| Inhibidores de la alfa-glicosidasa | | | | |
| GLUCOBAY | Acarbosa | 50 mg | 0,11 | Dinicial: 200 mg/8h. Dmax: 200 mg/8h. Antes de las comidas |
| Meglitinidas | | | | |
| NOVONORM | Repaglinida | 0,5 mg 1 mg 2 mg | 0,14 0,14 0,15 | D inicial: 0,50-1 mg/8h. D max 16 mg/día. Antes de las comidas |

No está incluido en el formulario de la CUN ningún principio activo del grupo de las glitazonas (tiazolidendionas), o agonistas del PPRA-?. Si se prescriben se traen como producto no formulario. En el mercado español hay tres especialidades comercializadas: Avandia (rosiglitazona), Avandamet (rosiglitazona/metformina) y Actos (Pioglitazona).

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se realizó una búsqueda sistemática de ensayos clínicos randomizados de sitagliptina en MEDLINE.

Estrategia de búsqueda: "sitagliptin" or "MK-0431", como único límite "Randomized controlled trial".

Se encontraron 18 ensayos clínicos publicados. De éstos, se excluyeron los ensayos clínicos que no se realizaron en pacientes con diabetes mellitus tipo II y aquellos que no tuvieron una duración mínima de 18 semanas. Aplicando estos criterios obtenemos 7 ensayos clínicos.¹⁻⁷

Los 11 restantes son ensayos clínicos de dosis única, estudios de interacciones farmacocinéticas, estudios de biodisponibilidad o estudios de búsqueda de dosis de corta duración, es decir ensayos clínicos de fase I y II.

Se obtuvo información adicional del European Public Assessment Report (EPAR) de la EMEA.

De los 7 ensayos clínicos, dos evalúan sitagliptina en monoterapia, tres evalúan la adición de sitagliptina o placebo a pacientes con inadecuado control glucémico a pesar de estar en tratamiento con metformina, pioglitazona, glimepirida o glimepirida más metformina, uno evalúa la adición de sitagliptina o glipizida al tratamiento con metformina y otro evalúa la combinación de sitagliptina y metformina frente a monoterapia o placebo desde el inicio del tratamiento.

| Tabla 1. Resumen de la metodología de los ensayos clínicos pivotaes en fase III de sitagliptina | | | | |
|--|--------------------|---|---------------------------|--------------------------|
| Identificación | Metodología | Tratamientos y número de pacientes randomizados | Duración (semanas) | Variable primaria |
| Monoterapia | | | | |
| 021 ¹ | DB, R, PC, AC | Sitagliptina 100 mg qd (238) Sitagliptina 200 mg qd (250) Placebo (253) | 24 PC* 80 AC | HbA1c |
| 023 ² | DB, R, PC, AC | Sitagliptina 100 mg qd (205) Sitagliptina 200 mg qd (206) Placebo (110) | 18 PC** 36 AC | HbA1c |
| Adición a metformina | | | | |
| 020 ³ | DB, R, PC, AC | Sitagliptina 100 mg qd + metformina (464) Placebo + metformina (237) | 24 PC 80 AC | HbA1c |
| Adición a pioglitazona | | | | |
| 019 ⁴ | DB, R, PC | Sitagliptina 100 mg qd + pioglitazona (175) Placebo + pioglitazona (178) | 24 | HbA1c |
| Adición a metformina frente a un comparador activo (glipizida+metformina) | | | | |
| 024 ⁵ | DB, R, AC, NI | Sitagliptina 100 mg qd + metformina (588) Glipizida + metformina (584) | 104 | HbA1c |
| Combinación desde el inicio con metformina | | | | |
| 036 ⁶ | DB, R, PC | Sitagliptina 100 mg dq + metformina 1000 mg (183) Sitagliptina 100 mg dq + metformina 2000 mg (178) Metformina 1000 mg (178) Metformina 2000 mg (177) Sitagliptina 100 mg qd (175) Placebo (165) | 24 | HbA1c |
| Adición a glimepirida o glimepirida más metformina | | | | |
| 035 ⁷ | DB, R, PC | Sitagliptina 100 mg qd + glimepirida (106) Sitagliptina 100 mg qd + glimepirida + metformina (116) Placebo + glimepirida (106) Placebo + glimepirida + metformina (113) | 24 | HbA1c |
| DB (doble ciego), R (randomizado), PC (controlado con placebo), AC (controlado activamente), NI (no-inferioridad) Qd, cada día. *Después de un periodo inicial se continúa el ensayo con un estudio de extensión cuyos resultados no se encuentran publicados. La identificación hace referencia al nombre de los EC, ya que se trata de ensayos clínicos pivotaes financiados por el laboratorio comercializador. | | | | |

