

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ARAGÓN

INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	SAXAGLIPTINA / METFORMINA
Nombre comercial y presentaciones	▲ KOMBOGLYZE® 2,5mg/1000mg comprimidos recubiertos con película (Bristol Myers Squibb/Astrazeneca EEIG) (61,19 €) ▲ KOMBOGLYZE® 2,5mg/850mg comprimidos recubiertos con película (Bristol Myers Squibb/Astrazeneca EEIG) (61,19 €)
Grupo terapéutico	A10BD: Hipoglucemiantes orales en asociación
Condiciones de dispensación	Con receta médica
Procedimiento de autorización	Procedimiento centralizado
Fecha de comercialización	Junio 2012
Fecha de evaluación	Marzo 2013

INDICACIONES¹

Indicado junto con la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes adultos de 18 años o mayores con diabetes mellitus tipo 2 (DM2):

- En pacientes no controlados adecuadamente con la dosis máxima tolerada de metformina sola o que estén recibiendo ya tratamiento con la combinación de saxagliptina y metformina en comprimidos distintos.
- En combinación con insulina (como terapia triple) cuando la insulina y metformina solas no proporcionan un control glucémico adecuado.

En el informe mensual de la AEMPS de enero de 2013 aparece publicado un dictamen positivo para una nueva indicación, todavía no incluida en ficha técnica, en combinación con sulfonilurea (como terapia triple) en pacientes no controlados adecuadamente con la dosis máxima tolerada de metformina y sulfonilurea².

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Esta asociación combina dos medicamentos antidiabéticos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2. Saxagliptina actúa como inhibidor de la 4-dipeptidil peptidasa (DPP-4) provocando un aumento de los niveles de hormonas incretinas, entre ellas el péptido similar al glucagón (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), lo cual estimula la secreción de insulina y reduce la de glucagón, de forma glucosa dependiente. Metformina es una biguanida, que disminuye la producción de glucosa hepática y aumenta la sensibilidad a insulina en tejidos periféricos.

FARMACOCINÉTICA¹

Estudios de bioequivalencia realizados en sujetos sanos han demostrado que el tratamiento con comprimidos combinados es bioequivalente a la administración simultánea de las dosis correspondientes de saxagliptina y metformina en comprimidos distintos^{1,3}.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis es de 1 comprimido dos veces al día con las comidas.

Los pacientes no controlados adecuadamente con metformina sola que empiecen a tomar esta asociación deberán seguir recibiendo la misma dosis de metformina que ya estén tomando.

Los pacientes que ya estén controlados adecuadamente con saxagliptina y metformina administradas en comprimidos distintos y que cambien a la asociación, deberán tomar el comprimido con las mismas dosis de componentes que ya estén tomando.

Los pacientes no controlados adecuadamente con tratamiento combinado de insulina y metformina, o los pacientes controlados con la combinación triple con insulina y metformina más saxagliptina en comprimidos distintos, deberán tomar la asociación con una dosis de metformina similar a la que ya estén tomando, y puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

EFICACIA CLÍNICA

No se dispone de ningún ensayo clínico realizado con la asociación a dosis fijas de saxagliptina/metformina (SAXA/MET).

El informe de autorización³ presenta los resultados de seis ensayos clínicos en los que se administraron saxagliptina y metformina por separado (SAXA+MET), aunque las dosis administradas en cinco de ellos (2,5, 5 o 10 mg de SAXA una vez al día) no se corresponden con la posología de la asociación SAXA/MET (2,5 mg de SAXA dos veces al día). Algunos de estos ensayos clínicos³⁻⁵ ya se habían presentado para la autorización de saxagliptina y están analizados en su informe de evaluación elaborado en 2011⁶.

El informe incluye, además, el estudio pivotal de la autorización de la asociación, que evalúa la eficacia en combinación con metformina de saxagliptina 2,5 mg dos veces al día frente a placebo (estudio CV181080, no publicado), y dos estudios comparativos de la asociación SAXA+MET frente a otros antidiabéticos (sitagliptina+metformina⁷ y glipizida+metformina⁸).

Asimismo, se dispone de dos estudios de farmacocinética sobre la bioequivalencia de la asociación a dosis fijas y la de sus componentes por separado (estudio CV181121)³, y otro sobre la bioequivalencia de la administración diaria de dos dosis de saxagliptina de 2,5 mg y la administración única diaria de 5 mg (estudio CV181152)³.

El estudio pivotal (estudio CV181080, no publicado), es un ensayo clínico, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración. Se incluyen 160 pacientes con DM2 con control glucémico inadecuado (definido como niveles de Hb1Ac entre 7% y 10%) con metformina sola (≥ 1.500 mg/día). El ensayo comparó el efecto de la adición de saxagliptina 2,5 mg dos veces al día frente a la de placebo. En el grupo SAXA+MET se observó una reducción significativa de la HbA1c de 7,92% a 7,36% (diferencia de -0,56%; IC 95%: de -0,74% a -0,38%), y en el grupo placebo+MET de 7,97% a 7,75% (diferencia de -0,22%; IC95%: de -0,39% a -0,06%). La diferencia entre los grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa (-0,34%; IC 95%: de -0,58% a -0,10%; p=0,0063), aunque pequeña y sin alcanzar el valor delta de 0,6% predefinido³.

