



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE  
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



## INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	<b>SAXAGLIPTINA</b>
Nombre comercial y presentaciones:	▲ ONGLYZA® (Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals) 5 mg 28 comprimidos recubiertos (55,95 €)
Excipientes de declaración obligatoria:	Lactosa
Condiciones de dispensación:	Receta médica
Fecha de evaluación:	Julio 2010 (bibliografía actualizada noviembre 2010)
Fecha de comercialización:	Julio 2010
Procedimiento de autorización:	Centralizado
Código ATC:	A10BH03

### INDICACIONES APROBADAS<sup>1</sup>

Saxagliptina está indicada en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) para mejorar el control glucémico en combinación con:

- metformina cuando la metformina sola, junto con la dieta y el ejercicio no logren un control glucémico adecuado
- sulfonilurea cuando la sulfonilurea sola, junto con la dieta y el ejercicio, no logren un control glucémico adecuado en pacientes en los que no se considere adecuado el uso de la metformina
- tiazolidindiona en los casos en los que la tiazolidindiona sola, junto con la dieta y el ejercicio, no logren un control glucémico adecuado en pacientes en los que se considere adecuado el uso de tiazolidindiona

### CONTRAINDICACIONES<sup>1</sup>

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (contiene lactosa).

### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1,2</sup>

Saxagliptina es un inhibidor de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) o gliptina. Esta inhibición origina un aumento de los niveles de hormonas incretinas, entre ellas GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (péptido insulínico dependiente de la glucosa), lo que estimula la secreción de insulina y reduce la de glucagón, de forma glucosa dependiente.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1,2</sup>

Se estima que la biodisponibilidad de saxagliptina es de al menos un 75%<sup>2</sup>. La biotransformación de la saxagliptina está mediada, sobre todo, por el citocromo P450 (CYP3A4/5). El principal metabolito de la saxagliptina es también un inhibidor selectivo, reversible competitivo de la DPP-4. La contribución del metabolito al efecto hipoglucemiante total es desconocida. La saxagliptina se elimina por vía renal (aprox. 75%) y por vía hepática. Los valores de la semivida plasmática media ( $t_{1/2}$ ) de la saxagliptina y su metabolito principal fueron de 2,5 horas y 3,1 horas, respectivamente, y el valor medio de  $t_{1/2}$  para la inhibición de la DPP-4 plasmática fue de 26,9 horas.

### POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

La dosis recomendada es de 5 mg, una vez al día como tratamiento adicional en combinación con metformina, una tiazolidindiona o una sulfonilurea. Cuando se utilice en combinación con una sulfonilurea puede que se requiera una dosis menor de la sulfonilurea para disminuir el riesgo de hipoglucemia (ver apartado advertencias y precauciones). Si se olvida una dosis, ésta debe tomarse en cuanto el paciente se acuerde. No tomar dos dosis el mismo día. Puede ser administrado con o sin alimentos a cualquier hora del día.

## EFICACIA CLÍNICA

El informe de autorización de la saxagliptina<sup>2</sup> incluye 2 estudios en monoterapia controlados con placebo, sólo uno de ellos disponible<sup>3</sup> y 3 estudios en terapia combinada con metformina<sup>4</sup>, con glibenclamida<sup>5</sup> o con tiazolidindionas (pioglitazona y rosiglitazona)<sup>6</sup> controlados con placebo. También incluye un ensayo en el que se evalúa la eficacia de la terapia de inicio combinada de saxagliptina con metformina<sup>7</sup>, indicación no aprobada. En el informe de autorización<sup>2</sup> se indica que sólo se dispone de datos preliminares de eficacia y de seguridad de la adición a tratamientos con metformina (dosis estables  $\geq 1.500$  mg) de saxagliptina vs. sitagliptina. Recientemente se ha publicado un estudio de no inferioridad<sup>8</sup>, no incluido en el informe de autorización, en el que se compara el efecto de la adición de saxagliptina 5 mg/día frente a la adición de glipizida en pacientes con DM2 no controlados con dosis estables de metformina.

Saxagliptina no está autorizada en monoterapia, ni en triple terapia, ni como terapia combinada de inicio, ni en combinación con insulina.

Hasta el momento, en los estudios publicados sólo se han valorado variables intermedias por lo que no se conocen los efectos del tratamiento a largo plazo sobre las complicaciones de la DM2, ni en morbimortalidad.

### • TERAPIA COMBINADA<sup>4-8</sup>

#### - Estudios de adición (Estudios Add-on)<sup>4-6,8</sup>

Todos los estudios de terapia combinada son aleatorizados, multicéntricos, doble ciego con una duración de 24 semanas, salvo uno de 52 semanas<sup>8</sup> (los estudios plantean la inclusión de determinados pacientes en fases de extensión de al menos 12 meses cuyos resultados se desconocen por el momento). Este último estudio es comparativo con glipizida, mientras que el resto de estudios son controlados con placebo.

Incluyen pacientes con DM2 no adecuadamente controlados con dosis estables de antidiabéticos en las 8-12 semanas previas al estudio. En todos los estudios la variable principal de eficacia fue la reducción de los niveles plasmáticos de hemoglobina glicosilada (HbA1c) con respecto a los valores iniciales. Como variables secundarias se analizaron los cambios respecto al valor inicial en la glucemia plasmática en ayunas (GPA) y del Area Bajo la Curva de la glucosa postprandial (AUC-GPP), así como el porcentaje de pacientes respondedores, incluyendo aquellos que alcanzan valores de HbA1c  $<7\%$  en la semana 24, ...