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

| Grupo de tratamiento por ensayo clínico y número de pacientes incluidos en el análisis | % HbA1c inicial media (DE) | % HbA1c Final media (DE) | Cambio medio (IC 95%) | p |
|--|----------------------------|--------------------------|-----------------------|----------------------|
| 021 (24 semanas)¹ | | | | |
| Sitagliptina 100 mg (229) | 8,01 (0,88) | 7,39 (1,15) | -0,61 (-0,74 a -0,49) | p<0,001 |
| Sitagliptina 200 mg (238) | 8,08 (0,94) | 7,31 (1,14) | -0,76 (-0,88 a -0,64) | p<0,001 |
| Placebo (244) | 8,03 (0,82) | 8,20 (1,73) | 0,18 (+0,06 a +0,30) | ns |
| 023 (18 semanas)² | | | | |
| Sitagliptina 100 mg (193) | 8,04(0,82) | 7,58 (1,15) | -0,48 (-0,61 a -0,35) | p<0,001 |
| Sitagliptina 200 mg (199) | 8,14(0,91) | 7,81 (1,31) | -0,36 (-0,48 a -0,23) | p<0,001 |
| Placebo (103) | 8,05(0,90) | 8,21(1,35) | 0,12 (-0,05 a +0,30) | ns |
| 020 (24 semanas)³ | | | | |
| Sitagliptina 100 mg + metformina (224) | 7,96 (0,81) | 7,26 (0,97) | -0,67 (-0,77 a -0,57) | p<0,001 |
| Placebo + metformina (453) | 8,03(0,82) | 7,95 (1,10) | -0,02 (-0,15 a +0,10) | P=0,7 [^] |
| 019 (24 semanas)⁴ | | | | |
| Sitagliptina 100 mg + pioglitazona (163) | 8,05 (0,81) | 7,17 (0,91) | -0,85 (-0,98 a -0,74) | p<0,001 |
| Placebo + pioglitazona (174) | 8,00 (0,83) | 7,82 (1,10) | -0,15 (-0,28 a -0,03) | P=0,017 [^] |
| 024 (52 semanas)⁵ | | | | |
| Sitagliptina 100 mg + metformina (382) | 7,48 (0,76) | 6,84 (0,66) | -0,67 (-0,75 a -0,59) | + |
| Glipizida + metformina (411) | 7,52 (0,85) | 6,86 (0,69) | -0,67 (-0,75 a -0,59) | |
| 036 (24 semanas)⁶ | | | | |
| Sitagliptina 100 mg + metformina 1000 mg (183) | 8,79 (1,0) | 7,37 (1,20) | -1,40 (-1,56 a -1,24) | * |
| Sitagliptina 100 mg + metformina 2000 mg (178) | 8,76 (0,95) | 6,87 (1,09) | -1,90 (-2,06 a -1,74) | * |
| Metformina 1000 mg (178) | 8,90 (1,0) | 8,04 (1,36) | -0,82 (-0,98 a -0,66) | * |
| Metformina 2000 mg (177) | 8,68 (0,91) | 7,58 (1,27) | -1,13 (-1,29 a -0,97) | * |
| Sitagliptina 100 mg (175) | 8,87 (0,99) | 8,18 (1,45) | -0,66 (-0,83 a -0,50) | * |
| Placebo (165) | 8,68 (1,0) | 8,88 (1,47) | 0,17 (0,0 a +0,33) | * |
| 035 (24 semanas)⁷ | | | | |
| Glimepirida + Sitagliptina 100 mg (102) | 8,42 (0,79) | - | -0,30 (-0,48 a -0,12) | <0,001 |
| Glimepirida + Placebo (103) | 8,43 (0,80) | - | 0,27 (0,09 a 0,45) | <0,05 |
| Glimepirida+metformina+Sitagliptina100 mg (115) | 8,27 (0,73) | - | -0,59 (-0,74 a -0,44) | <0,001 |
| Glimepirida+metformina+placebo (105) | 8,26 (0,68) | - | 0,30 (0,14 a 0,45) | <0,001 |