El estudio que compara la asociación SAXA+MET frente a la asociación sitagliptina+metformina (SITA+MET) es un ensayo clínico de no inferioridad, multicéntrico, doble ciego, de 18 semanas de duración, en el que se compara la eficacia y seguridad de la adición de saxagliptina 5 mg/día (n=403) o sitagliptina

100 mg/día (n=398) en pacientes con DM2 no controlados adecuadamente (Hb1Ac entre 6,5% y 10%) con metformina en monoterapia (dosis estables de 1.500-3.000 mg/día)⁷. La asociación SAXA+MET resultó no inferior a la de SITA+MET en la reducción de los niveles de HbA1c. Se observó una disminución a partir del valor basal de HbA1c de -0,52% en los tratados con SAXA+MET, y de -0,62% en el grupo con SITA+MET. La diferencia entre grupos fue 0,09% (IC 95%: de -0,01% a 0,20%), cumpliéndose el criterio de no inferioridad (<0,3%).

El otro estudio comparativo es un ensayo clínico de 52 semanas en 858 pacientes con DM2 no controlados (Hb1Ac entre 6,5% y 10%) con dosis estables de metformina en el que se demostró la no inferioridad de SAXA+MET frente a glipizida+metformina, descrito en el *pharmakon* 3/2011⁶. Se observó una disminución a partir del valor basal de HbA1c de -0,74% en el grupo SAXA+MET, y de -0,90% en el grupo glipizida+metformina. La diferencia entre grupos en el cambio en HbA1c con respecto al valor basal fue de 0,06% (IC95%: de -0,05% a 0,16%), alcanzándose el criterio de no inferioridad preestablecido ($\leq 0,35\%$) medido mediante análisis por protocolo⁸.

Se ha publicado con posterioridad un nuevo ensayo que contempla el tratamiento triple de saxagliptina, insulina y metformina⁹, analizado en un informe adicional de la EMA¹⁰, y que se ha considerado pivotal para la autorización de la indicación de la asociación de SAXA/MET con insulina.

Se trata de un ensayo aleatorizado, doble ciego, de 24 semanas de duración, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de saxagliptina en combinación con insulina sola o con insulina más metformina frente a placebo. Se incluyeron 455 pacientes con un control glucémico inadecuado (HbA1c $\geq 7,5\%$ y $\leq 11\%$) estratificados según el uso de metformina (un máximo del 75% de los pacientes podían utilizar metformina en combinación con insulina como terapia basal)⁹.

De forma global, los pacientes tratados con saxagliptina 5 mg/día añadida a insulina (con o sin metformina) experimentaron una disminución significativa en los valores de HbA1c respecto al valor basal de -0,73% y los pacientes tratados con placebo de -0,32%, siendo la diferencia entre ambos grupos de -0,41% (IC95%: de -0,59% a -0,24%). Analizando esta diferencia entre grupos en el cambio en HbA1c con respecto al valor basal, según el uso o no de metformina, se observó una reducción de HbA1c similar en ambos subgrupos (-0,41%, IC95%: de -0,62% a -0,20% con metformina; y -0,41%, IC95%: de -0,72% a -0,10% sin metformina)⁹, modesta pero estadísticamente significativa. Este estudio tuvo una fase de extensión de 28 semanas, en la que se confirmaron los resultados iniciales¹⁰.

Los pacientes ancianos y los que tienen comorbilidades fueron excluidos de los ensayos clínicos, por lo que no se pueden extraer conclusiones de la eficacia y seguridad del uso de SAXA/MET en estos pacientes³.

SEGURIDAD

► Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$) observadas en los ensayos clínicos disponibles realizados con saxagliptina, en los estudios postautorización y en las notificaciones espontáneas fueron: Infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario, gastroenteritis, sinusitis, nasofaringitis, cefalea, náuseas, vómitos y erupción cutánea^{1,3}. Como reacciones adversas adicionales, poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), que han sido notificadas durante la experiencia post-comercialización se pueden añadir: pancreatitis, reacciones de hipersensibilidad, dermatitis, prurito y urticaria^{1,3}. Como reacciones raras ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$) se han identificado reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico y angioedema^{1,3}.

En el caso de metformina, los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito, y el sabor metálico son reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 10\%$). La acidosis láctica, aunque muy rara ($< 0,01\%$), es una reacción adversa grave asociada al uso de metformina¹.

La incidencia de hipoglucemias en el ensayo pivotal fue superior en el grupo de SAXA+MET respecto al placebo (5,4% vs 1,2%). En el ensayo comparativo frente a SITA+MET, la tasa de hipoglucemias fue similar en ambos grupos de tratamiento (3,2% vs 2,8%)⁷, y en comparación con glipizida+MET, SAXA+MET se asoció a una menor proporción de episodios de hipoglucemia (3% vs 36,3%). Por otro lado, SAXA+MET se asoció a una ligera reducción en el peso corporal mientras que glipizida+MET produjo un ligero aumento (-1,1 kg vs +1,1Kg)⁸. Los abandonos por efectos adversos son similares entre los grupos en todos los ensayos clínicos.

Los datos post-comercialización recogen la asociación entre el uso de saxagliptina y el riesgo de pancreatitis aguda y reacciones graves de hipersensibilidad, hecho que ha motivado el envío de una comunicación por parte del laboratorio titular a los profesionales sanitarios. La ficha técnica ha sido actualizada con la información sobre estos eventos. Además, la pancreatitis ha sido reconocida como un efecto adverso de los miméticos de la incretina (análogos de GLP1: exenatida, liraglutida, e inhibidores de la DDP-4 o gliptinas)¹¹⁻¹³.

Se ha establecido un plan de gestión de riesgos con el fin de detectar riesgos importantes del fármaco como acidosis láctica, pancreatitis, hepatitis, infecciones, reacciones adversas gastrointestinales, lesiones cutáneas (ulceras, erosión y necrosis), linfopenia, trombocitopenia, hipoglucemia y fracturas óseas; así como el estudio en pacientes con alto riesgo cardiovascular, en pacientes >75 años, embarazo y lactancia, pacientes pediátricos y pacientes inmunocomprometidos³.

