

Sitagliptina (DCI)/Metformina (DCI)



No supone avance terapéutico: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.

NUEVA ASOCIACIÓN	
DENOMINACIÓN	
Sitagliptina (DCI)/Metformina (DCI)	
MARCA REGISTRADA (LABORATORIO)	
Janumet® (Merck Sharp & Dohme) Efficib® (Almirall) Velmetia® (Ferrer)	
GRUPO TERAPÉUTICO	
A10BD07 - Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales.	
COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO (*)	
Principio Activo	coste diario en euros
Sitagliptina/Metformina	2,18 €
Sitagliptina+Metformina	2,11 €
Vildagliptina/Metformina	2,19 €
Glipizida+Metformina	0,20 €
Glimepirida+Metformina	0,25 €
Rosiglitazona/Metformina	3,20 €
Pioglitazona/Metformina	2,14 €

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

RESUMEN

- La asociación a dosis fijas de sitagliptina/metformina (SI/ME) ha sido autorizada para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que no consiguen controlar adecuadamente su glucemia tras recibir tratamiento con: la dosis máxima tolerada de ME en monoterapia; la combinación de SI y ME administrados por separado (SI+ME); y ME a la dosis máxima tolerada junto con una sulfonilurea, o con glitazonas+ME.
- Los estudios realizados con la combinación SI+ME, administrados por separado, muestran su eficacia en cuanto a reducir los niveles de de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), no inferior a glipizida+ME, y similar a rosiglitazona+ME.
- El tratamiento con SI+ME se asocia a menor incidencia de hipoglucemias que la observada con glipizida+ME. En los estudios clínicos se observó un aumento en la frecuencia de infecciones en los pacientes tratados con SI; tras su comercialización se han comunicado diversos casos de pancreatitis aguda en pacientes que recibieron tratamiento con SI, sola o asociada a ME. Se desconocen las repercusiones a largo plazo del tratamiento con SI sobre el sistema inmunitario.
- A la vista de las evidencias disponibles, no parece que la introducción de la asociación SI/ME aporte ventajas frente a las alternativas anteriormente disponibles, por lo que no supone un avance terapéutico.

Clasificación



No valorable. Información insuficiente: La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.



Modesta mejora terapéutica: La novedad aporta ventajas relacionadas con la comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.



No supone avance terapéutico: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.



Importante mejora terapéutica: La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.



Aporta en situaciones concretas: La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Las fichas de novedades terapéuticas, editadas por el CADIME, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía. La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

Centro Andaluz de Información de Medicamentos
CADIME. EASP.

Campus Universitario de Cartuja, Cuesta del Observatorio, 4
Ap. Correos 2070, 18080 Granada. Telf.: 958 027 400, Fax: 958 027 505

e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es
www.easp.es

**QUÉ ES**

La asociación a dosis fijas de sitagliptina/metformina (SI/ME) esta indicada, como adyuvante a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes que no controlan su glucemia adecuadamente con: a) dosis máxima tolerada de ME en monoterapia; b) la combinación de SI+ME en preparados diferentes; c) con ME a las dosis máxima tolerada junto con SU; d) la máxima dosis tolerada de agonistas de receptores PPAR γ (gliptinas)+ME (1,2).

CÓMO ACTÚA

SI actúa inhibiendo la acción de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4), lo que aumenta los niveles de hormonas incretinas –GLP-1 (péptido-1 similar al glucagón) y GIP (péptido insulínico dependiente de la glucosa)– y estimula la liberación de insulina y reduce la de glucagón, de forma dependiente de la concentración de glucosa (3). ME actúa –principalmente– inhibiendo la gluconeogénesis y glucogenolisis hepática; también reduce la absorción intestinal de glucosa y mejora la captación y utilización de la glucosa periférica, lo que reduce los niveles de la glucosa basal y postprandial (1,2).

EFICACIA

En los estudios publicados se han utilizado como criterios de evaluación variables intermedias, por lo que no se conoce los efectos a largo plazo del tratamiento con SI/ME sobre el desarrollo de las complicaciones asociadas a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Se dispone de un estudio clínico a doble ciego en el que se comparan diversas dosis de la asociación SI/ME frente a placebo, y frente a sus componentes en monoterapia. A las 24 semanas, se observaron disminuciones en la HbA_{1c} estadísticamente significativas en todos los grupos de tratamiento activo, si bien, éstas fueron mayores con la terapia combinada SI/ME (4). En su continuación hasta 54 semanas, la reducción de la HbA_{1c} respecto al valor basal en los grupos tratados con SI/ME fueron: -1,4% y -1,8% (5).

