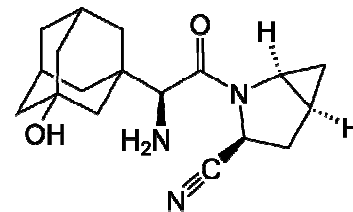


## HOJA DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS

Volumen XII; nº 1. Marzo 2011

# SAXAGLIPTINA



Autores: Montserrat Llopis Fernández

Revisores: Rafael Herrero Delicado, Eduardo Salas Martín

**NOMBRE COMERCIAL (LABORATORIO):** Onglyza ® 5 mg (BRISTOL MYERS SQUIBB)

**GRUPO TERAPÉUTICO ATC:** A10BH Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)

**CÓDIGO ATC:** A10BH

**TIPO DE DISPENSACIÓN:** con receta médica financiado por SNS, Tratamiento de larga duración (TLD) aportación reducida

**AUTORIZACIÓN:** 1 de Octubre de 2009

**FECHA DE COMERCIALIZACIÓN:** 1 de Julio del 2010

### VALORACION C nula o modesta mejora terapéutica.

El nuevo medicamento no está relacionado estructuralmente con ningún fármaco existente (es una nueva entidad farmacológica), pero no aporta ninguna ventaja significativa respecto a otros fármacos alternativos en la enfermedad para la que está indicado. El nuevo medicamento es similar a uno o más fármacos ya disponibles en el mercado.

### Índice:

- |   |  |
|---|--|
| 1. Introducción.                                      | 3. Eficacia.                           |
| 2. Acción farmacológica.                              | 4. Seguridad.                          |
| 2.1. Indicaciones terapéuticas autorizadas en España. | 4.1 Reacciones adversas.               |
| 2.2. Posología y forma de administración.             | 4.2 Contraindicaciones y precauciones. |
| 2.3. Mecanismo de acción.                             | 4.3 Interacciones.                     |
| 2.4. Farmacocinética.                                 | 5. Análisis económico.                 |
| 2.5. Estado actual del problema                       | 6. Conclusiones.                       |
|   | 7. Bibliografía                        |

## 1. INTRODUCCIÓN.

Saxagliptina pertenece a una clase de antihiper glucemiantes orales que se denominan inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo 4 (IDPP-4) indicados para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (1).

La enzima dipeptidil peptidasa tipo 4 (DPP-4) hidroliza rápidamente las hormonas incretinas GLP-1 (glucagón-1) y GIP (polipéptido insulínico dependiente de glucosa) formando productos inactivos. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa y son liberadas por el intestino tras la ingesta de alimentos. Si las concentraciones de glucosa son normales o elevadas, GLP-1 y GIP estimulan la síntesis y la secreción de insulina, aumentando la captación tisular de glucosa. Además, GLP-1 reduce secreción de glucagón de las células pancreáticas, lo que unido a los niveles elevados de insulina, conduce a una producción reducida de glucosa hepática. Todo

ello da lugar a la disminución de la glucemia. Los efectos de GLP-1 y del GIP son glucosa dependiente, de modo que cuando la glucemia baja no se observa estimulación de la liberación de insulina ni supresión de la secreción de glucagón por el GLP-1. Para ambas incretinas, GLP-1 y GIP, la estimulación de liberación de insulina se intensifica con subidas de glucosa por encima del valor normal. Además GLP-1 no altera la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia.

El efecto incretina se encuentra atenuado parcialmente en la DM2, tanto por una disminución de la secreción de GLP-1 como por una disminución de la respuesta de las células beta a las incretinas (2).

Los IDPP4 son fármacos utilizados en el tratamiento de la DM2 que producen una disminución de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) 0,6-0,9% (3). Saxagliptina es el tercer hipoglucemiante de este grupo que ha sido autorizado en España y en el Reino Unido (4).

## **2. ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

### **2.1 Indicaciones clínicas aprobadas**

*AEMyPS EMEA (5)*

Pacientes adultos de 18 años y mayores con DM2

- Para mejorar el control glucémico en combinación con metformina, cuando metformina sola, junto con la dieta y el ejercicio no logren el control glucémico adecuado.
- Para mejorar el control glucémico en combinación con sulfonilurea cuando la sulfonilurea sola, junto con la dieta y el ejercicio no logren el control glucémico adecuado.
- Para mejorar el control glucémico en combinación con tiazolidindiona, cuando la tiazolidindiona sola, junto con la dieta y el ejercicio no logren el control glucémico adecuado.

*FDA (6)*

- Está aprobada en pacientes con DM2 cuando la dieta y el ejercicio no mejoran el control glucémico.

### **2.2 Posología y forma de administración (5).**

La dosis recomendada de Saxagliptina es de 5 mg una vez al día como tratamiento adicional en combinación con metformina, una tiazolidindiona o una sulfonilurea.

Si olvida una dosis, debe tomarse tan pronto como el paciente se acuerde.

No tomar una dosis doble el mismo día. Puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

En pacientes mayores de 75 años, insuficiencia renal moderada o grave, insuficiencia hepática grave no se recomienda su uso.

### **2.3 Mecanismo de acción (5).**

La saxagliptina es un IDPP-4 potente, selectivo, reversible y competitivo. La administración en pacientes con DM2 inhibió la actividad enzimática de DPP-4 durante un período de 24 horas. Tras una sobrecarga oral de glucosa, la inhibición de DPP-4 produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1 y GIP, un descenso de las concentraciones de glucagón y un aumento de la capacidad de respuesta de las células beta glucosa dependientes, aumentando las concentraciones de insulina y de péptido C.

El aumento de insulina y el descenso de glucagón dan lugar a menores concentraciones de glucosa en ayunas y a una reducción en la fluctuación del nivel plasmático de glucosa tras una sobrecarga oral o tras la

comida. Por ello saxagliptina mejora el control glucémico al reducir las concentraciones de glucosa en ayunas y postprandiales.

#### **2.4 Farmacocinética (5).**

La absorción de saxagliptina oral en ayunas es rápida, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas de saxagliptina y su metabolito principal en 2-4 horas. La inhibición de la DPP-4 plasmática durante 24 horas tras la administración oral es debida a su elevada potencia, gran afinidad y unión prolongada al sitio activo. Su unión a proteínas plasmáticas es despreciable, es metabolizada por citocromo P450 3A4/5 dando un metabolito activo que actúa como inhibidor selectivo, reversible y competitivo de DPP4 aunque la mitad de potente. La saxagliptina se elimina tanto por vía renal como hepática. El valor medio de la semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) para la inhibición de DPP-4 es de 26,9 horas.