[^]Valores de significación estadística no proporcionados en el trabajo publicado. Se han recogido del informe EPAR de la EMEA.

+La diferencia en la reducción del porcentaje de HbA1c glicosilada entre los grupos es menor al 0,3%, límite máximo propuesto como criterio de no-inferioridad.

*En el trabajo original no se proporciona el valor de p para la diferencia en cada grupo, sino que se proporciona la diferencia entre los grupos con respecto a placebo, que fue en todos los brazos menor a 0,001.

-En el trabajo original no se proporcionan las medias de los porcentajes de hemoglobina glicosilada en la semana 24 con sus respectivas desviaciones medias.

En los estudios 021, 023, 020, 019, 036, 035 se incluyó en el análisis de eficacia a todos los pacientes tratados (ATP), esto es, todos los pacientes randomizados que recibieron como mínimo una dosis del tratamiento en estudio y que tenían una medición basal de la variable en estudio y como mínimo una posterior.

El estudio 024 es un estudio de diseño tipo no-inferioridad con análisis por protocolo. Se excluyeron del análisis pacientes con un cumplimiento inferior al 75%, aquellos con un enmascaramiento incorrecto, aquellos con cambio en la dosis de metformina o aquellos que iniciaron tratamiento adicional con un antidiabético oral fuera del estudio, etc. Se elige como margen de equivalencia una diferencia menor a 0,3% en el porcentaje de reducción de Hb glicosilada entre glipizida y sitagliptina.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

-Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

En todos los estudios, excepto en el 024, se permitió la instauración de una **terapia de "rescate"** (021, 023, 019 – metformina, 020, 035 – pioglitazona, 036 – glibenclamida) con el objeto de mejorar el control glucémico en aquellos pacientes con cifras elevadas de glucemia. En el estudio 024 de no-inferioridad no hay terapia de rescate porque los pacientes en tratamiento con un antidiabético oral fuera del estudio salen del análisis por protocolo.

Para evitar el sesgo introducido por la terapia de rescate en la reducción del porcentaje de hemoglobina glicosilada en cada grupo, se consideró que el último valor de HbA1c para estos pacientes fue el obtenido antes de iniciar la terapia de rescate. Es decir se realizó un análisis tipo "Last-observation-carried-forward", extrapolando el último valor observado antes del inicio del tratamiento de rescate al final del estudio. Dado que los pacientes que inician tratamiento con terapia de rescate no tienen un adecuado control glucémico la diferencia en el valor de HbA1c entre el inicio y el final del estudio es menor cuando se aplica esta corrección, ya que la terapia de rescate contribuye al efecto hipoglucemiante.

Con respecto a las **dosis de los comparadores** elegidos, en los ensayos 021 y 023 que se comparan con placebo y en el 036 no hay nada que destacar ya que se combina sitagliptina con dosis iniciales fijadas de metformina.

En el estudio 020 las dosis de metformina empleadas antes de la adición de sitagliptina son mayores o iguales a 1500 mg.