La seguridad a largo plazo de saxagliptina es desconocida. Además de las incretinas, otras hormonas gastrointestinales, neuropéptidos, citocinas y quimiocinas son sustratos de la DPP-4. Este enzima tiene un papel importante en el sistema inmunitario. Se desconoce si la inhibición de esta actividad podría tener efectos adversos a largo plazo.

► **Contraindicaciones¹**

- Hipersensibilidad a saxagliptina y/o metformina o a alguno de los excipientes, o una historia de reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo reacción anafiláctica, shock anafiláctico y angioedema, a cualquier inhibidor de DPP-4.
- Cetoacidosis diabética, precoma diabético.
- Insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min).
- Cuadros agudos que puedan alterar la función renal, como deshidratación, infección grave y shock.
- Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, como insuficiencia cardiaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática.
- Intoxicación etílica aguda, alcoholismo.
- Lactancia

► **Precauciones¹**

- No debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.
- Pancreatitis. En la experiencia postcomercialización con saxagliptina, se han recogido notificaciones de pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda como el dolor abdominal grave y persistente. Si hay sospecha de pancreatitis debe interrumpirse el tratamiento.
- Acidosis láctica. Es una complicación metabólica muy rara pero grave que se puede producir por acumulación de metformina principalmente en pacientes con fallo renal significativo.

- Alteraciones cutáneas. En la experiencia postcomercialización se han notificado casos de erupción con los inhibidores de DPP-4, también para saxagliptina. Se recomienda una monitorización de las alteraciones cutáneas, tales como formación de ampollas, ulceración o erupción.
- Reacciones de hipersensibilidad. En la experiencia postcomercialización con saxagliptina, se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo reacción anafiláctica, shock anafiláctico y angioedema. Si hay sospecha debe interrumpirse el tratamiento.
- Pacientes inmunodeprimidos. No se ha establecido el perfil de seguridad y eficacia de saxagliptina en estos pacientes.
- Administración de medios de contraste yodados. Su administración puede causar fallo renal asociado a acidosis láctica en pacientes tratados con metformina. Debe interrumpirse el fármaco antes o en el momento de realizar la prueba y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente después de haber evaluado de nuevo la función renal

► Utilización en grupos especiales¹

Embarazo/Lactancia: No utilizar

Población pediátrica (<18 años): No se recomienda su uso.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años): Utilizar con precaución. Se recomienda monitorizar periódicamente la función renal.

Insuficiencia renal: No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Contraindicado en insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina <60 ml/min).

Insuficiencia hepática: Contraindicado

► Interacciones¹

La administración conjunta de varias dosis de saxagliptina (2,5 mg dos veces al día) y metformina (1.000 mg dos veces al día) no alteró significativamente la farmacocinética de ambos fármacos.

No hay estudios de interacción con la asociación SAXA/MET. La información disponible sobre interacciones de cada uno de los principios activos es la siguiente:

Saxagliptina. Los datos clínicos sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas con medicamentos administrados de manera concomitante es bajo.

Debe evaluarse con atención el control glucémico cuando se empleen de forma concomitante saxagliptina y alguno de los inhibidores del CYP3A4 (diltiazem, ketoconazol), o inductores del CYP3A4 tales como rifampicina, carbamacepina, dexametasona, fenobarbital y fenitoína.

Metformina. Debe evitarse el consumo de alcohol y de medicamentos que contengan alcohol por el mayor riesgo de acidosis láctica en la intoxicación etílica aguda.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: Saxagliptina y metformina administrados por separado, gliptinas más metformina, sulfonilureas más metformina, como combinación más recomendada, o pioglitazona más metformina.

Eficacia: SIMILAR o NO INFERIOR

- En terapia doble, SAXA+MET ha mostrado una reducción modesta de la HbA1c (-0,34%) respecto a placebo+MET y una eficacia no inferior a SITA+MET y glipizida+metformina.
- En terapia triple, SAXA+MET asociada a insulina ha mostrado una reducción modesta de la HbA1c (-0,41%), similar a la observada con SAXA asociada a insulina.

Seguridad: SIMILAR a SITA+MET. Menor incidencia de hipoglucemias que glipizida+metformina

El perfil de seguridad es similar a la asociación SITA+MET. En la comparación directa con glipizida+metformina, la incidencia de hipoglucemia con SAXA+MET fue inferior (36,3% frente a 3%).

Recientemente se han dado a conocer nuevos datos de seguridad relacionados con el uso de saxagliptina y el riesgo asociado de reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y reacciones anafilácticas, y de pancreatitis aguda. Además, es necesario establecer su seguridad a largo plazo, en relación con los efectos derivados de la inhibición de la enzima DPP-4 relacionados con el sistema inmunitario (infecciones, lesiones cutáneas, etc).

Pauta: SIMILAR a SITA/MET. SUPERIOR a la administración de fármacos por separado.

La asociación SAXA/MET presenta la ventaja potencial de administrar menos comprimidos en cada toma.