#### **2.5 Estado actual del problema: tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 (7).**

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico crónico, que puede conducir a una elevada morbilidad y el aumento de las tasas de mortalidad. La DM2 es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, y se estima que afecta en torno al 6% de la población adulta. Tres defectos principales son la base de la patogénesis de la enfermedad: la resistencia a la insulina, reducción de la secreción de insulina y sobreproducción de glucosa hepática. En la actualidad, el tratamiento inicial es la monoterapia con metformina junto a dieta y ejercicio; cuando no se pueda usar metformina, suele sustituirse por una sulfonilurea y, cuando la monoterapia resulta insuficiente, se recurre a la asociación de dos fármacos. Sin embargo, una proporción muy elevada de pacientes requerirán a largo plazo ascender en la escala terapéutica. Se plantea entonces la disyuntiva entre tres opciones: asociar un tercer antidiabético oral (opción para la cual las evidencias disponibles son débiles); sustituir los fármacos orales por insulina (con toda la problemática de insulinar a una población anciana además de los riesgos de hipoglucemia y aumento de peso); o bien asociar la terapia oral con insulina, ya sea en forma de una insulina 'basal' (glargina, detemir) o de NPH en dosis única nocturna. Las limitaciones de las terapias actuales incluyen una serie de cuestiones de seguridad y tolerabilidad, de forma limitada y/o la durabilidad de la eficacia, y los inconvenientes en la dosificación. Los eventos adversos más comunes asociados con los fármacos actuales son hipoglucemia (con sulfonilureas, meglitinidas, insulina), aumento de peso (con sulfonilureas, meglitinidas, insulina, tiazolidinedionas [TZD]), y la intolerancia gastrointestinal (con metformina, inhibidores de la alfa-glucosidasa). Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, tales como saxagliptina, tienen distintos mecanismos de acción y podría ofrecer una mejora de la seguridad y perfil de tolerabilidad con una buena eficacia.

### 3. EFICACIA

#### Características comparativas con las alternativas disponibles en DM2 (8).

	MECANISMO	↓ % HbA1c	VENTAJAS	DESVENTAJAS	COSTE
<b>METFORMINA</b>	↓ GLUCONEOGENESIS ↑ SENSIBILIDAD TISULAR	1-2	PESO NEUTRAL, MEJORA PRONÓSTICO CARDIOVASCULAR, EXPERIENCIA	EFECTO GASTROINTESTINAL, CONTRAINDICADO EN IR, ACIDOSIS LÁCTICA	+
<b>SULFONILUREAS</b>	↑ SECRECIÓN INSULINA	1-2	EFECTO RÁPIDO, EXPERIENCIA	↑ PESO, HIPOGLUCEMIA	+
<b>TIAZOLIDINDIONAS</b>	↓ GLUCONEOGENESIS ↑ SENSIBILIDAD TISULAR	0,5-1.4	MEJORA PERFIL LIPÍDICO (PIOGLITAZONA)	RETENCIÓN DE LÍQUIDO, ↑ PESO, IC, IM, FRACTURAS	++
<b>I. DE ALFA GLUCOSIDASA</b>	↓ ABSORCIÓN DE AZÚCARES	0,5-0,8	PESO NEUTRAL	↑ EFECTO GASTROINTESTINAL, 3 TOMAS /DÍA	+
<b>MEGITINIDAS</b>	↑ SECRECIÓN INSULINA	0,5-1,5	EFECTO RÁPIDO	↑ PESO, HIPOGLUCEMIA, 3 TOMAS /DÍA	++
<b>EXENATIDA</b>	EFECTO INCRETINA GLUCOSA DEPENDIENTE, ↓ GLUCAGÓN ↑ SECRECIÓN DE INSULINA	0,5-1	↓ PESO	INYECTABLE, ↑ EFECTO GASTROINTESTINAL, PANCREATITIS, SEGURIDAD A LARGO PLAZO NO ESTABLECIDA.	+++
<b>INHIBIDORES DE DPP-4</b>	EFECTO INCRETINA	0,5-0,8	PESO NEUTRAL	SEGURIDAD A LARGO PLAZO NO ESTABLECIDA.	++
<b>INSULINA</b>	HORMONA	1,5-3,5	NO LIMITACIÓN DE DOSIS, EFECTO RÁPIDO, MEJORA PERFIL LIPÍDICO.	INYECTABLE, ↑ PESO, HIPOGLUCEMIA, MONITORIZACIÓN	+ ++(ANÁLOGOS)

#### 3.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

El EPAR de la EMEA (7) incluye 6 estudios en fase III. De ellos 2 ensayos son en monoterapia, 3 ensayos de saxagliptina en biterapia con otro antidiabético oral comparado con placebo+antidiabético comparativo y 1 ensayo comparativo de no inferioridad en biterapia con otro IDPP-4. Además, se realizó, el 1 de febrero de 2011, una búsqueda en Medline con los términos Saxagliptina and Diabetes Mellitus Type 2 [MeSh] con los límites humanos y ensayos clínicos randomizados controlados. "saxagliptin "[Substance] AND "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND Randomized Controlled Trial[ptyp]). El resultado son 8 ensayos clínicos aleatorizados doble ciego. Se seleccionan 7 de ellos que tienen como objetivo principal valorar la variación de la hemoglobina glicosilada (%HbA1c), se excluye un ensayo en fase II. Los estudios seleccionados fueron los siguientes:

1. En monoterapia comparativo frente a placebo.
2. Asociada a otro antidiabético oral comparativos frente placebo
  - a. Asociada a metformina vs. placebo
  - b. Asociado a tiazolidindiona vs. placebo (pioglitazona)
  - c. Asociado a sulfonilurea vs placebo (glibenclamida)
3. Comparativos frente a otros antidiabéticos orales
  - a. Asociado a metformina vs. sitagliptina+metformina

Se incluye un nuevo ensayo de no inferioridad aportado por el laboratorio que no fue encontrado en la búsqueda con los límites establecidos que compara saxagliptina

- b. Asociado a metformina vs. glipizida+metformina
4. Meta análisis que evalúa el riesgo cardiovascular del tratamiento con saxagliptina

Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes CV181 011 (9)					OPEN LABEL
-Multicéntrico, randomizado, 24 semanas de tratamiento. -Nº de pacientes: 401 -Diseño: Fase 3, doble ciego, controlado con placebo. -Tratamiento: saxagliptina 2,5, 5, 10 mg vs placebo. -Criterios de inclusión: Mayores de 18 y menores de 77 años con DMT2, pacientes que no han recibido tratamiento antidiabético hipoglucemiante previo durante más de 6 meses tras diagnóstico, HbA1c 7-10% (en el abierto HbA1c >10 y <12) IMC ≤ 40 Kg/m <sup>2</sup> , Peptido C en ayunas >1 ng/ml. -Criterios de exclusión: pacientes mal control de diabetes, cetoacidosis o como hiperosmolar, historia cardiovascular previa, insuficiencia cardiaca congestiva.					-Nº de pacientes: 66 pacientes -Diseño: Ensayo abierto cohorte del ensayo anterior -Tratamiento: saxagliptina 10 mg -Criterios de inclusión: Pacientes con HbA1c > 10% y/o ≤ 12%
Resultados					ENSAYO ABIERTO
Variable evaluada en el estudio	Saxagliptina 2,5 mg n= 102	Saxagliptina 5 mg N= 103	Saxagliptina 10 mg N=98	Placebo N=95	Saxagliptina 10 mg N=66
<b>Resultado principal</b> -% Media Cambio de basal HbA <sub>1c</sub> -Diferencia de medias con placebo (IC 95%) * p= 0.0023	-0.43 -0,62* (-0,90, 0,33)	-0,46 -0,64* (-0,92,-0,36)	-0,54 -0,73* (-1,02,-0,44)	+0,19	-1,9
<b>Resultados secundarios de interés</b> -Cambio medio de FPG basal: (ayunas) mg/dL -% pacientes HbA <sub>1c</sub> <7% -Cambio de PPG-AUC(postprandial) mg min/ dL	-15 (p=0,0002) 35 (p=0,1141) -6868 (p >0,05)	-9(p=0,0074) 38 (p=0,0443) -6896 (p<0,0002)	-17(p<0,0001) 41 (p=0,0133) -8084 (p<0,0001)	+6 24 -647	-33 14 -11078
* p< 0,0001					

## 3.2 Resultados de los Ensayos clínicos

### 1-Estudios en Monoterapia: (9):

	CV 181 011
n (% abandonos)	136 (34%)
T (semanas)	24 semanas
Diseño	Doble ciego
%HbA1c basal	7,9
Análisis	mITT
Glucemia en ayunas (mg/dL)	175 mg/dL
Duración diabetes (años)	2,6

\*mITT: análisis por intención de tratar modificado

### 2- Asociada a otro antidiabético oral comparativo frente placebo (10,11, 12,13)

	CV181 014	CV181 039	CV 181 013	CV 181 040
n (% abandonos)	200(27%)	315 (24%)	128(23%)	205 (27%)
T (semanas)	24	24	24	24
Diseño	Doble ciego	Doble ciego	Doble ciego	Doble ciego
%HbA1c basal	8,0	9,4	8,3	8,4
Análisis	mITT	mITT	mITT	mITT
Glucemia en ayunas (mg/dL)	176	200	180	173
Duración diabetes (años)	6,5	1,7	5,2	6,9

### The Efficacy and Safety of Saxagliptin When Added to Metformin Therapy in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes With Metformin Alone: CV181-014 (10)

Multicéntrico, randomizado, 24 semanas de tratamiento.  
 -Nº de pacientes: 743  
 -Diseño: Fase 3, doble ciego, controlado con placebo+metformina  
 -Tratamiento: saxagliptina 2.5, 5, 10 mg+metformina vs placebo+metformina  
 -Criterios de inclusión: Pacientes 18- 77 años conDMT2 y mal control de la glucemia, HbA1c 7-10% en tratamiento con metformina (1500-2550 mg) durante 8 semanas antes de la selección. IMC ≤ 40 Kg/m<sup>2</sup>, Peptido C en ayunas >1 ng/ml.  
 -Criterios de exclusión: pacientes mal control de diabetes, cetoacidosis o como hiperosmolar, historia cardiovascular previa, insuficiencia cardiaca congestiva.

Resultados				ENSAYO ABIERTO
Variable evaluada en el estudio	Saxagliptina 2.5 mg+Metformina (n= 186)	Saxagliptina 5 mg+Metformina N= 186	Saxagliptina 10 mg+Metformina N=180	Placebo+Metformina N=175
<b>Resultado principal</b> -%Media Cambio de basal HbA <sub>1c</sub> -Diferencia de medias con placebo (IC 95%)	-0.59 -0.73* (-0,92, -0,53)	-0.69 -0,83* (-1,02,-0,63)	-0.58 -0,72* (-0,91,-0,52)	+0.13
<b>Resultados secundarios de interés</b> -Cambio medio de FPG basal:(ayunas) mg/dL -Diferencia de medias vs placebo -% pacientes HbA <sub>1c</sub> <7% - Diferencia de medias con placebo (IC 95%) -Cambio de PPG-AUC(post-postprandial)mg min/ dL - Diferencia de medias con placebo (IC 95%)	-14.3* -15.6(-22.5,-8.5) 37.1* 20.5* (10.6,30.5) -8891* -5599 (-7894,3305)	-22* 23.3 * (-30.3, -16.3) 43.5* 27 * (17,36.7) -9586* -6294 (-8606,3983)	-20.5* 21.7* (28.8, -16.3) 44.4* 27.9 * (17.7,37.7) -8137* -4845 (-7153,2537)	+1.2 16.6 -3291

\* p< 0.0001

**Referencia: Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial CV181 039 (11)**

-Multicéntrico, randomizado, controlado 24 semanas de tratamiento.  
 -Nº de pacientes: 1306  
 -Diseño: Fase 3, doble ciego, controlado con placebo+metformina  
 -Tratamiento: saxagliptina (5 o 10 mg)+metformina mg vs placebo+metformina vs placebo+saxagliptina  
 -Criterios de inclusión: Pacientes 18-77 años con DMT2 y mal control de la glucemia, HbA1c 8-12%, IMC≤ 40 Kg/m<sup>2</sup>, Péptido C en ayunas >1 ng/ml. y pacientes naive.  
 -Criterios de exclusión: pacientes mal control de diabetes, cetoacidosis o coma hiperosmolar, historia cardiovascular previa, insuficiencia cardiaca congestiva.

Variable evaluada en el estudio	Saxagliptina 5 mg+Metformina N= 306	Saxagliptina 10 mg+Metformina N= 315	Saxagliptina <sup>1</sup> 10 mg+placebo N=317	Metformina <sup>2</sup> +placebo N=313
<b>Resultado principal</b>				
-%Media Cambio de basal HbA <sub>1c</sub>	-2,5* (-2,66,-2,39)	-2,5* " (-2,62,-2,35)	-1,7 (-1,82;1,55)	-2,0(-2,12,-1,85)
Diferencia de medias con placebo (IC 95%) vs 1	-0,84 (-1,3;-0,65)	-0,80(-0,99;-0,61)		
Diferencia de medias con placebo (IC 95%) vs 2	-0,54(-0,73;-0,35)	-0,5(-0,70;-0,35)		
<b>Resultados secundarios de interés</b>				
-Cambio medio de FPG basal:(ayunas) mg/dL	-60* <sup>∞</sup>	-62* "	-31	-47
-% pacientes HbA <sub>1c</sub> <7%	60,3*	59,7*	32,2	41,1
-% pacientes HbA <sub>1c</sub> <6,5%	45,3*	40,6 * "	20,3	29,0
-Cambio de PPG-AUC(post-postprandial)mg min/dL	-21.080*	-21.336*	-16.054*	-15.005*
-Cambio de PPG 120 min (mg/dL)	-138 <sup>a</sup>	-137	-106	-97