- **Saxagliptina+metformina frente a glipizida+metformina**<sup>8</sup>: en 858 pacientes con DM2 no controlados con dosis estables de metformina  $\geq 1.500$  mg/d, se comparó el efecto de la adición de saxagliptina (5 mg/día) frente a la adición de glipizida (dosis media de 14,7 mg/día). La variable principal del estudio fue el cambio de los niveles plasmáticos de hemoglobina glicosilada (HbA1c) con respecto a los valores iniciales. Tras 52 semanas, los cambios en HbA1c con respecto al valor basal fueron de -0,74% en el grupo saxagliptina+metformina y de -0,80% en el grupo glipizida+metformina, alcanzándose el criterio de no-inferioridad preestablecido (cambio medio HbA1c  $\leq 0,35\%$ ).

- **Saxagliptina+metformina frente a placebo+metformina**<sup>4</sup>: en 743 pacientes con DM2 no controlados con dosis estables de metformina (de 1.500 a 2.550 mg), se comparó saxagliptina 2,5 mg+metformina, saxagliptina 5 mg+metformina, saxagliptina 10 mg+metformina frente a placebo+metformina. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la disminución de la HbA1c respecto a placebo de -0,73% [-0,92%, -0,53%], -0,83% [-1,02%, -0,63%] y -0,72% [-0,91%, -0,52%] con las dosis de 2,5, 5 y 10 mg, respectivamente. También se observaron diferencias estadísticamente significativas en el descenso de GPA y en la proporción de pacientes respondedores en todos los grupos frente a placebo.

- **Saxagliptina+glibenclamida frente a placebo+glibenclamida**<sup>5</sup>: en 768 pacientes con DM2 mal controlados con sulfonilureas se comparó la eficacia de saxagliptina 2,5 mg+glibenclamida 7,5 mg y saxagliptina 5 mg+glibenclamida 7,5 mg frente a placebo+glibenclamida 10-15 mg. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la disminución de la HbA1c respecto al grupo placebo de -0,62% [-0,78%, -0,45%] y -0,72% [-0,88%, -0,56%] respectivamente. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el descenso de GPA y en la proporción de pacientes respondedores en todos los grupos frente a placebo.

- **Saxagliptina+tiazolidindiona frente a placebo+tiazolidindiona**<sup>6</sup>: en 565 pacientes con DM2 mal controlados con tiazolidindionas se comparó la eficacia de saxagliptina 2,5 mg+tiazolidindionas (pioglitazona 30-45 mg o rosiglitazona 4-8 mg) y saxagliptina 5 mg+tiazolidindionas (pioglitazona 30-45 mg o rosiglitazona 4-8 mg) frente a placebo+tiazolidindiona. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la disminución la HbA1c respecto al grupo placebo de -0,36% [-0,57%, -0,15%] y -0,63% [-0,84%, -0,42%] respectivamente. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el descenso de GPA y en la proporción de pacientes respondedores en ambos grupos frente a placebo.

- **Estudio de combinación inicial (indicación no aprobada)<sup>7</sup>**

- **Saxagliptina+metformina frente a saxagliptina 10 mg o metformina 500 mg (máximo 2.000 mg) en monoterapia:** se realizó un estudio en 1.306 pacientes para comparar una terapia inicial de combinación de saxagliptina 5 mg +metformina 500 mg o saxagliptina 10 mg +metformina 500 mg frente a cada uno de estos fármacos en monoterapia. La terapia combinada redujo significativamente más que saxagliptina 10mg los niveles de HbA1c (-0,84 y -0,80 ± 0,1%, p<0,001) y también más que metformina (-0,54% y -0,50% p<0,0001). También se observaron diferencias estadísticamente significativas en el descenso de GPA y en la proporción de pacientes respondedores en los grupos de terapia combinada frente a los de monoterapia. El uso de una terapia inicial de combinación no está recomendado en las guías terapéuticas actuales, por lo que este estudio debería considerarse solo como información adicional.

- **MONOTERAPIA (indicación no aprobada)<sup>2,3</sup>**

El estudio de monoterapia del que se disponen datos<sup>3</sup>, incluye 401 pacientes con DM2 no tratados previamente con antidiabéticos orales y/o insulina. Se observaron reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c con todas las dosis de saxagliptina frente a placebo (-0,6%, -0,64% y -0,73% con las dosis de 2,5, 5 y 10 mg al día, respectivamente). No obstante, la magnitud de la diferencia fue cuestionada en el informe de la autorización de la EMA<sup>2</sup>.

En resumen, existe un único estudio de no inferioridad de 52 semanas de duración en el que saxagliptina 5 mg muestra ser no inferior a glipizida en pacientes no controlados con dosis estables de metformina. Los cambios en el valor de HbA1c con respecto al valor basal fueron de -0,74% en el grupo de saxagliptina+metformina y de -0,80% en el grupo glipizida+metformina, alcanzándose el criterio de no-inferioridad preestablecido (cambio medio HbA1c≤0,35%)

Los estudios controlados con placebo que han estudiado el tratamiento con saxagliptina (dosis de 2,5 a 10 mg) añadida a terapia de base con metformina, tiazolidindionas o glibenclamida han demostrado una reducción de -0,36% a -0,83% aproximadamente en el valor de HbA1c respecto a la monoterapia.