En dos estudios realizados en pacientes tratados con ME que no alcanzaron un control glucémico adecuado, se evaluó la adición de SI 100 mg/d frente a placebo, observándose una eficacia superior de SI+ME respecto a placebo+ME en la reducción de HbA_{1c} (6,7). En cuanto a los estudios comparativos, SI+ME ha mostrado no ser de eficacia inferior a glipizida (8), y similar a rosiglitazona+ME (9). En otro estudio, la triple asociación de SI+ME+glimperida se mostró significativamente más eficaz que placebo+ME+glimperida (10).

SEGURIDAD

El mecanismo de acción de SI permite reducir la glucemia sin estimular la

secreción de insulina, asociándose a una baja incidencia de hipoglucemias, y tiene un efecto neutro sobre el peso (1,2). Se desconoce la repercusión a largo plazo de la inhibición de la enzima DPP-4 sobre el sistema inmunitario (3). Su uso se ha asociado con un aumento en la frecuencia de infecciones, infestaciones, y alteraciones gastrointestinales; asociándose a trastornos musculoesqueléticos, neurotoxicidad y alteraciones de la piel y tejidos subcutáneos, incluyendo urticaria (2). Por su parte, los efectos adversos más frecuentes con ME han sido dolor abdominal, diarrea, y anorexia, cuya incidencia (en torno al 20%), no parece aumentar al añadir SI (1,2).

En los ensayos clínicos con SI+ME, las náuseas se han manifestado muy frecuentemente; mientras que la somnolencia, diarrea, y dolor abdominal fueron poco frecuentes. La incidencia de hipoglucemia con SI+ME fue inferior a la observada con glipizida+ME, y similar a la de placebo+ME (1). En el grupo tratado con SI+ME se produjeron más abandonos (15%) por falta de eficacia que en los tratados con glipizida+ME (10%) (8).

Tras la comercialización de SI, se han notificado 88 casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con SI o SI/ME, el 66% de los cuales requirieron hospitalización (11). También se han notificado reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción, urticaria) y casos de síndrome de Stevens-Johnson (1).

OTRAS ALTERNATIVAS

Cuando las medidas no farmacológicas –dieta y ejercicio– son insuficientes para

conseguir un control glucémico adecuado, la mayoría de las guías sobre DM2 recomiendan el tratamiento con ME en monoterapia. Cuando ésta resulta insuficiente, proponen la adición de una sulfonilurea (SU+ME), reservándose la pioglitazona como alternativa en casos de intolerancia o contraindicación a SU (12-14). En España, el Grupo de Estudio para la Diabetes en atención Primaria (GEDAPS) en su algoritmo más reciente, considera a los inhibidores de la DPP-4 (gliptinas) como alternativa a las SU, gliptinas, glinidas, o inhibidores de glucosidasa (15); recomendación que también incluye la última actualización de la guía del *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* británico, como alternativa a las gliptinas, en los casos en los que el aumento de peso constituya un problema grave (14).

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Los estudios disponibles, realizados con SI+ME administrados por separado, muestran una reducción de HbA_{1c} similar a la observada con rosiglitazona+ME (9), y no inferior a la de glipizida+ME (8). Su uso se ha asociado a una menor incidencia de hipoglucemias e incremento de peso que glipizida+ME. Se han comunicado casos de pancreatitis asociados al tratamiento con SI y SI/ME (11); y, se desconocen las consecuencias de la inhibición de la DPP-4 sobre el sistema inmunitario a largo plazo. A la vista de las evidencias disponibles, la comercialización de la asociación a dosis fijas SI/ME no parece aportar ventajas frente a las alternativas disponibles, no suponiendo un avance terapéutico en el tratamiento de la DM2.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha técnica de Janumet®. Laboratorios Merck Sharp & Dohme Ltd. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/> 2- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Janumet®. DCI: sitagliptina/metformina. EMEA H/C/ 000861; (Rev. 6), 2008. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/> 3- Sitagliptina (DCI). Fich. Noved. Ter 2008. nº1.
- 4- Goldstein BJ et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4-inhibitor and metformin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(8): 1979-87.
- 5- Williams-Herman D et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(3): 569-83.
- 6- Charbonnel B 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.
- 7- Raz I et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(2): 537-50.
- 8- Nauck MA 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 in metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(2): 194-205.
- 9- Scott R et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(10): 959-69.
 - 10- Hermansen K 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. *Diab Obes Metab* 2007; 9(5): 733-45.
 - 11- Information for healthcare professionals. Acute pancreatitis and sitagliptin (marketed as Januvia and Janumet). Disponible en URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety> 12- Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía rápida. Disponible en URL: http://www9.euskadi.net/sanidad/ostebea/datos/e_06_06_Diabetes_tipo_2.pdf
 - 13- Nathan DM et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: 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. *Diabetologia* 2009; 52(1): 17-30.
 - 14- National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: newer agents. NICE short clinical guideline 87. May 2009. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk>
 - 15- Algoritmo de tratamiento de la DM2. GEDAPS 2009. Disponible en URL: <http://www.redgedaps.org>