

ALOGLIPTINA / METFORMINA

Diabetes mellitus tipo 2

2017; (4)

<http://dx.doi.org/10.11119/FEM2017-04><http://www.cadime.es>

NUEVA ASOCIACIÓN	GRUPO TERAPÉUTICO
Alogliptina (DCI) / Metformina (DCI)	A10BD - Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales
MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)	PRESENTACIONES
▼ Vipdomet® (Takeda Pharma A/S)	56 y 112 comprimidos recubiertos: 12,5/850 mg; 12,5/1.000 mg
FECHA DE EVALUACIÓN	CONDICIONES DE DISPENSACIÓN
Mayo, 2017	Receta médica

PUNTOS CLAVE

- Alogliptina/metformina a dosis fijas ha sido autorizada para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 (DM2) en adultos, como tratamiento adicional de la dieta y el ejercicio, en pacientes mal controlados con metformina o ya tratados con metformina y alogliptina (terapia doble); o en combinación con pioglitazona o insulina (terapia triple).
- Alogliptina+metformina (en diferentes preparados) ha mostrado no inferioridad frente a metformina+glipizida (terapia doble) y alogliptina+metformina+pioglitazona frente a metformina+pioglitazona (terapia triple), en la reducción de la HbA_{1c}; con resultados estadísticamente significativos pero de escasa relevancia clínica.
- Alogliptina+ME no se ha comparado frente a otras asociaciones de metformina, ni frente a otras terapias triples y se desconoce su efecto sobre la morbilidad a largo plazo.
- Alogliptina/metformina a dosis fijas es bioequivalente a la administración simultánea de alogliptina+metformina en diferentes preparados y su perfil de efectos adversos concuerda con el de sus componentes en monoterapia; pero no se dispone de ensayos clínicos ni de estudios de cumplimiento de alogliptina/metformina.
- Por todo lo anterior y porque alogliptina no presenta ventajas frente a otros IDPP-4, puede concluirse que alogliptina/metformina a dosis fijas **no supone un avance terapéutico** en el tratamiento de la DM2.



NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO

*Alogliptina/
metformina en
DM2: pocas
evidencias de
escasa relevancia
clínica*

QUÉ ES

La asociación a dosis fijas alogliptina/metformina (AL/ME) se ha autorizado para mejorar el control glucémico en pacientes adultos (≥ 18 años) con diabetes mellitus 2 (DM2), como tratamiento adicional de la dieta y ejercicio en los siguientes casos: a) pacientes inadecuadamente controlados con dosis máxima tolerada de ME sola o que están tratados con AL y ME (terapia doble); b) en combinación con pioglitazona (PI) (terapia triple) en pacientes inadecuadamente controlados con dosis máxima tolerada de ME y PI; c) en combinación con insulina (terapia triple) cuando insulina en dosis estable y ME no proporcionan un control adecuado (1,2). AL es un inhibidor selectivo del enzima 4-dipeptidil-peptidasa (IDPP-4) que aumenta los niveles de incretinas, estimulando la secreción de insulina y reduciendo la de glucagón de forma glucosa dependiente. ME es una biguanida que disminuye la producción de glucosa hepática, aumenta la sensibilidad a insulina en tejidos periféricos y retrasa la absorción intestinal de glucosa (1-3).

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS 2

ME en monoterapia constituye la primera opción de tratamiento de la DM2 cuando las medidas no farmacológicas (dieta, control del peso, ejercicio y deshabituación tabáquica) no consiguen un control glucémico adecuado; y en caso de intolerancia o contraindicación a ME se recomienda monoterapia con: sulfonilureas (gliclazida, glibeprida), metiglinidas (repaglinida), PI, IDPP-4 o inhibidores selectivos del transportador renal de glucosa (SGLT-2), según las características de cada paciente (4,5). Cuando la monoterapia a dosis óptima y con cumplimiento adecuado es insuficiente para alcanzar los objetivos de glucemia, se recomienda terapia doble de ME con: sulfonilureas, PI, IDPP-4, metiglinidas o SGLT-2 (4,5). Ante un deficiente control glucémico a pesar de la doble terapia, se recomienda insulinización; y en pacientes con problemas para la insulinización, la alternativa sería la triple terapia (4,5).