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas

La seguridad clínica de saxagliptina está basada fundamentalmente en ensayos de 24-52 semanas de duración, lo que limita su extrapolación a un tratamiento que previsiblemente sea de larga duración.

En el ensayo en **monoterapia**<sup>3</sup> las tasas de abandono por efectos adversos en los grupos de saxagliptina oscilaron entre 2,8% y 5,1% en comparación con un 0% en el grupo de placebo. Los efectos adversos más frecuentes (≥5%) con saxagliptina en monoterapia fueron infecciones respiratorias de vías altas, dolor de cabeza, infecciones urinarias, nasofaringitis y sinusitis. La incidencia de hipoglucemias fue similar con saxagliptina y placebo. Los efectos adversos cutáneos fueron más frecuentes con saxagliptina (13,7%) que con placebo (9,5%). Tampoco se observó un aumento de peso en el tratamiento con saxagliptina.

En **terapia oral combinada** las tasas de abandono por efectos adversos oscilaron de 1,2% a 5,9% en los grupos de saxagliptina y de 1,1% a 3,4% con placebo<sup>4-7</sup> y en el estudio comparativo con sulfonilurea<sup>8</sup> fueron de 8,62% para saxagliptina y de 6,42% para glipizida. Los efectos adversos más frecuentes en combinación con metformina fueron nasofaringitis, dolor de cabeza y diarrea. En combinación con sulfonilurea los más frecuentes fueron hipoglucemias, infecciones urinarias, dolor de cabeza e infecciones respiratorias de vías altas. En combinación con tiazolidindionas los más frecuentes fueron infecciones respiratorias de vías altas, infecciones urinarias, edemas, artralgias y dolor de cabeza. En el ensayo de adición a tiazolidindionas los edemas fueron más frecuentes en el grupo de saxagliptina 5 mg (8,1%) que en el grupo placebo (4,3%).

La incidencia de hipoglucemias en los grupos de saxagliptina fue baja. Sólo en combinación con sulfonilureas se observó una mayor incidencia (13,3% con saxagliptina 2,5 mg y 14,6% en grupo de saxagliptina 5 mg y 10,1% con placebo).

En monoterapia saxagliptina y en terapia combinada con metformina y sulfonilurea no parece tener efecto sobre el peso. En combinación con tiazolidindionas produce un ligero aumento (1,3 y 1,4 kg en los grupos de terapia

combinada frente a 0,9 kg para monoterapia con tiazolidindiona), probablemente debida a la retención de fluidos causada por las tiazolidindionas<sup>7</sup>.

En un metaanálisis en el que se incluyen datos de los ensayos fase 2/3 del programa de desarrollo de saxagliptina (4.607 pacientes), se evaluó el riesgo de eventos cardiovasculares no observándose aumento del riesgo de muerte cardiovascular, IAM y accidente cerebrovascular. No obstante el metaanálisis tiene importantes limitaciones ya que los ensayos no fueron diseñados para evaluar la seguridad en cuanto al riesgo de sufrir eventos cardiovasculares, la población de estudio fue muy seleccionada y la duración de los ensayos corta<sup>9</sup>. Por otro lado, la experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca u otras alteraciones cardíacas es muy limitada debido a los criterios de exclusión de los ensayos.

La seguridad a largo plazo de la 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. Por todo ello, el plan de estudio de la seguridad postcomercialización incluye el estudio de las infecciones graves, linfopenia, la seguridad hepática, renal y cardiovascular (incluyendo la realización de un ensayo clínico aleatorizado, frente a placebo, en el se evalúe el efecto de saxagliptina en la incidencia de eventos cardiovasculares graves) y la posibilidad de producir lesiones cutáneas<sup>2</sup>.

### Advertencias y precauciones<sup>1</sup>

- No debe utilizarse en pacientes con DM tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. No se ha estudiado el uso de saxagliptina en combinación con insulina.
- Uso con sulfonilureas: por el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas puede que se requiera una dosis menor de la sulfonilurea para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se utilicen en combinación con saxagliptina.
- Insuficiencia cardíaca: La experiencia en la clase I-II de la NYHA es limitada y no hay experiencia en ensayos clínicos en la clase III-IV de la NYHA.
- Alteraciones cutáneas: se han notificado lesiones cutáneas y necróticas en las extremidades de monos en los estudios no clínicos de toxicología. Aunque en los ensayos clínicos no se observaron lesiones cutáneas con una incidencia aumentada, existe experiencia limitada en pacientes con complicaciones cutáneas diabéticas. En la experiencia post-comercialización se han notificado casos de erupción con los inhibidores de la DPP4. Por ello, en consonancia con los cuidados habituales del paciente diabético, se recomienda una monitorización de las alteraciones cutáneas, tales como formación de ampollas, ulceración o erupción.
- Pacientes inmunodeprimidos: no han sido estudiados en el programa clínico y, por lo tanto, no se ha establecido el perfil de eficacia y seguridad en estos pacientes.
- Reacciones de hipersensibilidad: no usar en pacientes que hayan presentado una reacción grave de hipersensibilidad a un inhibidor de la DPP-4.