\* p< 0,0001vs 1 // ~p= 0,0002 vs 2 // "p<0,0001 vs 2 // " p=0,0001 S+M vs 1

**Referencia: Saxagliptin added to a Thiazolidinedione Improves Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes and Inadequate Control on Thiazolidinedione Alone. CV- 181 013 (12)**

-Multicéntrico, randomizado, aleatorizado a tres brazos y de 24 semanas.  
 -Nº de pacientes: 565  
 -Diseño: Fase 3, doble ciego, controlado con placebo+metformina  
 -Tratamiento: saxagliptina 2,5mg+TZD, saxagliptina 5 mg+TZD vs placebo+TZD.  
 -Criterios de inclusión: Pacientes 18-77 años con DMT2 y mal control de la glucemia, HbA1c 7-10,5% en tratamiento con TZD (pioglitazona 30 o 40 mg o rosiglitazona 4 u 8 mg) durante 12 semanas antes de la selección. IMC≤ 45 Kg/m<sup>2</sup>, Peptido C en ayunas < 0,3 nmol/L  
 -Criterios de exclusión: pacientes en tratamiento previo con tiazolidindionas, cetoacidosis o coma hiperosmolar, historia cardiovascular previa, insuficiencia cardiaca congestiva.

Variable evaluada en el estudio	Saxagliptina 2,5 mg+TZD N= 195	Saxagliptina 5 mg+TZD N= 186	TZD+placebo N=184
<b>Resultado principal</b>			
-%Media Cambio de basal HbA <sub>1c</sub>	-0,66	-0,94	-0,30
Diferencia de medias vs placebo	-0,36* (-0,57;-0,15)	-0,63* (-0,84;-0,42)	
<b>Resultados secundarios de interés</b>			
-Cambio medio de FPG basal:(ayunas) mg/dL	-14,4*	-18,0*	-3,6
-% pacientes HbA <sub>1c</sub> <7%	42,2*	41,8*	25,6
-% pacientes HbA <sub>1c</sub> <6,5%	19,3	20,7	9,4
-Cambio de PPG-AUC(post-postprandial)mg min/dL	-7.927,2*	-9.345,4*	-2.709,09

" p=0.0007; \* p< 0.0001

**Referencia: Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. CV181-040 (13)**

-Multicéntrico, randomizado, aleatorizado a tres brazos y de 24 semanas.  
 -Nº de pacientes: 768 pacientes  
 -Diseño: Fase 3, doble ciego, controlado  
 -Tratamiento: Saxagliptina 2.5 mg+glibenclamida, Saxagliptina 5 mg+glibenclamida, Placebo+glibenclamida  
 -Criterios de inclusión: Pacientes 18-77 años con DMT2 y mal control de la glucemia, HbA1c 7-10,5% en tratamiento con sulfonilurea en dosis inferior a la máxima, IMC≤ 40 Kg/m<sup>2</sup>, Peptido C en ayunas > 1ng/mL (0,3 nmol/L)  
 -Criterios de exclusión: pacientes con cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar, historia cardiovascular previa, insuficiencia cardiaca congestiva.

Variable evaluada en el estudio	Saxagliptina 2,5 mg+glibenclamida n= 248	Saxagliptina 5 mg+glibenclamida N= 253	glibenclamida+placebo N= 267
<b>Resultado principal</b>			
-%Media Cambio de basal HbA <sub>1c</sub>	-0,54*	-0,64*	+0,08
Diferencia de medias vs placebo	-0,62(-0,78;-0,45)	-0,72(-0,88;-0,56)	
<b>Resultados secundarios de interés</b>			
-Cambio medio de FPG basal:(ayunas) mg/dL	-7 (p=0,0218)	-10 (p=0,002)	+1
-% pacientes HbA <sub>1c</sub> <7%	22,4*	22,8*	9,1
-% pacientes HbA <sub>1c</sub> <6,5%	-	10,4 (p=0,0117)	4,5
-Cambio de PPG-AUC(post-postprandial)mg/dL-	-4.296*	-5.000*	+1.196
-Incremento del peso Kg.	+0,7 (p=0,0381)	+0,8 (p=0,0120)	+0,3

\* p< 0,0001

**Referencia: Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial (14)**

-Multicéntrico, randomizado,  
 -Nº de pacientes: 858pacientes  
 -Diseño: Fase 3, doble ciego, controlado de no inferioridad 52 semanas.  
 -Tratamiento: Saxagliptina 5 mg+metformina vs. Glipizida5-20 mg+metformina.  
 -Criterios de inclusión: Pacientes >18 años con DMT2 y mal control de la glucemia, HbA1c 6.5-10,0 % en tratamiento con metformina > 1500 mg durante al menos 8 semanas.  
 -Criterios de exclusión: pacientes con cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar, historia cardiovascular previa, insuficiencia cardiaca congestiva.

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio	Saxagliptina 5 mg+metformina n= 312	gilpizida+metformina n=321	Diferecia de medias
<b>Resultado principal</b> -%Media Cambio de basal HbA <sub>1c</sub>	-0,74	-0,80	0,06 (-0,05-0,16)
<b>Resultados secundarios de interés</b> -Cambio medio de FPG basal:(ayunas) mg/dL -% pacientes HbA <sub>1c</sub> <7% -% pacientes HbA <sub>1c</sub> <6,5% -hipoglucemia -incremento del peso -Eventos adversos (excluyendo hipoglucemia)	-9 42,6% 35,9% 3,0% -1,1 60%	-16 47,8% 34,3% 36,3% 1,1 56,7%	2,2(1,7,10,5) -5,2 (-12,9-2,5) 1,7 (-4,8-8,1) -33,2 (-38,1-28,5%)* -2,2(-2,7-1,7)* 3,6 (-4,1-11,2)

\* p<0,00001

**3- Comparativos frente a otros IDPP-4**

	D1680C00001	D1680C00002
n (% abandonos)	225 (26,22%)	62(7,7%)
T (semanas)	52	18
Diseño	Doble ciego	Doble ciego
%HbA1c basal	7,7	7,7
Análisis	Por protocolo	Por protocolo
Glucemia en ayunas (mg/dL)	162	160
Duración diabetes (años)	5,4	6,3

**Referencia: Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. D1680C00002 (15)**

-Multicéntrico, randomizado, a dos brazos y de 18 semanas.  
 -Nº de pacientes: 801 pacientes  
 -Diseño: Fase 3, doble ciego, controlado de no inferioridad  
 -Tratamiento: Saxagliptina 5 mg+metformina vs Sitagliptina 100 mg+metformina.  
 -Criterios de inclusión: Pacientes >18 años con DMT2 y mal control de la glucemia, HbA1c 6.5 -10.5% en tratamiento con metformina > 1500 mg durante al menos 8 semanas.  
 -Criterios de exclusión: pacientes con cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar, historia cardiovascular previa, insuficiencia cardiaca congestiva.