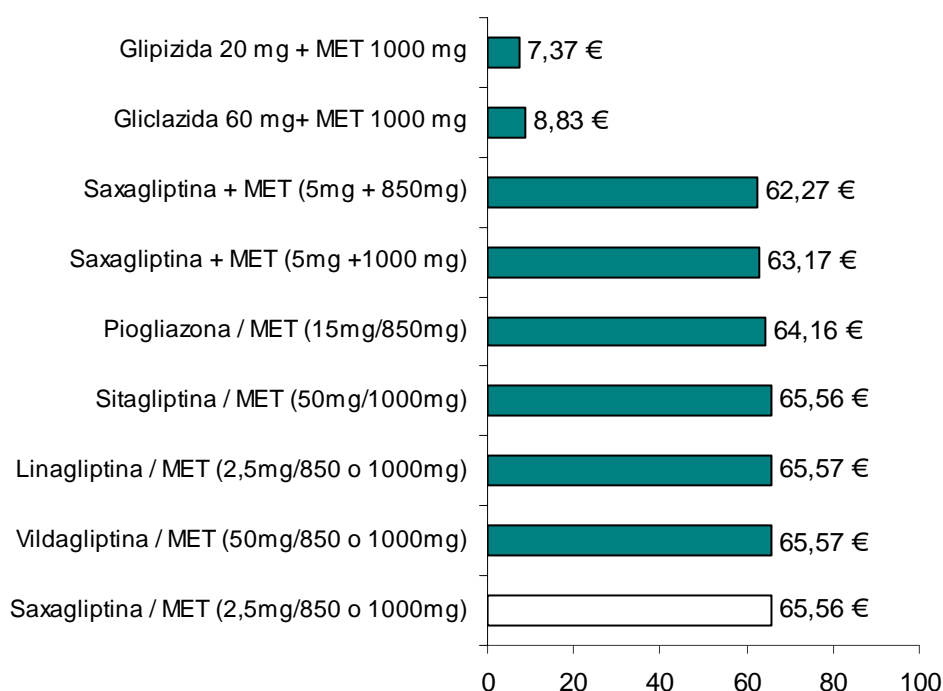
Coste: SUPERIOR.

La asociación SAXA/MET presenta un coste 8 veces superior al de la combinación SU+MET que es el tratamiento más recomendado. Su coste es similar al de otras asociaciones de inhibidores DPP-4, y resulta algo más cara que la administración de sus componentes por separado, y que la asociación pioglitazona/metformina.

Principio activo	Presentación	PVP (€)	Posología	Coste mes (€)
Saxagliptina/Metformina	Komboglyze[®] 2,5/850 56 comprimidos Komboglyze[®] 2,5/1000 56 comprimidos	61,19	1 comp/12 h	65,56
Saxagliptina	Onglyza [®] 2,5 mg 28 comprimidos Onglyza [®] 5 mg 28 comprimidos	55,95 55,95	2,5 mg/24 h 5 mg/24 h	59,95
Metformina	Metformina 850 mg EFG 50 comprimidos Metformina 1000 mg EFG 50 comprimidos	2,69 1,94	850 - 1000mg/12 h	2,33-3,23
Sitagliptina/Metformina	Janumet [®] , Effecib [®] , Ristfor [®] , Velmetia [®] , 50/1000 56 comp	61,19	1 comp/12 h	65,56
Vildagliptina/Metformina	Eucreas [®] , Zomarist [®] 50/850mg 60 comp recubiertos Eucreas [®] , Zomarist [®] 50/1000mg 60 comp recubiertos	65,57 65,57	1 comp/12 h	65,57
Linagliptina/Metformina	Jentaduet [®] 2,5/850 60 comprimidos Jentaduet [®] 2,5/1000 60 comprimidos	65,57 65,57	1 comp/12 h	65,57
Glipizida	Minodiab 5 mg 30 comp Minodiab 5 mg 100 comp	3,04 3,45	5-30 mg/24h	1,04-6,23
Gliclazida	Gliclazida 30 mg 60 comp lib prolong	5,6	30-120mg/24 h	2,80- 11,20
Glimepirida	Glimepirida 1 mg 30 comprimidos Glimepirida 1 mg 120 comprimidos Glimepirida 2 mg 30 comprimidos Glimepirida 2 mg 120 comprimidos Glimepirida 4 mg 30 comprimidos Glimepirida 4 mg 120 comprimidos	3,12 5,10 3,12 10,19 5,1 20,37	1-4 mg/24 h	1,28-5,10
Pioglitazona/Metformina*	Competact [®] , Glubrava [®] 15/850 mg 56 comprimidos	59,88	1 comp/12 h	64,16

Fuente: Nomenclator Alcantara. Marzo 2013

(*) Visado de inspección



LUGAR EN TERAPÉUTICA

En el tratamiento de la DM2 las recomendaciones de las guías de práctica clínica^{14,15} consideran como primera opción metformina cuando el control glucémico es inadecuado con dieta y ejercicio y añadir la sulfonilurea para mejorar el control. En terapia doble¹⁴⁻¹⁶ las gliptinas serían una de las alternativas a las sulfonilureas cuando éstas están contraindicadas o no se toleran o el riesgo de hipoglucemia o ganancia de peso es importante, y en terapia triple en adición a la combinación de metformina más sulfonilurea si la ganancia de peso es relevante¹⁵. Además la guía NICE¹⁴ incluye la alternativa de asociación de las gliptinas con indicación autorizada con sulfonilurea cuando la metformina esta contraindicada, así como la adición a la combinación metformina más sulfonilurea cuando la insulina no es aceptada o apropiada. A los seis meses de tratamiento valorar la continuidad, y si la reducción de la HbA1c es < 0,5% suspender la gliptina¹⁵.

La eficacia y seguridad de la administración a dosis fijas SAXA/MET se extrapola de estudios realizados con ambos componentes por separado, habiéndose demostrado mediante estudios farmacocinéticos la bioequivalencia de la asociación a dosis fijas y la de sus componentes por separado, y la bioequivalencia de la administración diaria de dos dosis de saxagliptina de 2,5 mg y la administración de 5 mg en dosis única³.