En el estudio 019 las dosis empleadas de pioglitazona son de 30 a 45 mg. El 85% de los pacientes se les consideró respondedores a pioglitazona, esto es, experimentaron reducciones de 20 mg/dL en la glucemia capilar en ayunas al inicio del tratamiento o no sufrieron deterioro en la HbA1c si venían de tratamiento con otro antidiabético oral. (EMEA). Sin embargo en este estudio se observó un descenso en la HbA1c del 0,18% tras la adición de placebo, lo que sugiere que todavía no se había alcanzado el efecto óptimo de pioglitazona cuando se inició la fase de adición.

En el estudio 035 se emplearon dosis de glibenclamide mayores o iguales a 4 mg/día, la dosis máxima recomendada es de 6 mg, y dosis de Metformina mayores o iguales a 1500 mg al día.

En el estudio 024 comparativo con glibenclamide se permitió el aumento de dosis de ésta durante las primeras 18 semanas de tratamiento hasta la dosis máxima de 20mg, esto es, la mitad de la dosis máxima recomendada. El potencial beneficio de glibenclamide pudo verse reducido por esta restricción.(EMEA) La dosis de metformina en ambos brazos fue mayor o igual a 1500 mg.

-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:

Respecto a la validez externa de los ensayos presentados, se han incluido un total de 4985 pacientes de los que se han evaluado un total de 4494 en los 7 ensayos en fase III descritos.

Los ensayos incluyen población adulta con DM II entre 18 y 87 años, con IMC de 19 a 45, porcentajes de hemoglobina glicosilada del 6,2% al 11,9% y años de diagnóstico de la DM desde los 0 hasta los 38 años.

Los pacientes excluidos de los ensayos clínicos fueron los siguientes: pacientes con insuficiencia renal, DM I (todos), historia de DM I (020, 019, 024), insulino terapia en las 8 semanas previas (023,020,019,024,035). Metformina y pioglitazona están contraindicadas en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. Estos dos fármacos se han usado en uno u otro de los 7 ensayos clínicos fase III, ya sea en uno de los brazos o como terapia de rescate, por lo que esta población ha sido sistemáticamente excluida de los ensayos clínicos.

-Resultados y relevancia clínica de los resultados:

Con los resultados de los ensayos clínicos de la Tabla 1 observamos que la **reducción cuantitativa menos** importante es la obtenida con la dosis de 200 mg de sitagliptina en el ensayo 023 de monoterapia, en el que se observa una reducción absoluta de 0,36% en el porcentaje de hemoglobina glicosilada.

La **reducción máxima** se observa en el ensayo 035 cuando sitagliptina se adiciona a pacientes con un inadecuado control glucémico a pesar de estar en tratamiento con la combinación de metformina y glibenclamide. En este caso se observa una reducción absoluta del 0,89%, ya que con placebo se observa un incremento significativo de 0,30%, que hay que añadir al efecto de sitagliptina. En el resto de los ensayos la reducción aportada por sitagliptina se encuentra en torno a 0,60 a 0,70%. Conviene destacar que en el ensayo 036 de combinación inicial con metformina parte de las reducciones observadas en los grupos de tratamiento con sitagliptina se deben a la metformina, y por tanto hay que restar su efecto.

Sitagliptina tiene un efecto estadísticamente y clínicamente significativo en el control glucémico. Este efecto se observa tanto en monoterapia como tras la adición a pacientes con inadecuado control glucémico en tratamiento con uno e incluso dos antidiabéticos orales.

En todos los ensayos excepto en el 024 sitagliptina se ha comparado con placebo. En el 024, en el que se compara sitagliptina frente a glibenclamide en pacientes con inadecuado control glucémico a pesar del tratamiento con metformina, la no-inferioridad con glibenclamide no está inequívocamente demostrada debido a la restricción en el aumento de la dosis de glibenclamide.

Convendría, por tanto, disponer de ensayos clínicos que comparasen sitagliptina con otros antidiabéticos orales, o incluso insulina como terapia adicional en aquellos pacientes en tratamiento con antidiabéticos orales y control glucémico subóptimo.