[Ver algoritmo](#)



Importante
mejora
terapéutica



Modesta
mejora
terapéutica



Aporta en
situaciones
concretas



No supone
un avance
terapéutico



No valorable:
información
insuficiente

ALOGLIPTINA/METFORMINA FRENTE A SUS COMPARADORES (*)

Comparadores de referencia	Terapia doble con ME	Terapia triple con ME+PI
Eficacia	AL+ME no inferior a GL+ME: ↓HbA1c (%)	AL+ME+PI no inferior a ME+PI: ↓HbA1c (%) Ausencia de estudios comparativos frente a otras terapias triples
Seguridad	Similar	Similar
Pauta	Beneficios potenciales no demostrados	Beneficios potenciales no demostrados
Coste	AL/ME algo más caro que AL+ME en diferentes preparados y más barato que la mayoría de las asociaciones de ME a dosis fijas	

(*) No se dispone de ensayos clínicos de AL/ME a dosis fijas, sino de AL+ME en diferentes preparados. AL: alogliptina; ME: metformina; GL: glipizida; PI: pioglitazona

EFICACIA

Se ha demostrado la bioequivalencia de AL/ME a dosis fijas con la administración simultánea de AL+ME en diferentes preparados, pero no se dispone de ensayos clínicos de AL/ME a dosis fijas (1-3). La eficacia y seguridad de AL+ME -en diferentes preparados- se ha evaluado en 5 ensayos clínicos (fase III, aleatorios, doble-cego) (2,3): 3 frente a placebo y 2 frente a comparadores activos en terapia doble (6) y triple (7). Los dos estudios frente a comparadores activos incluyen un total de 3.441 pacientes de 54-56 años, con IMC=31-33 Kg/m² y DM2 de duración media 5,51 y 7,16 años. La variable principal fue la reducción de hemoglobina glucosilada (HbA1c) en las semanas 26, 52 ó 104 respecto a los niveles basales (variable subrogada); y entre las variables secundarias se incluyen: glucemia en reposo y preprandial, hiperglucemias, y necesidad de rescate por hipoglucemia.

El estudio en **terapia doble** (6), mostró no inferioridad de AL+ME (25mg) frente a glipizida+ME (25mg) en pacientes inadecuadamente controlados con ME. Las diferencias fueron estadísticamente significativas (semanas 52 y 104) pero de relevancia clínica cuestionable, debido a la baja dosis de glipizida (5,2 mg/día) y a que la mayoría de pacientes partían de cifras basales bajas de HbA1c (7,60%). El estudio en **terapia triple** (7), mostró no inferioridad y superioridad de AL+ME+PI (30mg) frente a ME+PI (45mg) en pacientes inadecuadamente controlados con ME+PI (30mg). La diferencia fue estadísticamente significativa (semanas 26 y 52), pero la comparación de una terapia doble con una triple se considera una limitación importante del estudio.

Resultados de eficacia de AL+ME (*): ↓HbA1c (análisis pp)				
Intervención (N)	↓HbA1c	Control (N)	↓HbA1c	Diferencia
Terapia doble. Tratamiento base ME (Ref. 6)				
AL+ME(25mg) (885)	-0,61% (a)	ME(25mg)+GL (873)	-0,52% (a)	-0,09% (a) (IC98,75%:∞ a 0,04)
	-0,72% (b)		-0,59% (b)	-0,13%; p<0,010 (b) (IC98,75%:∞ a 0,06)
Terapia triple. Tratamiento base ME+PI(30 mg) (Ref. 7)				
AL+ME+PI(30mg) (404)	-0,89% (c)	ME+PI(45mg) (399)	-0,42% (c)	-0,47% (c) (IC97,5%:∞ a 0,35)
	-0,70% (a)		-0,29% (a)	-0,42% (a) (IC97,5%:∞ a 0,28)

(*) Administración simultánea de diferentes preparados (a) semana 52; (b) semana 104; (c) semana 26; HbA1c: hemoglobina glucosilada; AL: alogliptina; ME: metformina; PI: pioglitazona; GL: glipizida