Comparada frente a otra asociación de gliptina con metformina, SAXA+MET ha mostrado una eficacia no inferior y un perfil de seguridad similar a SITA+MET⁷. Comparada frente a la asociación SU+MET, SAXA+MET logró una eficacia no inferior y una menor incidencia de hipoglucemias, así como menor ganancia de peso frente a glipizida+metformina⁸. En terapia triple, SAXA+MET asociada a insulina ha mostrado una reducción modesta de la HbA1c (-0,41%), similar a la observada con SAXA asociada a insulina⁹.

No se conocen los efectos de SAXA sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular, ya que en todos los ensayos la variable principal de eficacia es la variación de la HbA1c.

Recientemente se han dado a conocer nuevos datos de seguridad relacionados con el uso de saxagliptina y el riesgo asociado de reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y reacciones anafilácticas, y de pancreatitis aguda¹¹⁻¹³. Además, es necesario establecer su seguridad a largo plazo, en relación con los efectos derivados de la inhibición de la enzima DPP-4 relacionados con el sistema inmunitario (infecciones, lesiones cutáneas, etc.).

La asociación SAXA/MET presenta la ventaja potencial de administrar menos comprimidos en cada toma. Sin embargo, su coste es muy superior al de la combinación más recomendada como terapia doble, sulfonilurea más metformina.

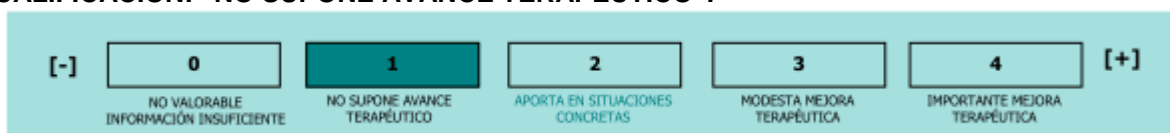
Por todo ello, al plantear el uso de la asociación a dosis fijas SAXA/MET, teniendo en cuenta que no ha demostrado una superioridad de eficacia clínica, se debe valorar como posibles ventajas la comodidad en la posología, su menor riesgo de hipoglucemia y efecto neutro en el peso, frente a las incertidumbres sobre su seguridad, tanto a corto como a largo plazo, y su coste 8 veces superior a otras alternativas. Es otra opción más para la individualización del tratamiento antidiabético, pero no supone un avance terapéutico en el tratamiento de la DM2.

CONCLUSIONES

- La asociación a dosis fijas de saxagliptina con metformina (SAXA/MET) ha sido autorizada para el tratamiento de la DM2 en pacientes que no alcanzan un control glucémico adecuado en monoterapia con metformina a dosis máxima, o que ya están en tratamiento con ambos fármacos administrados por separado, así como en terapia triple en combinación con insulina.
- Se ha establecido la bioequivalencia de la asociación a dosis fijas y la de sus componentes por separado, y la de SAXA 2,5 mg administrada en dos dosis y en dosis única de 5 mg.
- Los ensayos disponibles corresponden a la administración de SAXA y MET por separado (SAXA + MET), y han mostrado una eficacia modestamente superior a placebo+MET, y no inferior a las asociaciones SITA+MET y glipizida+MET en la reducción de los niveles de HbA1c. De igual manera, SAXA+MET asociada a insulina ha mostrado una reducción modesta de la HbA1c (-0,41%), similar a la observada con SAXA asociada a insulina.
- La asociación SAXA+MET presenta un perfil de seguridad similar a SITA+MET y una menor incidencia de hipoglucemias y una disminución de peso en comparación con glipizida+MET. El perfil de seguridad de SAXA no está suficientemente establecido, y su uso se ha asociado al riesgo de aparición de reacciones graves de hipersensibilidad y de pancreatitis.
- La asociación a dosis fijas SAXA/MET, presenta como ventaja potencial la comodidad en la posología, pero con un coste superior a otras alternativas de primera elección.

FRASE RESUMEN: “Otra opción más para la individualización del tratamiento antidiabético, pero no supone un avance terapéutico en el tratamiento de la DM2”.

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO”.



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.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, País Vasco y Navarra.

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

COMITÉ DE REDACCIÓN

Cristina Alonso, Médico EAP, Sector Zaragoza I. Lourdes Asensio, Médico EAP, Sector Zaragoza III. Mercedes Aza, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M^a José Buisán, Farmacéutica AP, Sector Barbastro. Ana Clemente, Farmacéutica AP, Sector Teruel. Begoña de Escalante, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Clínico Lozano Blesa. Francisco José Domínguez, Subdirector Médico AP, Sector Barbastro. María Elfau, Farmacéutica AP, Sector Huesca. Miren Arantzazu García, Farmacéutica AP, Sector Alcañiz. Julián Gómez, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Miguel Servet. Miguel Guiu, Médico EAP, Sector Alcañiz. Carmen Labarta, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza I. M^a Jesús Lallana, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M^a Belén Pina, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II. Nadeia Sainz, Farmacéutica AP, Sector Calatayud. Francisco Javier Tortosa, Médico EAP, Sector Huesca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Komboglyze[®]. Laboratorio Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002059/WC500119388.pdf [consultado febrero 2013]
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios. Enero 2013. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2013/enero/docs/informe-mensual_enero-2013.pdf [consultado febrero 2013].
3. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR – Public assessment report). Komboglyze[®] DCI: saxagliptin / metformin. EMEA/H/C/002059; 2011. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002059/WC500119390.pdf [consultado febrero 2013]
4. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Gross JL, Duan RY, Ravichandran S y col. 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;32(9):1649-1655.
5. Jadzinsky M, Pfütznner A, Paz-Pacheco E, Xu Z, Allen E, Chen R for the CV181-039 Investigators. 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, Obesity and Metabolism*. 2009;11:611–622.
6. Saxagliptina. *Pharmakon* 3/2011
7. Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, 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: 540-549.
8. Göke B, Gallwitz B, Ericsson J et al. 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): 1619-1631.
9. Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, Fleming D et al. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Curr Med Res Opin*. 2012; 28(4):513-23. doi: 10.1185/03007995.2012.665046. Epub 2012 Mar 1.
10. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Type II variation assesment report. Komboglyze[®]. September 2012. EMA/70628/2013. Disponible: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002059/WC500138622.pdf [consultado febrero 2013]
11. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): risk of acute pancreatitis. *Drug Safety Update* 2012; 6 (2): A3 [online]. Disponible: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON185628> [consultado febrero 2013].
12. FDA Drug Safety Communication: FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes. 3-14-2013 [consultado marzo 2013].