Es importante destacar que la variable principal evaluada en los ensayos clínicos de sitagliptina, la reducción del porcentaje de hemoglobina glicosilada, es un resultado o variable intermedia, por lo que es necesaria la realización de ensayos clínicos que evalúen resultados no intermedios sino finales, como por ejemplo los cardiovasculares. Los pacientes con DM II tienen un riesgo de morir por eventos cardiovasculares de 2 a 4 veces superior a aquellos pacientes con características demográficas similares sin DM.⁸ En la actualidad la evidencia que ha examinado los efectos de reducción de la glucemia sobre el riesgo cardiovascular es conflictiva y se encuentra en investigación.⁸ La polémica que se ha suscitado recientemente sobre el riesgo cardiovascular asociado a las tiazolidendionas⁹⁻¹³ resalta todavía más dicha necesidad.

El documento de consenso de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) propone un umbral de HbA1c del 7% como una llamada al inicio o cambio de tratamiento con el objetivo de obtener un nivel de HbA1c tan cercano al umbral de la población no diabética como sea posible.^{14, 15} Para la consecución de ese objetivo se recomiendan intervenciones con una eficacia y rapidez en la acción mayor cuando el porcentaje de HbA1c se encuentra elevado (> 8,5%) quedando el resto de intervenciones reservadas a pacientes con un nivel de HbA1c más cercano a la normalidad (7,5%).¹⁴ En este contexto la eficacia de cada un de las intervenciones en cuanto a la capacidad de reducir el porcentaje de HbA1c es el siguiente: estilo de vida (dieta más ejercicio) -1-2%, insulina- 1,5-2,5%, metformina- 1,5%, sulfonilureas- 1,5%, tiazolidendionas- 0,5-1,4%, inhibidores de la alfa glucosidasa-0,5-0,8%, glinidas-1-1,5%, exenatida 0,5-1%¹⁴ y el demostrado por sitagliptina en los EC precedentes es de 0,5 a 0,9%¹⁵. Un metanálisis de EC que incluyó 7 EC de sitagliptina estimó un efecto en la reducción de HbA1c del 0,74% (IC 95% 0,63 - 0,84).¹⁶ La estrategia escalonada recomendada consistiría primero en mejorar los hábitos higienicodietéticos, posteriormente añadir metformina, y posteriormente añadir otra intervención en función del grado de consecución del objetivo del 7%, esto es, una sulfonilurea, una tiazolidendiona o insulina.^{14, 15} Dado que sitagliptina produce descensos moderados en el porcentaje de HbA1c y siguiendo la lógica de las recomendaciones, debería añadirse a aquellos pacientes en los que el control glucémico es insuficiente pese a estar en tratamiento con uno o dos fármacos, y para los que el esperado descenso del 0,5-0,9% les sitúe por debajo del umbral recomendado del 7%.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Los problemas potenciales en cuanto a las reacciones adversas de sitagliptina se basan en los precedentes de toxicología preclínica y en el mecanismo de acción de sitagliptina. En los estudios de toxicología preclínica se se observó degeneración de musculatura esquelética y toxicidad neurológica. En monos se observó necrosis cutánea. Con respecto al mecanismo de acción es previsible que sitagliptine provoque reacciones adversas gastrointestinales, como consecuencia de la acumulación de GLP-1. Existe DPP-4 en células del sistema inmune, por lo que pueden observarse efectos a este nivel. También podrían observarse teóricamente efectos adversos derivados de la no degradación de otros sustratos peptídicos de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4).

Una comparación (obtenida de la EMEA) de efectos adversos entre pacientes “expuestos” frente a “no expuestos” a sitagliptina en un pool de pacientes incluidos en ensayos clínicos de fases II con su extensión y los ensayos de fase III comentados, encontró efectos adversos en 1788 pacientes en el grupo de sitagliptina (64,2 %) y en 1484 pacientes en el grupo de no expuestos (63 %).

No se encontraron diferencias en cuanto la incidencia de muerte (0,26% de los pacientes randomizados a sitagliptina frente a 0,38 % no expuestos), porcentajes de pacientes que interrumpen el tratamiento debido a efectos adversos (EA) graves o no graves o incidencia de EA asociados al fármaco.