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio	Saxagliptina 5 mg+metformina n= 334	Sitagliptina+metformina n=343	Diferecia de medias
<b>Resultado principal</b> -%Media Cambio de basal HbA <sub>1c</sub>	-0,52 (-0,60,-0,45)	-0,62 (-0,69,-0,54)	0,09 (-0,01-0,2)
<b>Resultados secundarios de interés</b> -Cambio medio de FPG basal:(ayunas) mg/dL -% pacientes HbA <sub>1c</sub> <7% -% pacientes HbA <sub>1c</sub> <6,5%	-10,8 33 26,3	-16,2 39,1 29,1	5,42((1,37-9,47) -6,1(-13,8-1,6) -2,8(-9,0-3,5)

análisis por protocolo

Saxagliptina en monoterapia frente a placebo, ha conseguido disminuciones del porcentaje de hemoglobina glucosilada (HbA1c) respecto al valor basal, variable principal estudiada de 0,43 a 0,54%. El ensayo demostró que en pacientes naive con mal control glucémico, la administración de saxagliptina vía oral en monoterapia durante 24 semanas mejora significativamente HbA1c, niveles plasmáticos de glucosa en ayunas y pos-prandial frente a placebo. El porcentaje de pacientes con HbA1c<7 % fue mayor para los pacientes tratados con saxagliptina con dosis de 5 y 10 mg (9).

En terapia dual con otros antidiabéticos orales (metformina, tiazolidindiona, sulfonilurea) (10, 11, 12,13) ha alcanzado disminuciones de de HbA1c de 0,54 a 2%. Saxagliptina en dosis única diaria combinación con metformina produjeron reducciones en HbA1c, FPG y PPG-AUC estadística significativas frente a placebo+metformina. Máximo nivel de reducción de HbA1c, FPG, y PPG-AUC fueron observados con la dosis de 5 mg saxagliptina (9). El cambio de HbA1c basal fue de -0,69% en biterapia comparado con 0,13% para placebo. La diferencia de la media ajustada fue estadísticamente significativa (-0,83 (-1,02-(-0,63)) p<0,0001 (10). El efecto sobre el control glucémico de saxagliptina combinado con metformina fue superior a cualquiera de ambos medicamentos en monoterapia, observándose mayores disminuciones de la HbA1c cuando se compara con saxagliptina que con metformina en monoterapia (11). Pacientes con DM2 que no alcanzan el control glucémico en monoterapia con TZD, al adicionar saxagliptina se observan diferencias



estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en los parámetros clave del control glucémico. Principios de mejora del control glucémico con saxagliptina se observaron con la reducción de HbA1c a las 4 semanas, que siguió descendiendo hasta 24 semanas. Las mayores reducciones de los parámetros medidos (HbA1c, FPG, PPG-AUC) se demostraron en el grupo de tratamiento saxagliptina de 5 mg (12). El estudio de saxagliptina+glibenclamida confirmó que la asociación con sulfonilureas reduce significativamente los parámetros medidos para el control glucémico en pacientes con DM2 y las mayores reducciones de HbA1c, FPG, PPG-AUC fueron también en aquellos pacientes tratados con dosis de saxagliptina de 5mg (13). En el estudio de no inferioridad el cambio de niveles basales HbA1c fue de -0,74 para saxagliptina+metformina comparado con -0,8 para glipizida+metformina en un análisis por protocolo. La diferencia media ajustada fue de 0,06% (-0,05-0,16). El margen de no inferioridad de < 0,35% no se ha superado a las 52 semanas (14) y en el estudio de no inferioridad el cambio de niveles basales de HbA1c fue -0,52 para saxagliptina+metformina frente a -0,62 para sitagliptina+metformina en un análisis por protocolo. La diferencia media ajustada fue de 0,09% (-0,01-0,20). El margen de no inferioridad de <0,3% no se ha superado a las 18 semanas (15). Por tanto no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en eficacia en la variable principal estudiada y se concluye que la terapia estudiada no es inferior a las combinaciones de sulfonilurea+metformina y sitagliptina+metformina. A pesar de ello la discontinuación de tratamiento por fallo en el control glucémico a las 24 semanas y 18 semanas (medido con altos niveles de FPG) fueron mayores en el grupo de saxagliptina que sulfonilurea 3,5 vs. 1,2% y que sitagliptina 2,0 vs. 0,8%. Los resultados obtenidos en ambos estudios en una de las variables secundarias FPG mostraron mejoras significativas en el grupo control (14,15).

### **Validez y utilidad práctica de los resultados**

Su efecto en la disminución de porcentaje de HbA1c es superior a placebo. No existe estudio comparativo en monoterapia de saxagliptina frente a otros antidiabéticos orales, aún así cuando se hace una comparación indirecta la disminución en el porcentaje de HbA1c es de menor magnitud que el producido por otros antidiabéticos. Los estudios en monoterapia son de superioridad frente a placebo y los resultados no son expresados por intención de tratar sino por intención de tratar modificada (es decir pacientes que han recibido al menos una dosis de fármaco o de los que se dispone de una medición post randomización). Ningún estudio ha sido lo suficientemente largo como para estudiar variables de relevancia clínica (complicaciones a largo plazo de la diabetes.). La calidad de vida no ha sido medida en ninguno de los estudios presentados, así como tampoco se han incluido medidas de morbi-mortalidad relacionados con la diabetes.

En todos los estudios, la variable principal fue la disminución del porcentaje de HbA1c respecto a los valores basales y las variables secundarias de control glucémico fueron la glucemia en ayunas y postprandial, en pacientes mal controlados en monoterapia (indicación no aprobada), en terapia dual asociada a metformina, sulfonilurea o tiazolidinedionas, aunque sin aportar ventajas adicionales frente a la terapia habitual. Todo lo anterior sugiere que por la eficacia puede ser una alternativa en terapia combinada cuando el resto de antidiabéticos no pueden ser utilizados.

En todos los ensayos clínicos excepto en dos (en estudios de no inferioridad los resultados son dados por protocolo, incluyendo a los pacientes que completan las 18 y 52 semanas de tratamiento) el análisis de los



resultados no se hace estrictamente en pacientes por intención de tratar, sino en todos los pacientes tratados, definido como los pacientes que han tomado al menos una dosis de fármaco incluido en el estudio y al que se les ha hecho al menos una medida post randomización, lo cual excluye a algunos pacientes aleatorizados. No consideramos relevante el control en el peso de los pacientes tratados con saxagliptina por ser una variable multifactorial no especificado en el diseño del estudio. La exclusión de los pacientes con complicaciones asociadas a DM2, es una limitación importante puesto que los resultados de seguridad no pueden ser generalizados en las condiciones habituales de uso (14).