13. European Medicines Agency. European Medicines Agency investigates findings on pancreatic risks with GLP-1-based therapies for type 2 diabetes. Press release 26 March 2013. EMA/178662/2013. Disponible: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/03/news_detail_001753.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 [consultado marzo 2013].
 14. National Institute of Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. May 2009. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG87/Guidance/pdf/English> [consultado febrero 2013]
 15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes: guideline nº 116. March 2010. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html> [consultado febrero 2013]
 16. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012;344:e1369
-

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada y Pauta de tratamiento (Criterios de inclusión/exclusión)	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
CV181080 EPAR (ref 3)	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico.</p> <p>Duración: 12 semanas</p> <p>Objetivo: Demostrar la superioridad de saxagliptina frente a placebo en asociación con metformina en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico con metformina en monoterapia.</p>	<p>N=160 pacientes</p> <p>Criterios de inclusión: 18 a 78 años HbA_{1c}: 7 -10%, con dieta y ejercicio. Dosis de metformina en monoterapia: (≥1.500 mg/día) IMC≤45kg/m² Péptido C en ayunas≥0,8ng/ml (≥0,34 nmol/ml)</p> <p>2 grupos: - SAXA+MET: Saxagliptina 2,5 mg/12 h + Metformina basal/12 h (≥1.500 mg/día) (n=74) - PLB+MET: Placebo/12 h + Metformina basal/12 h (≥1.500 mg/día) (n=86)</p> <p>Criterios de exclusión: Pacientes con varios criterios fundamentalmente aquellos basados en las contraindicaciones de ambos fármacos, saxagliptina o metformina.</p>	<p>Eficacia Variable principal: cambios en %HbA_{1c} respecto al basal (semana 12)</p> <p>Variables secundarias: cambios en glucosa plasmática en ayunas (GPA), pacientes con HbA_{1c} < 7%, % pacientes con HbA_{1c} ≤ 6,5%</p> <p>Seguridad Aparición de efectos adversos (incluyendo hipoglucemia y efectos de especial interés como alteraciones cutáneas, infecciones, edema localizado, eventos CV, descenso linfocitos, descenso recuento plaquetario), efectos adversos graves y abandonos por efectos adversos, y resultados de ECG, signos vitales, examen físico y pruebas de laboratorio.</p>	<p>Cambio %HbA_{1c} respecto al basal: - SAXA+ MET: -0,56% - PLB+MET: -0,22%</p> <p>Diferencia entre grupos: -0,34%, IC95%: -0,58% a -0,10% (p=0,0063)</p> <p>EA relacionados con el tratamiento: - SAXA+MET: 1,4% - PLB+MET: 3,5%</p> <p>Sin abandonos por EA o EA graves.</p> <p>EA más frecuentes (≥2%): -infecciones (incluyendo bronquitis y nasofaringitis): SAXA+MET 6,8% frente a PLB+ MET 12,8% -alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo (incluyendo dolor de espalda y espasmos musculares): 5,4% frente a 9,3% - alteraciones gastrointestinales (incluyendo diarrea): 4,1% frente a 7,0%</p> <p>Hipoglucemia: - SAXA+MET: 5,4% - PLB+MET: 1,2 %</p>	<p>Ensayo no publicado: datos extraídos del infome EPAR</p> <p>Valores medios basales de la población: HbA_{1c}: 7,95%</p>	