### Situaciones especiales

- **Insuficiencia renal:** en insuficiencia renal leve no se requiere ajuste de dosis. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave es limitada, por lo que no se recomienda el uso de saxagliptina en esta población.
- **Insuficiencia hepática:** en insuficiencia hepática leve no se requiere ajuste de dosis. Saxagliptina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.
- **Ancianos:** no se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia en pacientes a partir de 75 años de edad es limitada y esta población debe tratarse con precaución.
- **Niños:** no se recomienda el uso de saxagliptina en niños y adolescentes debido a la falta de datos sobre eficacia y seguridad en estas poblaciones.
- **Embarazo/Lactancia:** saxagliptina no debe utilizarse durante el embarazo ni durante la lactancia.

### Interacciones<sup>1</sup>

- Los datos clínicos sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas con medicamentos administrados de manera concomitante es bajo.
- El uso de inductores potentes del CYP3A4 tales como carbamacepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína y rifampicina puede disminuir el efecto reductor de la glucemia de saxagliptina. Debe evaluarse con atención el control glucémico cuando se empleen de forma concomitante saxagliptina y alguno de los inhibidores potentes del CYP3A4 (diltiazem, ketoconazol).

## RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

**Fármaco comparador:** en la indicación autorizada el comparador ideal según la mayoría de las GPC es la terapia combinada de metformina+sulfonilurea.

### Eficacia: Similar

Existe un único estudio de no inferioridad de 52 semanas de duración en el que saxagliptina 5 mg muestra ser no inferior a glipizida en pacientes no controlados con dosis estables de metformina. Los cambios en el valor de HbA1c con respecto al valor basal fueron de -0,74% en el grupo de saxagliptina+metformina y de -0,80% en el grupo saxagliptina+metformina, alcanzándose el criterio de no-inferioridad preestablecido (cambio medio HbA1c  $\leq$ 0,35%). Los estudios controlados con placebo que han estudiado el tratamiento con saxagliptina (dosis de 2,5 a 10 mg) añadida a terapia de base con metformina, tiazolidindionas o glibenclamida han demostrado una reducción de -0,36% a -0,83% aproximadamente en el valor de HbA1c respecto a la monoterapia.

### 2. Seguridad: Similar

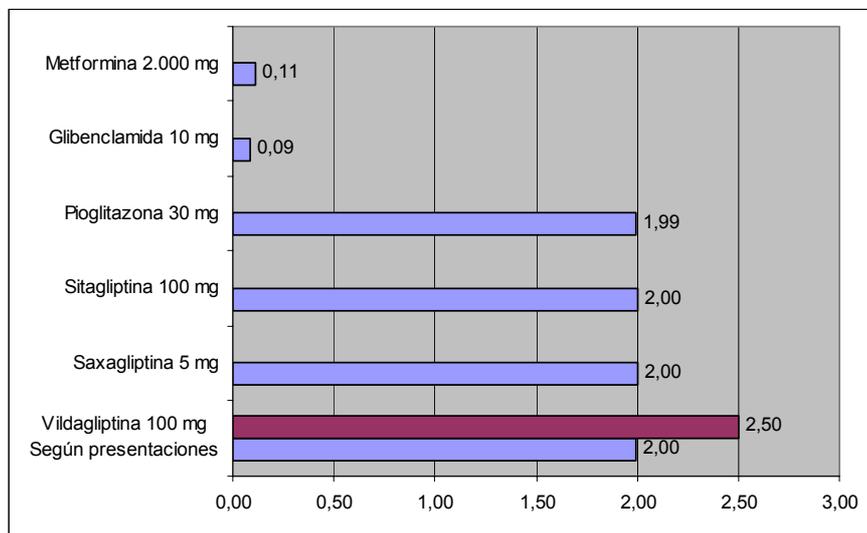
El perfil de seguridad de saxagliptina no está suficientemente establecido ya que sólo se dispone de datos de estudios de 24-52 semanas de duración.

En general es bien tolerado, no presenta efecto sobre el peso y la incidencia de hipoglucemias es similar a placebo. Es necesario establecer su seguridad a largo plazo, en relación con los efectos derivados de la inhibición de la enzima DDP-4, en especial los relacionados con el sistema inmunitario (infecciones, lesiones cutáneas,...).

### 3. Pauta: Igual, una vez al día

**4. Coste:** Similar al de otros inhibidores de la DPP-4 o gliptinas y al de la pioglitazona. Superior al de metformina y glibenclamida.

## COSTE (€/DDD)



## LUGAR EN TERAPÉUTICA

Las últimas recomendaciones del tratamiento de la DM2<sup>10,11</sup> indican que en caso de fallo de las medidas no farmacológicas y cuando la monoterapia sea insuficiente, sería de elección la doble terapia con metformina+sulfonilureas.