### 3.3 Evaluación de Fuentes Secundarias

**1-Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes** (16) sobre el algoritmo para el inicio y el ajuste de la terapia, los IDPP-4 no se incluyen en ninguno de los dos niveles de fármacos recomendados debido a su inferior efecto sobre la glucemia, sus limitados datos a nivel clínico y su mayor precio, si bien se considera que pueden ser una elección apropiada en pacientes seleccionados.

**2-Guía NICE** (17) en el algoritmo de tratamiento en la última publicación presente de la guía “Nuevos agentes para la glucemia en DM2”.

-Añadir un IDPP-4 (sitagliptina, vildagliptina,), en lugar de una sulfonilurea como terapia de 2ª línea a la metformina de 1ª línea cuando el control de la glucosa en sangre se mantiene o es inadecuado ( $HbA1c \geq 6,5\%$ ), si la persona tiene riesgo de hipoglucemia o la persona no tolera una sulfonilurea o está contraindicada o en 2ª línea a la sulfonilurea de 1ª línea cuando el control de la glucosa en sangre se mantiene o es inadecuado ( $HbA1c \geq 6,5\%$ ) cuando no toleren metformina o su uso esté contraindicado.

-Añadir como terapia de 3ª línea a la metformina de 1ª línea y una sulfonilurea de 2ª línea cuando el control de la glucosa en sangre se mantiene o es inadecuado ( $HbA1c \geq 7,5\%$ ) y la insulina no es aceptable o inadecuada.

-Mantener el tratamiento con IDPP-4 (sitagliptina, vildagliptina) si la persona ha tenido una respuesta metabólica beneficiosa (una reducción de al menos 0,5 puntos porcentuales de la HbA1c en 6 meses).

Puede haber algunas personas en las que puede estar indicado un IDPP-4 (sitagliptina, vildagliptina) o tiazolidinedionas (pioglitazona, rosiglitazona) y, en este caso, la elección del tratamiento debe basarse en la preferencia del paciente. El paciente podrá optar por los IDPP-4 en algunos casos como: el aumento de peso que causar las tiazolidindionas, (pioglitazona, rosiglitazona), cuando están contraindicadas, cuando la persona ha tenido anteriormente una respuesta deficiente, o no tolera alguna de ellas.

**3-Guía de Práctica Clínica en el SNS** (18) no se incluyen las incretinas entre las opciones ni en terapia dual ni en terapia triple con fármacos orales. Se concluye que se requieren ensayos adicionales con variables de morbi-mortalidad y seguridad a largo plazo para establecer el papel de la terapia con incretinas en la DM2.

#### 4-Centros autonómicos de evaluación de medicamentos. Servicio Canario de Salud (3)

Los IDPP-4 en asociación con metformina, no aportan ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada, y se recomienda seguir las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica.

### 4. SEGURIDAD.

#### 4.1 Reacciones adversas

##### EFFECTOS ADVERSOS MÁS SIGNIFICATIVOS (POR SU FRECUENCIA Y GRAVEDAD)

	Frecuencia de reacciones adversas por régimen de tratamiento Saxagliptina 5 mg						
	Saxagliptina	Saxagliptina+metformina		Saxagliptina +sulfonilurea	Saxagliptina +tiazolidindiona	Saxagliptina+metformina. Sitagliptina+metformina	Saxagliptina+metformina vs. glipizida+metformina
Hipoglucemia	0	0,5%	0	0,8 %	0 %		3 vs.36,3%
Infección respiratoria	8,5 %	4,7 %		6,3 %	9,1 %	2,2 vs. 1,0	
Infección tracto urinario	8,5 %	5,2 %		10,7 %	6,5 %	5,7 vs. 5,3	
Efectos gastrointestinales	0,9 %	5,8 %	6,9 %			1 vs. 3,3 %	
Dolor de cabeza	9,4 %	5,8%	7,5 %	5,6 %	5,4 %	2,7 vs. 2,3	
Hipertensión		2,1 %	4,7 %	6,3 %	4,3%		

Los efectos adversos más comunes en pacientes tratados con Saxagliptina 5 mg incluyen infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario, dolor de cabeza, trastornos gastrointestinales principalmente vómitos. La mayoría de efectos adversos son de intensidad leve o moderada. Tras 24 semanas de tratamiento saxagliptina fue bien tolerada aunque el número de efectos adversos en pacientes tratados con saxagliptina fue mayor, no fue estadísticamente superior que en el grupo control y esto posiblemente se asocie a la limitación del estudio en el que el tiempo de exposición al medicamento fue diferente al tiempo de exposición en el grupo control. Además de las reacciones adversas descritas, algunas notificadas sin relación causal con el medicamento y que fueron frecuentes en pacientes tratados con Saxagliptina incluyen hipersensibilidad (0,6 vs. 0%) y erupción cutánea (1,4 vs. 1,0%) frente a placebo. Las reacciones frecuentes relacionadas con el medicamento y notificadas en pacientes tratados fueron: mareo y fatiga en monoterapia, dispepsia y mialgia, combinado con metformina (5). La saxagliptina no presentó ningún riesgo de hipoglucemia significativo y en el estudio de no inferioridad se demuestra que saxagliptina produce menos hipoglucemia y un descenso en el peso de los pacientes que puede ser favorable en cierto tipo de pacientes, aunque los efectos adversos totales (excluyendo la hipoglucemia) fueron similares en ambos grupos comparados (14). La administración de saxagliptina no ha dado lugar a alteraciones ni clínica ni estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros clínicos de laboratorio. Saxagliptina es bien tolerada y segura con los datos de los que disponemos aunque la experiencia en el tiempo es limitada y son necesarios estudios de seguridad a largo plazo.

#### REVISION SISTEMÁTICA:

Incluyó 8 estudios randomizados fase 2/3 doble ciego de saxagliptina. El primer endpoint fue eventos cardiovasculares, infarto de miocardio o muerte.

A Systematic Assessment of Cardiovascular Outcomes in the Saxagliptin Drug Development Program for Type 2 Diabetes (19)			
Resultados de seguridad			
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Saxagliptina N=3.356**	Placebo N=1.251**	RR (IC 95%)
Resultado principal de seguridad			
ECV	1,1% (38)	1,8% (23)	0,59 (0,35-1,00)
ECV graves	0,7% (23)	1,4% (18)	0,44 (0,24-0,82)

Esta revisión sistemática, de los estudios previamente citados que fueron diseñados para evaluar la eficacia en el control glucémico, tiene muchas limitaciones pero de ella se puede obtener la idea de que no existe mayor riesgo de eventos cardiovasculares con saxagliptina en monoterapia o en combinación con otros agentes antidiabéticos. La hipótesis de que saxagliptina protege a los pacientes de eventos cardiovasculares debe ser corroborada en un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado diseñado para medir estos resultados clínicos que evalúan saxagliptina en comparación con el estándar de cuidado en pacientes con diabetes tipo 2 en mayor riesgo de eventos cardiovasculares que será publicado en 2015.