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada y Pauta de tratamiento (Criterios de inclusión/exclusión)	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Scheen AJ. Diabetes Metab Res Rev 2010</p> <p>Financiado por Astra Zeneca y Bristol-Myers Squibb</p> <p>(ref 7)</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, de no inferioridad</p> <p>Duración: 18 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de saxagliptina+metformina vs sitagliptina+metformina en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico con metformina sola</p>	<p>N=801 pacientes</p> <p>Criterios de inclusión: ≥ 18 años HbA_{1c}: 6,5% -10%</p> <p>Dosis de metformina en monoterapia: (≥1.500 mg/día, al menos las 8 semanas previas) Mujeres en edad fértil con test de embarazo (orina) negativo y uso de métodos anticonceptivos durante el estudio y 4 semanas después.</p> <p>2 grupos: - SAXA+MET: Saxagliptina 5 mg/24 h + Metformina basal/12 h (1.500-3.000 mg/día) (n=403) - SITA+MET: Sitagliptina 100 mg/24 h + Metformina basal/12 h (1.500-3.000 mg/día) (n=398)</p> <p>Criterios de exclusión: Tratamiento con una tiazolindiona durante 12 semanas o insulina en 1 año, tratamiento previo con un inhibidor DPP-4. Tratamiento actual con inductores de Cit P450 3A4, corticosteroides sistémicos o fármacos antivirales para el tratamiento del VIH. Diabetes tipo 1, antecedentes de cetoacidosis diabética o coma hiperosmolar no cetósico. Evento cardiovascular mayor en los 6 meses previos; insuficiencia cardíaca clase III-IV y/o fracción eyección ventricular izquierda <40%; hemoglobinopatías; abuso de alcohol o drogas de forma reciente; creatinina sérica ≥1,5 mg/dl en hombres y ≥ 1,4 mg/dl en mujeres; función hepática alterada; infección hepática con evidencia serológica; alteraciones en examen físico, pruebas de laboratorio o ECG</p>	<p>Eficacia Variable principal: cambios en %HbA_{1c} respecto al basal (semana 18)</p> <p>Variables secundarias: % pacientes que alcanzan HbA_{1c} ≤ 6,5%, % pacientes con HbA_{1c} basal ≥7,0% que alcanzan HbA_{1c} < 7%, cambios en GPA, insulina, péptido C y proinsulina, y cambio en función de células beta</p> <p>Seguridad Aparición de efectos adversos; resultados de ECG, signos vitales, examen físico y pruebas de laboratorio. Hipoglucemias. EA cutáneos.</p>	<p>Análisis por protocolo.</p> <p>Cambio %HbA_{1c} respecto al basal: - SAXA+MET: -0,52% - SITA+MET: -0,62%</p> <p>Diferencia entre grupos: -0,09%, IC95%: -0,01% a 0,20% Se cumple criterio de no inferioridad (límite superior del IC <0,3%)</p> <p>EA relacionados con el tratamiento: - SAXA+MET: 5,2% - SITA+MET: 7,5%</p> <p>EA graves relacionados con el tratamiento: - SAXA+MET: 0,2% - SITA+MET: 0,5%</p> <p>Abandonos por EA: - SAXA+MET: 2,2% - SITA+MET: 2,3%</p> <p>EA más frecuentes (≥2%): - influenza: SAXA+MET 5,7% frente a SITA+ MET 5,8% - infecciones del tracto urinario: 5,7% frente a 5,3% - nasofaringitis: 4,0% frente a 4,0%</p> <p>Hipoglucemia: - SAXA+MET: 3,2% - SITA+MET: 2,8%</p> <p>EA cutáneos relacionados con el fármaco según el investigador: las diferencias no fueron consideradas clínicamente relevantes (SAXA 0,7% frente a SITA 1,5%)</p>	<p>En la inclusión de los pacientes, se estableció como máximo un 25% pacientes en rango de HbA_{1c} >6,5% y <7,0%</p> <p>Valores medios basales de la población: HbA_{1c}: 7,7 % Dosis medias de metformina: 1.829 mg/día</p>	<p>Total: 4</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada:0 -Enmascaram.: 1</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada y Pauta de tratamiento (Criterios de inclusión/exclusión)	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Göke B. Int J Clin Pract 2010 Financiado por Bristol-Myers Squibb y Astra Zeneca (ref 8)	EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con control activo, de no inferioridad . Objetivo: Evaluar la eficacia de saxagliptina+metformina vs glipizida+metformina en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico con metformina sola. Duración: 52 semanas	N= 858 Criterios de inclusión: Pacientes ≥18 años con DM2 en tratamiento con dosis estable de metformina (≥1.500 mg/día) al menos las 8 semanas previas y con HbA _{1c} entre 6,5-10%. 2 grupos: - SAXA+MET: saxagliptina 5 mg+metformina (≥1.500 mg/día) (n=428) - GLI+MET: Glipizida* 5-20 mg+metformina (≥1.500 mg/día) (n=430) *en los pacientes asignados a glipizida+metformina la dosis de glipizida se tituló durante un periodo de 18 semanas hasta obtener efecto óptimo o hasta la dosis máxima tolerada. Dosis media glipizida: 14,7 mg/día (50% pacientes con dosis máxima de 20 mg/día) Criterios de exclusión: diabetes tipo 1; historia de cetoacidosis diabética o coma hiperosmolar no cetósico; tratamiento con insulina el año previo; tratamiento con tiazolidindiona en 12 semanas previas, tratamiento con glucocorticoides sistémicos, tratamiento previo con inhibidores de DPP-4, donación de sangre, plasma o plaquetas en los 3 meses previos a la inclusión, insuficiencia cardíaca nivel NYHA III-IV o fracción de eyección del ventrículo izquierdo <40%, evento cardiovascular importante en los 6 meses previos, historia de hemoglobinopatías, historial de abuso de alcohol o drogas en el año previo, tratamiento con medicamentos antirretrovirales frente a VIH, tratamiento con inductores potentes del citocromo P450 3A4; enfermedad hepática activa o alteraciones en tests de función hepática, renal o hematológica.	Eficacia: Variable principal: cambios en % HbA _{1c} respecto al valor basal en la semana 52 Variables secundarias: cambios en GPA, insulina, péptido C, glucagon y proinsulina, % pacientes que alcanzan HbA _{1c} ≤ 6,5%, cambio en % HbA _{1c} respecto al valor basal en pacientes con HbA _{1c} basal ≥7,0%, % pacientes con HbA _{1c} basal ≥7,0% que alcanzan HbA _{1c} < 7%, cambio en función de células beta Seguridad: Aparición de efectos adversos relacionados con el tratamiento, Abandono del estudio por efectos adversos y muertes. Hipoglucemia. Cambios en el peso respecto a valor basal EA de especial interés (linfopenia, trombocitopenia, alteraciones cutáneas, edema localizado, infecciones, eventos CV). Valores de laboratorio, ECG, signos vitales, examen físico.	Análisis por protocolo. Cambios en % HbA_{1c} respecto al valor basal: Saxa 5 mg+met: -0,74% (0,038) Glipizida+met: -0,80% (0,038) Diferencia entre grupos: 0,06%, IC95%: -0,05% a 0,16% Se cumple criterio de no inferioridad. Abandonos por EA: SAXA+MET: 4,2% GLI+MET: 4,4% EA relacionados con el tratamiento: SAXA+MET: 9,8% GLI+MET: 31,2% (a expensas de la mayor frecuencia de hipoglucemia en este grupo) EA más frecuentes (>5%) excluidos eventos de hipoglucemia: nasofaringitis (SAXA 9,6% vs GLI 8,6%), diarrea (5,1% vs 3,7%) % pacientes con >1 evento de hipoglucemia: SAXA+MET: 3,0% GLI+MET: 36,3% Cambios en el peso respecto a valor basal: SAXA+MET: -1,1 Kg GLI+MET: +1,1 Kg	Valores medios basales de la población: HbA _{1c} : 7,7 % Dosis medias de metformina: 1.910 mg/día % abandono global (225/858):26,2	Total 5 Aleatorizado 1 Doble ciego 1 Pérdidas 1 Aleat- aprop.1 Enmascarami.1