Se reservan las combinaciones de metformina+pioglitazona o de metformina+inhibidor de la DPP-4 o gliptina para cuando las sulfonilureas están contraindicadas o no se toleran (riesgo de hipoglucemias y sus consecuencias). Se puede considerar la adición de un inhibidor de la DPP-4 a una sulfonilurea si la metformina está contraindicada o no se tolera. Es preferible la adición de un inhibidor de la DPP-4 en lugar de pioglitazona si el aumento de peso puede

ser un problema o si la pioglitazona está contraindicada, no se tolera o la respuesta a ella no ha sido buena. El tratamiento con un inhibidor de la DPP-4 sólo debería continuarse si existe una respuesta metabólica beneficiosa (disminución de al menos 0,5% en la HbA1c a los seis meses)<sup>10,11</sup>.

Actualmente no existe evidencia de que saxagliptina ofrezca ventajas significativas respecto a otros inhibidores de la DPP-4 (sitagliptina y vildagliptina) en cuanto a eficacia y seguridad. Además, los datos provenientes de ensayos clínicos a largo plazo de todos los inhibidores de la DPP-4 son limitados por lo que su perfil beneficio/riesgo no está por el momento establecido<sup>2,12</sup>.

Ningún ensayo de saxagliptina ha sido lo suficientemente largo para estudiar variables de relevancia clínica en diabetes. Es necesario conocer el impacto sobre los factores de riesgo cardiovascular, la incidencia de las complicaciones micro y macrovasculares asociadas a la diabetes y, en último término, sobre la mortalidad.

## CONCLUSIÓN

La saxagliptina es el tercer inhibidor de la dipeptidilpeptidasa-4 (DDP-4) o gliptina disponible en el mercado. La inhibición de esta enzima aumenta los niveles de hormonas incretinas, que estimulan la liberación de insulina y disminuyen la liberación de glucagón. Ha sido autorizada únicamente para el tratamiento de la DM2 en combinación con metformina, sulfonilureas o tiazolidindionas cuando la monoterapia con estos fármacos resulte insuficiente.

Existe un único estudio de no inferioridad de 52 semanas de duración en el que saxagliptina 5 mg muestra ser no inferior a glipizida en pacientes no controlados con dosis estables de metformina. Los cambios en el valor de HbA1c con respecto al valor basal fueron de -0,74% en el grupo de saxagliptina+metformina y de -0,80% en el grupo glipizida+metformina, alcanzándose el criterio de no-inferioridad preestablecido (cambio medio HbA1c  $\leq$ 0,35%).

Los estudios controlados con placebo que han estudiado el tratamiento con saxagliptina (dosis de 2,5 a 10 mg) añadida a terapia de base con metformina, tiazolidindionas o glibenclamida han mostrado una reducción de -0,36% a -0,83% aproximadamente en el valor de HbA1c respecto a la monoterapia. Hasta el momento, en los estudios publicados sólo se han valorado variables intermedias por lo que no se conocen los efectos del tratamiento a largo plazo sobre las complicaciones de la DM2, ni en morbimortalidad.

El perfil de seguridad de saxagliptina no está suficientemente establecido ya que sólo se dispone de datos publicados de estudios de 24-52 semanas de duración. En general es bien tolerado, no presenta efecto sobre el peso y la incidencia de hipoglucemias es similar a placebo. Es necesario establecer su seguridad a largo plazo, en relación con los efectos derivados de la inhibición de la enzima DDP-4, en especial los relacionados con el sistema inmunitario (infecciones, lesiones cutáneas,...). También es necesario establecer su seguridad a nivel cardiovascular.

Por todo ello se recomienda continuar utilizando la asociación metformina+sulfonilurea, el tratamiento considerado de elección cuando se precise la terapia combinada con dos fármacos en la diabetes tipo 2.

**FRASE RESUMEN: “Tercer inhibidor de la DPP-4 en el tratamiento de la DM2: una gliptina sin más...”**

**CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPEUTICO”**

Posibilidades de calificación: Aporta en situaciones concretas: ★	Importante mejora terapéutica: ★★★ No supone un avance terapéutico: ●	Modesta mejora terapéutica: ★★ No valorable: información insuficiente ??
--	--	---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Onglyza® (L).  
 Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new>  
 [consultado: 10/06/2010].
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Onglyza®. DCI: saxagliptin. EMEA H/C/ 001039; 2009.  
 Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/onglyza/emea-combined-h1039es.pdf>  
 [consultado 10-06-2010].

3. Rosenstock J, Aguilar-Salinas C, Klein E, Nepal S, List J and Chen R for the CV181-011 Study Investigators. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *Current Medical Research and Opinion*. 2009;25(10):2401-11.
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. Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, Ravichandran S, List J, Chen R for the CV181-040 Investigators. 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. *Int J Clin Pract* 2009; 63(9): 1395-1406.
6. Hollander P, Li J, Allen E, Chen R for the 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):4810-4819.
7. Jadzinsky M, Pfützner 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.
8. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I, for the D1680COOOOI Investigators. 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.
9. Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglind N, Harris S y cols. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgraduate Medicine* 2010;122(3). Disponible en: <http://www.postgradmed.com/index.php?article=2138>
10. National Institute for Health and Clinical Excellence (2009). Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/CG87ShortGuideline>
11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, marzo 2010). Management of diabetes. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html>
12. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006739. DOI: 10.1002/14651858.CD006739.pub2.