#### **4.2 Contraindicaciones y precauciones (5)**

##### ***Contraindicaciones***

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes.

##### ***Advertencias y precauciones de empleo***

No debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

No se ha estudiado adecuadamente el uso de saxagliptina en combinación con insulina.

El efecto hipoglucemiante de sulfonilurea requiere dar una dosis más baja de sulfonilurea cuando se combina con saxagliptina.

Como la experiencia es limitada, los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave no deben ser tratados con saxagliptina.

Debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y no se recomienda el uso en insuficiencia hepática grave.

Se han recogido notificaciones post autorización de erupción cutánea. Se recomienda una monitorización de las alteraciones cutáneas, tales como formación de ampollas, ulceración o erupción.

#### **4.3 Interacciones (5)**

Saxagliptina no altera significativamente la farmacocinética de metformina, glibenclamida, pioglitazona, digoxina, simvastatina, diltiazem o ketoconazol. La farmacocinética de saxagliptina y la de su metabolito activo no fueron alteradas de forma significativa por metformina, glibenclamida, pioglitazona, digoxina, simvastatina, omeprazol, antiácidos o famotidina.

Cuando se administra concomitantemente con un inhibidor de CYP3A4/5: diltiazem o ketoconazol aumenta la C<sub>máx</sub> (~60%) y AUC (~2) de saxagliptina y disminuyen los valores de su metabolito activo.

Cuando se administra concomitantemente con un inductor de CYP3A4/5: rifampicina disminuyó C<sub>máx</sub> (~53%) y el AUC (~76%) de saxagliptina sin afectar a su metabolito activo.

La administración concomitante con otros inductores de CYP3A4/5 como carbamazepina, dexametasona, fenobarbital y fenitoína no ha sido estudiada, pero puede producir una reducción de las concentraciones de saxagliptina y aumento de su metabolito activo.

No se conocen los efectos del tabaquismo, dieta, hierbas medicinales o alcohol sobre la farmacocinética de saxagliptina.

#### 4.4 Uso en poblaciones especiales

Los datos de seguridad disponibles en pacientes de edad  $\geq 75$  años son limitados y debe actuarse con precaución, así como en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, insuficiencia hepática grave donde la experiencia es limitada, por lo que no se recomienda su uso. Tampoco se recomienda utilizarla en niños menores de 18 años debido a la falta de datos sobre su seguridad y eficacia.

Embarazo: no hay datos adecuados sobre el uso de saxagliptina en mujeres embarazadas. Los ensayos en animales han demostrado toxicidad reproductiva a dosis altas. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Ante la falta de datos en humanos, no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia: se desconoce si saxagliptina se excreta en la leche materna humana. Los ensayos en animales han demostrado la excreción de saxagliptina en la leche materna. No debe utilizarse durante la lactancia, debe decidirse interrumpir tratamiento o la lactancia.

Fertilidad: se desconoce el efecto de saxagliptina en la fertilidad humana. Dosis altas de saxagliptina en ratas produjeron signos claros de toxicidad.

## 5. AREA ECONÓMICA

### COSTE TRATAMIENTO/DDD Y COSTE DEL TRATAMIENTO ANUAL

Coste de tratamiento /día y coste de tratamiento /año.	
	Saxagliptina 5 mg/día
Coste (€) / día (PVP+IVA)*	1,998€
Coste (€) tratamiento/año	729,27€
* Datos obtenidos del nomenclator oficial del Ministerio de marzo 2011	

Ante la falta de estudios fármaco económicos directos en nuestro país que comparen saxagliptina con el resto de IDPP-4 comercializadas y terapia habitual de otros antidiabéticos orales, el coste diario y anual según Dosis Diaria Definida de los antidiabéticos orales en el tratamiento de DM2 tomando como precio el precio de envase (PVP+IVA).

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas (€)						
	Metformina	Glipizida	Pioglitazona	Sitagliptina	Vildagliptina	Saxagliptina
DDD	2000 mg	10 mg	30 mg	100 mg	100 mg	5 mg
Coste /día*	0,107/0,207	0,069/0,202	1,991/2,606	1,998	1,998/2,497	1,998
Coste/año tratamiento*	39,16/75,68	25,18/73,97	726,71/951,19	729,27	729,27/911,40	729,27
Coste incremental	-653,71/-690,21	-704,08/-655,54	-2,55/221,92	-	0/182,13	-

\*Según presentación

Coste comparativo con la terapia combinada habitual		
	Metformina+Glipizida	Metformina+Saxagliptina
DDD	2000 mg+10 mg	2000 mg+5 mg
Coste /día	0,107+0,069 = 0,176€	0,107+1,998 = 2,105€
Coste/año tratamiento	64,24€	768,32€
Coste incremental		704,08

El coste del tratamiento con saxagliptina resulta muy superior al de metformina y glipizida e igual a pioglitazona, vildagliptina y sitagliptina. La terapia combinada de saxagliptina es aproximadamente doce veces superior a la terapia combinada habitual de metformina con sulfonilurea.