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada y Pauta de tratamiento (Criterios de inclusión/exclusión)	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>CV181057</p> <p>Barnett AH. et al. Curr Med Res Opin. 2012</p> <p>Financiado por Bristol-Myers Squibb y AstraZeneca</p> <p>(ref 9)</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo</p> <p>Duración: 24 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de saxagliptina en combinación con insulina, sola o con metformina, en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico</p>	<p>N=455 pacientes con DM2 aleatorizados (2:1)</p> <p>Criterios de inclusión: 18 a 78 años HbA_{1c}: 7,5-11% Dosis estable de insulina: ≥30 UI/Día y ≤150 UI/día con variación ≤20%, sola o combinada con dosis estable de metformina durante ≥8 semanas previas IMC<45kg/m² Péptico C en ayunas ≥0,8ng/ml (≥0,3 nmol/l)</p> <p>2 grupos: - SAXA+INS (con/sin MET): Saxagliptina 5 mg + Insulina (n=304) (69% de los pacientes con MET) - PLB+INS (con/sin MET): Placebo + Insulina (n=151) (70% de los pacientes con MET)</p> <p>Criterios de exclusión: Diabetes mal controlada (poliuria y polidipsia con pérdida de peso >10% en los 3 meses previos al screening, antecedentes de cetoacidosis diabética o coma hiperosmolar no cetósico) Evento cardiovascular mayor en los 6 meses previos; insuficiencia cardíaca clase III-IV y/o fracción eyección ventricular izquierda <40%; Cl creat <60 ml/min; antecedentes de enfermedad renal inestable o hemoglobinopatías; abuso de alcohol o drogas en el año previo; enfermedad psiquiátrica mayor; enfermedad hepática activa o alteraciones en analítica de función hepática o renal, T4 libre, o anemia. Tratamiento con antidiabéticos distintos de insulina y metformina, o con inductores potentes de Cit P450 3A4. Pacientes inmunocomprometidos o tratamiento con corticosteroides de forma crónica o intermitente repetida.</p>	<p>Eficacia Variable principal: cambios en %HbA_{1c} respecto al basal (semana 24)</p> <p>Variables secundarias: cambios en glucosa postprandial (GPP) respecto a los valores basales y de GPA, % pacientes con HbA_{1c} < 7%, cambio en dosis diaria media de insulina respecto a dosis basal.</p> <p>Seguridad Aparición de efectos adversos y efectos adversos graves relacionados con el tratamiento.</p> <p>Proporción de pacientes con hipoglucemia.</p> <p>Valores de laboratorio, ECG, signos vitales, examen físico.</p>	<p>Cambios en % HbA_{1c} respecto al valor basal: - SAXA+INS (con/sin MET): -0,73% - PLB+INS (con/sin MET): -0,32%</p> <p>Diferencia entre grupos: -0,41%, IC95%: -0,59% a -0,24% (p<0,0001)</p> <p>Análisis de la diferencia entre grupos según el uso o no de MET: - Con MET: -0,41%, IC95%: -0,62% a -0,20% - Sin MET: -0,41%, IC95%: -0,72% a -0,10%</p> <p>Abandonos por EA: SAXA+INS (con/sin MET): 2,0% PLB+INS (con/sin MET): 2,0%</p> <p>EA relacionados con el tratamiento: - SAXA+INS (con/sin MET): 14,1% - PLB+INS(con/sin MET): 17,2%</p> <p>EA graves relacionados con el tratamiento: - SAXA+INS (con/sin MET): 0,7% - PLB+INS (con/sin MET): 0%</p> <p>EA más frecuente (≥5%): Similar en pacientes con o sin metformina -infección tracto urinario: SAXA+INS 5,9% frente a PLB+INS 6,0% -Influenza: 3,0% frente a 6,6% -dolor extremidades: 1,6% frente a 6,0%</p> <p>%Hipoglucemia: - SAXA+INS (con/sin MET): 5,3% - PLB+INS (con/sin MET): 3,3%</p>	<p>El estudio fue realizado para la aprobación de la indicación de saxagliptina en combinación con insulina, con o sin metformina.</p>	<p>Total: 4</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada:1 -Enmascaram.: 0</p>

EPAR: Informe europeo público de autorización; DM2: Diabetes Mellitus 2; IMC: Índice Masa Corporal; SAXA: saxagliptina; MET: metformina; SITA: sitagliptina; INS: insulina; PLB: placebo; GPA: glucosa plasmática en ayunas; CV: cardiovasculares; ECG: electroencefalograma; IC: intervalo de confianza; EA: Efectos adversos.