*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, Euskadi y Navarra.*

*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.*

*Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.*

## COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Isabel Porrás Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- María Torrecilla Sesma. Farmacéutica. Universidad del País Vasco.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión de los pacientes)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<b>TERAPIA COMBINADA DE ADICIÓN (ADD ON)</b>						
DeFronzo et al. Diabetes Care. 2009 (CV181014)  Ref. 4  Financiado por Bristol-Myers Squibb y Astra Zeneca	EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.  Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de saxagliptina en combinación con metformina en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico con metformina	N= 743 <b>Valores medios basales de la población:</b> HbA1c: 8,1% GPA:176 mg/dl  <b>Criterios de inclusión:</b> pacientes con DM2 que requieren tratamiento con dosis estable de MET de 1.500 mg a 2.550 mg durante al menos 8 semanas previas a la evaluación (screening) y con HbA1c $\geq 7,0\%$ y $\leq 10\%$  <b>Criterios de exclusión:</b> síntomas de diabetes mal controlada; historia de cetoacidosis diabética o coma hiperosmolar no cetósico; utilización de otra medicación hipoglucemiante (en las 8 semanas previas) o insulina (el año previo); evento cardiovascular en los 6 meses previos o insuficiencia cardiaca nivel NYHA III-IV o fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$ ; tratamiento crónico o intermitentemente repetido con corticoides; historial previo de abuso de alcohol o drogas; tratamiento con inhibidores o inductores potentes del CYT P450 3A4; enfermedad hepática activa o alteraciones en tests de función hepática, renal, endocrina, metabólica o hematológica; inmunocomprometidos; mujeres embarazadas o en periodo de lactancia	N= 743 aleatorizados (1:1:1:1) a: Saxa 2,5 mg + met (192) Saxa 5 mg + met (191) Saxa 10 mg + met (181) Placebo + met (179)  Duración: 24 semanas	<b>Eficacia</b> <b>Variable principal:</b> cambios en % HbA <sub>1c</sub> respecto al valor basal (semana 24)          <b>Seguridad</b> Aparición de EA relacionados con el tratamiento	<b>Cambios en % HbA<sub>1c</sub> respecto al valor basal:</b> Saxa 2,5 mg + met: -0,59 (0,07)* Saxa 5 mg + met: -0,69 (0,07)* Saxa 10 mg + met: -0,58 (0,07)* Placebo + met: +0,13 (0,07) *Todas las diferencias frente a placebo estadísticamente significativas (p<0,0001)  <b>Cambios en % HbA<sub>1c</sub> respecto a control (semana 24)</b> Saxa 2,5 mg + MET: -0,73 [IC 95%: -0,92, -0,53] Saxa 5 mg + MET: -0,83 [IC 95%: -1,02, -0,63] Saxa 10 mg + MET: -0,72 [IC 95%: -0,91, -0,52]  <b>% abandono global (743/200): 27</b>  <b>% abandonos por mal control glucémico:</b> Saxa 2,5 mg + MET: 14,6 Saxa 5 mg + MET: 12,6 Saxa 10 mg + MET: 14,9 Placebo + MET: 27,4  <b>% abandonos por EA</b> Saxa 2,5 mg + MET: 2,6 Saxa 5 mg + MET: 3,1 Saxa 10 mg + MET: 2,8 Placebo + MET: 1,1%  <b>EA más frecuentes (<math>\geq 5\%</math>) en grupos de saxa:</b> EA cutáneos (8,3% frente a 7,8% de grupo placebo + metformina), nasofaringitis, dolor de cabeza, diarrea, infecciones urinarias.  <b>% hipoglucemias confirmadas (% pacientes)</b> Saxa 2,5 mg + MET: 0,5 Saxa 5 mg + MET: 0,5 Saxa 10 mg + MET: 0,6 Placebo + MET: 0,6	Aleatorizado 1 Doble ciego 1 Pérdidas 1 Aleat- aprop.1 Enmascarami. 1  <b>TOTAL 5</b>          En general, saxa bien tolerada y sin diferencias frente al grupo control.  Se observó una ligera reducción en recuento de linfocitos con saxa 10 mg sin evidencia de secuelas clínicas