## 6. CONCLUSIONES

- \* La saxagliptina es el tercer IDPP-4 disponible en el mercado. La inhibición del enzima aumenta los niveles de hormonas incretinas, que estimulan la liberación de insulina y disminuyen la liberación de glucagón. Su uso ha sido autorizado para el tratamiento combinado con metformina, sulfonilureas o glitazonas, cuando la monoterapia resulta insuficiente.
- \* Eficacia: produce una disminución significativa de los niveles plasmáticos en todos los parámetros del control glucémico (HbA1c, FPG, PPG) en monoterapia cuando se compara con placebo y en terapia combinada con otros antidiabéticos orales cuando se compara con ellos en monoterapia, no obstante, produce menores descensos de HbA1c que metformina y las sulfonilureas. Saxagliptina combinada no fue inferior a glipizida y sitagliptina asociados a metformina en el control glucémico de la variable principal estudiada HbA1c en pacientes con DM2 (14). No hay ningún estudio lo suficientemente largo para estudiar variables de relevancia clínica (complicaciones micro y macrovasculares o la preservación del páncreas en el control de la glucemia de pacientes con DM2).
- \* Seguridad: Con los datos disponibles se concluye que es bien tolerado y seguro, aunque es necesario conocer más datos sobre su perfil de seguridad especialmente a largo plazo. Las reacciones adversas relacionadas con saxagliptina son leves o moderadas y en la mayoría de estudios no aumenta la incidencia de hipoglucemia frente a placebo ni en los comparativos con otros tratamientos activos.
- \* Adecuación: Se administra una vez al día, independientemente de las comidas.
- \* Coste: El coste de tratamiento con saxagliptina es muy superior al de metformina, glipizida, igual a pioglitazona y sitagliptina e inferior a vildagliptina. Cuando saxagliptina se combina con metformina el coste es aproximadamente doce veces superior al de la terapia combinada habitual de metformina y sulfonilurea.
- \* En definitiva, es un fármaco con modesta eficacia y ligeras ventajas (control de peso e hipoglucemia) no relevantes frente a la terapia habitual (menos aún a largo plazo), del que se desconoce su perfil de seguridad a largo plazo y con un coste superior a la terapia habitual. Con los estudios disponibles, no ofrece ventaja alguna respecto al resto de fármacos con el mismo mecanismo de acción. Los IDPP-4 en asociación con metformina, no aportan ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada y su coste es muy superior, por ello se recomienda seguir utilizando como alternativa de tratamiento la asociación de metformina, sulfonilureas y/o insulina. En el supuesto de que no puedan ser utilizadas, podría ser considerada la terapia combinada con IDPP-4 en pacientes concretos en casos muy específicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pathak R, Bridgeman MB. Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors in the management of diabetes. P T. 2010; 35(9): 509-13
2. Nuevos antidiabéticos del efecto Incretina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Ficha de novedad terapéutica Rioja Salud 2008; 3(1). ([http://www.riojasalud.es/ficheros/evaluacion\\_nuevos\\_medicamentos/FNT07-gliptinas.pdf](http://www.riojasalud.es/ficheros/evaluacion_nuevos_medicamentos/FNT07-gliptinas.pdf)).
3. Los IDPP4 (sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina) y sus asociaciones con metformina. ¿El meteórico ascenso en la prescripción (in justificado)?, Servicio Uso Racional de Medicamento. Servicio Canario de la Salud, Dirección General de Farmacia. Octubre 2010. (<http://www2.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/e3488df8-dab6-11df-9409-4f0bcf4e377e/Gliptinas.pdf>).
4. Saxagliptin: New Drug Evaluation, Regional Drug and Therapeutics Centre, NHS January 2010; 102. ([http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE\\_102\\_saxagliptin.pdf](http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE_102_saxagliptin.pdf))
5. Ficha técnica de Onglyza® Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (<https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=abrirFichaEMA&especialidad=ONGLYZA+2,5MG+28+COMPRIMIDO> S&codigo=09545012) (Consultada 1 febrero 2011)
6. Informe FDA Onglyza® Saxagliptina. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM149585.pdf>. (Consultada 1 febrero 2011)
7. EMEA Scientific discusión Saxagliptina. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001039/WC500044319.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001039/WC500044319.pdf). (Consultada 1 febrero 2011)
8. Sitagliptina, Diabetes Mellitus tipo 2. Comisión de Evaluación de Medicamentos. Govern de les Illes Balears. Servei de Salut. Septiembre 2008. [http://www.elcomprimido.com/EVALUACION/pdf/sitagliptina\\_largo.pdf](http://www.elcomprimido.com/EVALUACION/pdf/sitagliptina_largo.pdf) (Consultada 1 febrero 2011)
9. Rosenstock J et al. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naive patients with type 2. 2009 Curr Med Res Opin. 2009; 25(10): 2401-11
10. The Efficacy and Safety of Saxagliptin When Added to Metformin Therapy in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes With Metformin Alone. Diabetes Care. 2009 Sep;32(9):1649-55
11. Jadzinsky M et al. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: A randomized controlled trial. Diabetes, Obes Metab, 2009; 11(6): 611-22
12. Hollander P, Li J, Allen E, Chen R; CV181-013 Investigators. Saxagliptin Added to a Thiazolidinedione Improves Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes and Inadequate Control on Thiazolidinedione Alone J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(12):4810-9
13. Chacra AR et al. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. J Clin Pract, 2009; 63(9): 1395-406
14. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. Int J Clin Pract. 2010; 64(12): 1619-31
15. Scheen AJ et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev. 2010; 26(7): 540-9
16. Nathan DM et al. Medical management of hyperglycemia in type2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes. Diabetes Care. 2009; 32(1): 193-203
17. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. NICE clinical guideline 87. March 2010. (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG87NICEGuideline.pdf>)
18. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA Nº 2006/08. ([http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_429\\_Diabetes\\_2\\_Osteba\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_429_Diabetes_2_Osteba_compl.pdf)).
19. Frederich R et al. A Systematic Assessment of Cardiovascular Outcomes in the Saxagliptin Drug Development Program for Type 2 Diabetes. Postgrad Med. 2010; 122(3): 16-27
20. Management of diabetes: A national clinical guideline, March 2010; Scottish Intercollegiate Guidelines Network; NHS Quality Improvement Scotland. ([www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf](http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf))
21. Aschner PJ. The role for saxagliptin within the management of type 2 diabetes mellitus: an update from the 2010 European Association for the Study of Diabetes (EASD) 46th annual meeting and the American Diabetes Association (ADA) 70th scientific session. Diabetol Metab Syndr. 2010 15; 2:69
22. Common Drug Review©. Cedac final recommendation SAXAGLIPTIN. June 17, 2010. Cedac Meeting- March 24, 2010. Canadian Agency for drug and technologies in Health. ([http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Onglyza\\_June-18-2010.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Onglyza_June-18-2010.pdf))

La Hoja de Evaluación Terapéutica es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de la Región de Murcia, cuyo objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos. Cualquier interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a los Servicios de Farmacia de su Gerencia de Área o al servicio de Gestión Farmacéutica del SMS.

La evaluación y clasificación del medicamento estudiado se ha realizado con la información disponible hasta el momento de la edición de este documento.

**Comité editorial:** Amelia de la Rubia Nieto, Francisco Manuel Sánchez Rodríguez, Eduardo Salas Martín, Isabel Susana Robles García, Montserrat Llopis Fernández, Josep Pastor Cano, Juan Miguel Bernal Montañés, Juan Carlos Ruiz Ramírez, Francisco Valiente Borrego, Rafael Herrero Delicado, Ana Aranda García.

Si desea recibir la Hoja de evaluación de Medicamentos en formato electrónico comuníquelo a la dirección de email [gesfarma-sms@carm.es](mailto:gesfarma-sms@carm.es), indicando su dirección electrónica, profesión y ámbito de trabajo. Puede descargarlo también en <http://www.murciasalud.es>

Versión extendida de la Hoja de Evaluación de Medicamentos editada por el Servicio Murciano de Salud.

ISSN: 1887-228X

Déposito Legal: D.L. 1818-2006

Diseño y Maquetación: Comité editorial y Publicidad Líquida.