En la tabla adjunta se expone un resumen de la incidencia comparada de efectos adversos para aquellos donde se observó una incidencia mayor al 1% en uno o en los dos grupos a partir del pool de pacientes de los ensayos clínicos en fase II y III.

| Referencia: Informe EPAR la EMEA | | | |
|---|------------------------------------|------------------------------------|--|
| Resultados de seguridad | | | |
| Variable de seguridad evaluada en el estudio | Sitagliptina N=2786 (%) | No expuestos N=2355 (%) | RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto * |
| <i>Pacientes con uno o más efectos adversos</i> | 1788 (64,2) | 1484 (63,0) | 1,2 (-1,5 - 3,8) |
| <i>Efectos adversos cardíacos</i> | 93 (3,3) | 73 (3,1) | 0,2 (-0,7 - 1,1) |
| <i>Efectos adversos hepatobiliares</i> | 30 (1,1) | 22 (0,9) | 0,2 (-0,4 - 0,7) |

| | | | |
|---|------------|------------|-------------------|
| * Efectos adversos gastrointestinales (dolor abdominal, constipación, diarrea, ispepsia, reflujo gástrico, Náusea, dolor dental, Vómitos) | 517 (18,6) | 386 (16,4) | 2,2 (0,1 – 4,2) |
| * Infecciones e infestaciones (Bronquitis, celulitis, gastroenteritis, influenza, nasofarngitis, faringitis, sinusitis, infección de vías respiratorias altas, infección del tracto urinario) | 942 (33,8) | 705 (29,9) | 3,9 (1,3 - 6,4) |
| * Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo (artralgia, lumbalgia, myalgia, osteoartritis) | 458 (16,4) | 336 (14,3) | 2,1 (0,2 – 4,1) |
| Neoplasias benignas, malignas o no especificadas (incluyendo quistes o polipos) | 51 (1,8) | 31 (1,3) | 0,5 (-0,2 - 1,2) |
| Alteraciones del SNC (somnolencia y dolor de cabeza) | 344 (12,3) | 272 (11,5) | 0,8 (-1,0 - 2,6) |
| Alteraciones psiquiátricas (ansiedad, depresión, insomnio) | 109 (3,9) | 90 (3,8) | 0,1 (-1,0 - 1,1) |
| Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo, incluyendo rash | 183 (6,6) | 132 (5,6) | 1,0 (-0,3 – 2,3) |
| Hipoglucemia | 94 (3,4) | 261 (11,1) | -7,7 (-9,1 – 6,3) |
| Alteraciones vasculares incluyendo hipertensión | 120 (4,3) | 103 (4,4) | -0,1 (-1,2 – 1,1) |
| Se han marcado con asterisco las reacciones adversas cuyo intervalo de confianza al 95 n o incluye al 0. | | | |

Con respecto a la incidencia de hipoglucemia, sitagliptina no fue significativamente diferente a los respectivos grupos comparadores en 5 de los 7 EC (021, 023, 020, 019, 036). En el estudio 024 comparativo con glipizida la incidencia de hipoglucemia fue claramente menor en el grupo de sitagliptina (32,0% frente a 4,9%)⁶. En el estudio 035 se observó un incremento significativo en la incidencia de hipoglucemia en el grupo de sitagliptina frente a placebo (12,2% frente a 1,8%) cuando se añadió al tratamiento con glimepirida o glimepirida más metformina.

Sitagliptina tuvo un efecto neutral o prácticamente neutral sobre el peso corporal de los pacientes en 6 de los EC. Cuando se comparó con glipizida se observó una reducción estadísticamente significativa de 2,5 kg (IC 95 -3,1 a -2,0) para sitagliptina. Esta diferencia se debe tanto a la reducción observada con sitagliptina, -1,5 kg (IC 95 -2,0 a -0,9) como al incremento provocado por glipizida + 1,1 (IC 95 0,5-1,6).