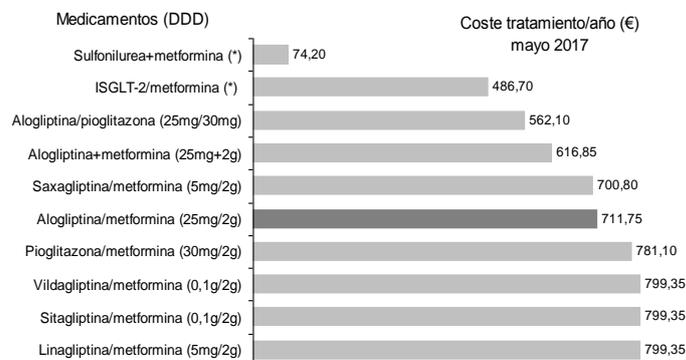
SEGURIDAD

El perfil de efectos adversos de AL/ME concuerda con el de sus componentes en monoterapia, describiéndose con mayor frecuencia (≥5%): nasofaringitis, infección respiratoria (tracto superior) y urinaria, diarrea, cefalea, edema periférico, influenza, hipertensión y artralgia. La mayoría fueron de intensidad leve-moderada, los abandonos oscilaron entre el 0,8%-8,4% y los efectos graves más frecuentes fueron los cardiovasculares y las infecciones (1-3). Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional ▼, para detectar nueva información de seguridad; considerándose de especial interés los efectos cardiovasculares, reacciones de hipersensibilidad, pancreatitis aguda, neoplasias, cáncer de páncreas e hipoglucemia (1-3).

BIBLIOGRAFÍA

- 1- [Ficha Técnica de Vipdomet®](#). 2014.
- 2- [AEMPS](#). Informe de Posicionamiento Terapéutico PT-Alogliptina_Met/V2/10032016. 2016.
- 3- [EMA](#). EPAR Vipdomet: alogliptin / metformin. EMEA/H/C/002654/0000. 2013.
- 4- Martínez Brocca, MA et al. Diabetes Mellitus. [PAI](#). 2ª ed. 2017.
- 5- [NICE](#). Type 2 diabetes in adults: management. NG 28. 2015 (Updated: May 2017).
- 6- Del Prato S et al. Durability of the efficacy and safety of alogliptina compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. [Diabetes Obes Metab](#). 2014;16(12):1239-46.
- 7- Bosi E et al. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. [Diabetes Obes Metab](#). 2011;13(12):1088-96.
- 8- Alogliptina. [Ficha Eval Medicam](#). 2017; (3).
- 9- [HAS](#). Vipidia (alogliptine) et Vipdomet (alogliptine/metformine), antidiabétiques. Commission de la Transparence.2014.
- 10- [CADTH](#). Alogliptin/Metformin. CDEC Final Recommendation. Common Drug Review. 2015.

COSTE



(*) Coste medio del grupo

Subdirección de Prestaciones, Servicio Andaluz de Salud

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Dos ensayos clínicos comparativos que evaluaron AL+ME -en diferentes preparados- en terapia doble y triple, han mostrado no inferioridad de AL+ME frente a ME+glipizida (6) y de AL+ME+PI frente a ME+PI (7). La variable principal fue la reducción de HbA1c (variable subrogada) y los resultados fueron estadísticamente significativos en ambos casos; pero se consideran modestos y de dudosa relevancia clínica por las limitaciones de los estudios (2,3).

No se dispone de estudios comparativos de AL+ME frente a otras asociaciones de ME con IDPP-4 o con antidiabéticos de otros grupos, tampoco se ha comparado frente a otras terapias triples y se desconoce su efecto sobre la morbilidad a largo plazo (2,3).

La asociación AL/ME a dosis fijas es bioequivalente con la administración de AL+ME en diferentes preparados, pero no se dispone de ensayos clínicos que la evalúen a dosis fijas, ni de estudios de cumplimiento que demuestren sus ventajas potenciales (2,3). Su perfil de efectos adversos concuerda con el de ambos componentes en monoterapia y su coste es ligeramente superior a la suma de sus componentes e inferior a la mayoría de asociaciones de ME a dosis fijas disponibles (2,3).

Alogliptina no presenta ventajas frente a otros antidiabéticos IDPP-4 (2,8) y algunas evaluaciones consideran que AL/ME a dosis fijas no ha demostrado ventajas clínicas frente a otras alternativas disponibles (9,10). Teniendo en cuenta toda la información anterior, puede concluirse que **la asociación AL/ME a dosis fijas no supone un avance terapéutico** en el tratamiento de la DM2.