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión de los pacientes)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Chacra et al. Int J Clin Pract. 2009 (CV181040)</p> <p>Ref. 5 Financiado por Bristol-Myers Squibb y Astra Zeneca</p>	<p>EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de saxagliptina en combinación con sulfonilurea en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico con sulfonilurea</p>	<p>N= 768</p> <p><b>Valores medios basales de la población:</b> HbA1c: 8,4% GPA: 174 mg/dl</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> pacientes de 18 a 77 años con DM2 en tratamiento con dosis submáximas de sulfonilurea al menos los dos meses previos y con HbA1c <math>\geq 7,5\%</math> y <math>\leq 10\%</math>, IMC <math>\leq 40</math> kg/m<sup>2</sup> y peptido C en ayunas <math>\geq 1</math>ng/ml.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> síntomas de diabetes mal controlada; historia de cetoacidosis diabética o coma hiperosmolar no cetósico; tratamiento con insulina el año previo; evento cardiovascular en los 6 meses previos o insuficiencia cardíaca nivel NYHA III-IV o fracción de eyección del ventrículo izquierdo <math>\leq 40\%</math>; historia de enfermedad renal o hepática previa; enfermedad psiquiátrica; historial previo de abuso de alcohol o drogas; tratamiento con inhibidores o inductores potentes del citocromo P450 3A4; inmunocomprometidos; enfermedad hepática activa o alteraciones en tests de función hepática, renal, endocrina, metabólica o hematológica.</p>	<p>N= 768 aleatorizados (1:1:1) a: Saxa 2,5 mg+gliben 7,5 mg (248) Saxa 5 mg+gliben 7,5 mg (253) Placebo+gliben 10-15 mg (267)</p> <p>Duración: 24 semanas</p>	<p><b>Eficacia</b> <b>Variable principal:</b> cambios en % HbA<sub>1c</sub> respecto al valor basal</p> <p><b>Seguridad</b> Aparición de EA relacionados con el tratamiento</p>	<p><b>Cambios en % HbA<sub>1c</sub> respecto al valor basal:</b> Saxa 2,5 mg +gliben: -0,54 (0,059)* Saxa 5 mg + gliben: -0,64 (0,059)* Placebo + gliben: +0,08 (0,057) *Ambas diferencias frente a placebo estadísticamente significativas (p&lt;0,0001)</p> <p><b>Cambios en % HbA<sub>1c</sub> respecto a control (semana 24)</b> Saxa 2,5 mg + gliben: -0,62 [IC 95%: -0,78, -0,45] Saxa 5 mg + gliben: -0,72 [IC 95%: -0,88, -0,56]</p> <p><b>% abandonos por mal control glucémico:</b> Saxa 2,5 mg+gliben: 18,1 Saxa 5 mg+gliben: 16,6 Placebo+gliben: 29,6</p> <p><b>% abandono global (768/205): 27</b></p> <p><b>% abandonos por EA</b> Saxa 2,5 mg+gliben: 1,2 Saxa 5 mg+gliben: 3,2 Placebo+gliben: 1,5</p> <p><b>EA más frecuentes (<math>\geq 5\%</math>) en grupos de saxa:</b> EA cutáneos (8,9% frente a 4,9% de grupo placebo + gliben), infecciones urinarias, dolor de cabeza, nasofaringitis, infecciones respiratorias de vías altas, dolor de espalda, influenza/gripe, diarrea, tos e hipertensión.</p> <p><b>% hipoglucemias confirmadas (% pacientes)</b> Saxa 2,5 mg+gliben: 2,4 n.s. Saxa 5 mg+gliben: 0,8 n.s. Placebo+gliben: 0,7</p> <p><b>Se observó ligero aumento de peso en todos los grupos, siendo algo mayor en los grupos de saxa.</b></p>	<p>Aleatorizado 1 Doble ciego 1 Pérdidas 0 Aleat- aprop.1 Enmascarami.0</p> <p><b>TOTAL 3</b></p> <p>No se observó aumento significativo de hipoglucemias en los grupos con saxa.</p>

<p>Hollander et al. J Clin Endocrinol Metab. 2009 (CV181013)</p> <p>Ref. 6                  Financiado por Bristol-Myers Squibb y Astra Zeneca</p>	<p>EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de saxagliptina en combinación con tiazolidindionas en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico con tiazolidindiona</p>	<p>N= 565</p> <p><b>Valores medios basales de la población:</b>                  HbA1c: 8,3%                  GPA: 162 mg/dl                  Dosis medias de tzd: más del 60% (63,7%) de los pacientes estaban con dosis medias de tiazolidindionas de pioglitazona 30 mg o rosiglitazona 4 mg.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> pacientes de 18 a 77 años con DM2 en tratamiento con dosis estable de tiazolidindionas (pio 30-45mg o rosi 4-8mg) al menos las 12 semanas previas y con HbA1c <math>\geq 7,0\%</math> y <math>\leq 10,5\%</math>, IMC <math>\leq 40,5</math> kg/m<sup>2</sup> y peptido C en ayunas <math>\geq 0,3</math> nmol/l</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> pacientes en tratamiento hipoglucemiante oral diferente al descrito en apartado de criterios de inclusión; historia de cetoacidosis diabética o coma hiperosmolar no cetósico; síntomas de diabetes mal controlada; tratamiento con insulina el año previo; inmunocomprometidos; tratamiento con inhibidores o inductores potentes del citocromo P450 3A4; evento cardiovascular en los 6 meses previos o insuficiencia cardíaca nivel NYHA III-IV o fracción de eyección del ventrículo izquierdo <math>\leq 40\%</math>; historia de enfermedad renal, hepática o psiquiátrica previa; historial previo de abuso de alcohol o drogas; enfermedad hepática activa o alteraciones en tests de función hepática, renal, endocrina, metabólica o hematológica.</p>	<p>N= 565 aleatorizados (1:1:1) a:                  Saxa 2,5 mg+ tzd (195)                  Saxa 5 mg+ tzd (186)                  Placebo+ tzd (184)                  Dosis de tzd: (pioglitazona 30-45 mg o rosiglitazona 4-8 mg)</p> <p>Duración: 24 semanas</p>	<p><b>Eficacia</b>  <b>Variable principal:</b>                  cambios en % HbA<sub>1c</sub> respecto al valor basal</p> <p><b>Seguridad</b>                  Aparición de EA relacionados con el tratamiento</p>	<p><b>Cambios en % HbA<sub>1c</sub> respecto al valor basal:</b>                  Saxa 2,5 mg + tzd: -0,66 (0,074)*                  Saxa 5 mg + tzd: -0,94 (0,075)*                  Placebo + tzd: -0,30 (0,076)                  *Ambas diferencias frente a placebo estadísticamente significativas.</p> <p><b>Cambios en % HbA<sub>1c</sub> respecto a control (semana 24)</b>                  Saxa 2,5 mg + tzd: -0,36 [IC 95%: -0,57, -0,15]                  Saxa 5 mg + tzd: -0,63 [IC 95%: -0,84, -0,42]</p> <p><b>% abandonos por mal control glucémico:</b>                  Saxa 2,5 mg + tzd: 9,7                  Saxa 5 mg + tzd: 6,5                  Placebo + tzd: 10,3</p> <p><b>% abandono global (565/128):</b> 22,7</p> <p><b>% abandonos por EA</b>                  Saxa 2,5 mg + tzd: 1,5                  Saxa 5 mg + tzd: 5,9                  Placebo + tzd: 3,3</p> <p><b>EA más frecuentes (<math>\geq 5\%</math>) en grupos de saxa:</b>                  infecciones respiratorias de vías altas (8,4% vs 7,1% grupo placebo+tzd), edema periférico (5,5% vs 4,3%) y dolor de cabeza (5,0% vs. 3,8%).</p> <p><b>% hipoglucemias confirmadas:</b> sólo hubo un caso en el grupo de saxa 2,5 mg</p> <p><b>Se observó un ligero aumento de peso en todos los grupos:</b> 1,3 y 1,4 kg con saxa 2,5 y 5 mg frente a 0,9 kg con placebo.</p>	<p>Aleatorizado 1                  Doble ciego 1                  Pérdidas 0                  Aleat- aprop.1                  Enmascarami.0</p> <p><b>TOTAL 3</b></p> <p>El EA cutáneo mas frecuente en grupos de saxa fue el rash (0,8% vs 0,5 grupo placebo+tzd)</p>
--	--	--	--	--	---	--