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

-Contraindicaciones: Sitagliptina no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. En pacientes con aclaramiento de creatinina superior a 50 mL/min no se requiere el ajuste de dosis.

-Interacciones:

Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo de sitagliptina: se elimina en un 80% aproximadamente inalterado en orina. El 20 % restante se metaboliza mayoritariamente por el CYP 3A4, con contribución del CYP 2C8. En condiciones fisiológicas el efecto de los inhibidores de estas isoenzimas sobre el metabolismo de sitagliptina se considera poco significativo. En una situación de insuficiencia renal, en la que el componente metabólico del aclaramiento se encuentra incrementado, el efecto de inhibidores del CYP 3A4 podría ser significativo. Los efectos de fármacos inhibidores del CYP3A4 en pacientes con insuficiencia renal no ha sido evaluado en un ensayo clínico.

Efecto de sitagliptina sobre el metabolismo de otros fármacos: sitagliptina no es un fármaco carece de efecto inductor/inhibidor sobre el sistema Citocromo P-450. Sitagliptina es un inhibidor de la glicoproteína-P e incrementó los niveles de digoxina en un 10% aproximadamente cuando se administraron conjuntamente.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s

| | Sitagliptina 100 mg | Glimepirida 4 mg/día |
|-----------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| Precio unitario (PVL+iva) * | 1,37 | 0,24 |
| Posología | 100 mg al día | De 2 a 8 mg (DMax) |
| Coste día | 1,37 | 0,24 para la dosis habitual de 4 mg. |
| Coste tratamiento/año | 500 | 86 |

*Precio PVL del laboratorio. Precios en Euros.

Se ha elegido Glimepirida como comparador por tener el coste unitario a PVL más elevado.

Como se ha comentado, no existe una terapia de referencia única, sino que al tratamiento con metformina se pueden añadir otros antidiabéticos orales o insulina. Sólo existe un estudio comparativo con otro fármaco,

glipizida, que no está incluido en la CUN, por lo que no se ha estudiado el cociente coste-efectividad incremental.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

Sitagliptina es un fármaco con un novedoso mecanismo de acción que ha demostrado en los ensayos clínicos la reducción en los niveles de HbA1c entre un 0,5 y un 0,9%, tanto en monoterapia como en combinación con metformina, pioglitazona, gliburida o gliburida más metformina. En el único EC que tuvo un comparador activo, sitagliptina se mostró no-inferior a glipizida, aunque hubo restricción en cuanto el incremento permitido en la dosis de glipizida.

El perfil de seguridad es aceptable. No se ha evidenciado un incremento en la incidencia de hipoglucemia con sitagliptina. Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales y las infecciones, principalmente del tracto respiratorio superior. Sería conveniente evaluar tanto la seguridad de sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal moderada como los efectos adversos cardiovasculares a largo plazo.

Sitagliptina debe evaluarse frente a otros antidiabéticos orales para establecer su lugar en la terapéutica, aunque según el documento de consenso de la ADA y de la EASD^{14, 15} se encontraría reservado como terapia de adición para aquellos pacientes con valores de HbA1c cercanos a 7,5 - 8%.

En base la información anterior, se recomienda la inclusión de sitagliptina en el formulario de la CUN.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(12):2632-7.
2. Raz I, Hanefeld M, Xu L, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006;49(11):2564-71.
3. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006;29(12):2638-43.
4. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006;28(10):1556-68.
5. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(2):194-205.
6. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(8):1979-87.
7. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(5):733-45.
8. Goff DC, Jr., Gerstein HC, Ginsberg HN, et al. Prevention of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus: current knowledge and rationale for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 2007;99(12A):4i-20i.
9. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356(24):2457-71.
10. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *Jama* 2007;298(10):1189-95.
11. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007;370(9593):1129-36.
12. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis. *N Engl J Med* 2007;357(1):28-38.
13. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *Jama* 2007;298(10):1180-8.
14. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(8):1963-72.
15. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(1):173-5.
16. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Jama* 2007;298(2):194-206.