<p>Göke B. Int J Clin Pract 2010</p> <p>Ref. 8 Financiado por Bristol-Myers Squibb y Astra Zeneca</p>	<p>EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con control activo, de no inferioridad.</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia de la asociación de +metformina eficacia vs. la asociación glipizida+metformi na en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico con metformina</p>	<p>N= 858</p> <p><b>Valores medios basales de la población:</b> HbA1c: 7,7 % GPA: mg/dl Dosis medias de metformina: 1.910 mg/día</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> pacientes <math>\geq</math> 18 años con DM2 en tratamiento con dosis estable de metformina (&gt;1.500 mg/día) al menos las 8 semanas previas y con HbA1c &gt; 6,5-10%.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> 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 <math>\leq</math> 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.</p>	<p>N= aleatorizados (1:1) a: Saxa 5 mg+met dosis estable (428) Glipizida* 5-20 mg+ met dosis estable (430)</p> <p>*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)</p> <p>Duración: 52 semanas</p>	<p><b>Eficacia</b> <b>Variable principal:</b> cambios en % HbA<sub>1c</sub> respecto al valor basal en la semana 52</p> <p><b>Seguridad</b> Aparición de EA, EA graves, EA relacionados con el tratamiento, abandono estudio</p>	<p><b>Análisis PP</b> <b>Cambios en % HbA<sub>1c</sub> respecto al valor basal:</b> Saxa 5 mg+met: -0,74 (0,038) Glipizida+met: -0,80 (0,038)</p> <p><b>Cambios en % HbA<sub>1c</sub> respecto a control (glipizida)</b> Saxa 5 mg + met: 0,06 [IC 95%: -0,05, +0,16] Se cumple criterio de no inferioridad</p> <p><b>% abandono global (858/225):</b> 26,2</p> <p><b>% abandonos por EA:</b> Saxa 5 mg+met: 4,2 Glipizida+met: 4,4</p> <p><b>% pacientes con EA:</b> Saxa 5 mg+met: 60,7 Glipizida+met: 68,1</p> <p><b>EA relacionados con el tratamiento:</b> Saxa 5 mg+met: 9,8 Glipizida+met: 31,2 (a expensas de la mayor frecuencia de hipoglucemia en este grupo)</p> <p><b>% pacientes con <math>\geq</math> 1 evento de hipoglucemia a la semana 52:</b> Saxa 5 mg+met: 3,0 Glipizida+met: 36,3</p> <p><b>Cambios en el peso respecto a valor basal:</b> Saxa 5 mg+met: -1,1 Kg Glipizida+met: +1,1 Kg</p> <p><b>EA más frecuentes (<math>\geq</math> 5%) excluidos eventos de hipoglucemia:</b> nasofaringitis (saxa 9,6% vs glipizida 8,6%), diarrea (saxa 5,1% vs glipizida 3,7%)</p>	<p>Aleatorizado 1 Doble ciego 1 Pérdidas 1 Aleat- aprop.1 Enmascarami.1</p> <p><b>TOTAL 5</b></p>
---	--	---	--	--	---	---

DM2: diabetes mellitus tipo 2, EA: Efectos adversos, gliben: glibenclamida, IC: intervalo de confianza, HbA1c: hemoglobina glicosilada, met: metformina, Saxa: saxagliptina, tzd: tiazolidindiona, PP: por protocolo, (\*) Rango de puntuación escala Jadad: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación <3