

# Saxagliptina/ Metformina

Komboglyze®

**Indicació avaluada:** Tractament de la diabetis mellitus tipus 2 per millorar el control glucèmic en pacients no controlats adequadament amb metformina sola o pacients que ja estan rebent tractament amb saxagliptina i metformina, i com a tractament en combinació amb insulina o amb sulfonilurea (teràpia triple).

**COMPARADORS:** sulfonilurees/metformina, repaglinida/metformina, pioglitazona/metformina, gliptines/metformina.

## Punts clau

- L'associació a dosis fixes de saxagliptina i metformina (SAXA/MET) ha estat autoritzada per al tractament de la diabetis mellitus tipus 2 (DM2) en pacients que no aconsegueixen un control glucèmic adequat en monoteràpia amb metformina a dosi màxima, o que ja estan en tractament amb ambdós fàrmacs administrats per separat, així com en teràpia triple en combinació amb insulina o amb sulfonilurea.
- La combinació de saxagliptina i metformina (SAXA+MET) mostra una eficàcia similar a les associacions de sitagliptina i metformina (SITA+MET) i glipizida+MET en la reducció dels nivells d'hemoglobina glicosilada (HbA1c). Tanmateix, SAXA+MET associada a insulina ha mostrat una reducció modesta i clínicament poc rellevant de l'HbA1c. No es disposen de dades sobre l'eficàcia de saxagliptina en termes de reducció de les complicacions micro i macrovasculars associades a la DM2.
- L'associació SAXA+MET presenta un perfil de seguretat similar a SITA+MET, i una menor incidència d'hipoglucèmies i disminució de pes en comparació amb glipizida+MET. El perfil de seguretat de saxagliptina no està totalment establert i el seu ús s'ha associat al risc d'aparició de reaccions greus d'hipersensibilitat i pancreatitis.

**Paraules clau:** gliptines, inhibidors de la dipeptidil peptidasa 4 (DDP4), diabetis mellitus tipus 2.

INFORME  
D'AVUACIÓ  
COMPARADA I  
DICTAMEN  
PHF-APC\*

N.14/2013

### NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Komboglyze® 2,5 mg/1.000 mg  
i Komboglyze® 2,5 mg/850 mg  
comprimits recoberts amb pel·lícula.  
Bristol Myers Squibb/AstraZeneca EEIG.

### CODI ATC

A10BD

### PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

### DATA D'AUTORITZACIÓ

Novembre 2011

### CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica.

### DATA D'AVUACIÓ

Juny 2013

\* Programa d'Harmonització  
Farmacoterapèutica de Medicaments  
en l'Àmbit de l'Atenció Primària i  
Comunitària del Servei Català de la Salut



## Lloc en la terapèutica

Les recomanacions de les guies de pràctica clínica<sup>1,2</sup> consideren metformina com a primera opció de tractament en el tractament de la DM2, quan el control glucèmic amb dieta i exercici resulta inadequat. Si no s'aconsegueixen els objectius d'HbA1c amb metformina en monoteràpia es recomana afegir una sulfonilurea.

En teràpia doble,<sup>1-4</sup> les gliptines serien una de les alternatives a les sulfonilurees, quan aquestes estan contraindicades, no es toleren, o el risc d'hipoglucèmia o guany de pes és important; i en teràpia triple, el seu ús seria útil en addició a la combinació de metformina més sulfonilurea, si el guany de pes és rellevant<sup>2</sup>.

La guia NICE<sup>1</sup> inclou l'alternativa d'associació de les gliptines amb indicació autoritzada amb sulfonilurea quan la metformina està contraindicada, així com l'addició a la combinació de metformina més sulfonilurea quan la insulina no és acceptada o adequada. Cal valorar la continuïtat als sis mesos de tractament i si la reducció de l'HbA1c és <0,5% suspendre la gliptina<sup>2,4</sup>.

Comparada amb l'associació sulfonilurea+metformina (opció de teràpia doble de primera elecció), SAXA+MET va aconseguir una eficàcia no inferior i una menor incidència d'hipoglucèmies, així com una

disminució de pes enfront de glipizida+metformina<sup>5</sup>. Comparada amb una altra associació de gliptina amb metformina, SAXA+MET ha mostrat una eficàcia no inferior i un perfil de seguretat similar a SITA+MET<sup>6</sup>. En teràpia triple, SAXA+MET associada a insulina ha mostrat una reducció limitada de l'HbA1c (-0,41%), similar a l'observada amb SAXA associada a insulina<sup>7</sup>. Es desconeixen els beneficis de SAXA sobre les complicacions micro i macrovasculars associades a la diabetis, donat que en tots els assajos la variable principal d'eficàcia és la variació de l'HbA1c, i la seva experiència d'ús és menor.

La combinació de SAXA+MET ha demostrat només una eficàcia modesta i la seva experiència d'ús és menor. L'associació a dosis fixes SAXA/MET presenta l'avantatge potencial d'administrar menys comprimits en cada presa. Malgrat això, el seu cost és molt superior al de la combinació més recomanada com a teràpia doble, sulfonilurea més metformina. Per tant, SAXA/MET és una altra opció per a la individualització del tractament antidiabètic, però no suposa un avanç terapèutic en el tractament de la DM2.

## Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

### Indicacions aprovades<sup>8</sup>

- Saxagliptina/metformina (SAXA/MET) està indicat, juntament amb la dieta i l'exercici, per millorar el control glucèmic en pacients adults de 18 anys o més, amb diabetis mellitus tipus 2, no controlats adequadament amb la dosi màxima tolerada de metformina sola o que ja estiguin rebent tractament amb la combinació de saxagliptina i metformina en comprimits diferents.
- SAXA/MET també està indicat en combinació amb insulina (és a dir, tractament de combinació triple), juntament amb la dieta i l'exercici, per millorar el control glucèmic en pacients adults de 18 anys o més, amb diabetis mellitus tipus 2, quan la insulina i metformina soles no proporcionen un control glucèmic adequat.
- SAXA/MET també està indicat en combinació amb una sulfonilurea (és a dir, tractament de combinació triple), juntament amb la dieta i l'exercici, per millorar el control glucèmic en pacients adults de 18 anys o més, amb diabetis mellitus tipus 2, quan

la dosi màxima tolerada tant de metformina com de sulfonilurea no proporcionen un control glucèmic adequat<sup>9</sup>.

### Mecanisme d'acció<sup>8</sup>

Aquesta associació combina dos medicaments antidiabètics amb mecanismes d'acció complementaris per millorar el control glucèmic en pacients amb diabetis tipus 2. Saxagliptina actua com a inhibidor de la 4-dipeptidil peptidasa (DPP-4) provocant un augment dels nivells d'hormones incretines, entre elles el pèptid similar al glucagó (GLP-1) i el pèptid insulino tròpic depenent de glucosa (GIP), la qual cosa estimula la secreció d'insulina i redueix la de glucagó, de forma glucosa depenent. Metformina és una biguanida, que disminueix la producció de glucosa hepàtica i augmenta la sensibilitat a insulina en teixits perifèrics.

## Dades farmacocinètiques<sup>8</sup>

Estudis de bioequivalència realitzats en persones sanes han demostrat que el tractament amb comprimits combinats és bioequivalent a l'administració simultània de les dosis corresponents de saxagliptina i metformina en comprimits diferents<sup>8,10</sup>.

## Posologia i forma d'administració<sup>8</sup>

La dosi és d'un comprimit dues vegades al dia amb aliments.

Els pacients no controlats adequadament amb metformina sola que comencin a prendre aquesta associació, hauran de continuar rebent la mateixa dosi

de metformina que ja estan rebent.

Els pacients adequadament controlats amb saxagliptina i metformina administrades en comprimits diferents i que canviïn a aquesta associació, hauran de prendre el comprimit amb les mateixes dosis de components que ja estan prenent.

Els pacients no controlats adequadament amb tractament combinat d'insulina i metformina, o els pacients controlats amb la combinació triple amb insulina i metformina més saxagliptina en comprimits diferents, hauran de prendre l'associació amb una dosi de metformina similar a la que ja estan prenent. Pot ser necessària una dosi inferior d'insulina per reduir el risc d'hipoglucèmia.

## Dades d'eficàcia

No es disposa de cap assaig clínic realitzat amb l'associació a dosis fixes de saxagliptina/metformina (SAXA/MET).

L'informe d'autorització<sup>10</sup> presenta els resultats de sis assajos clínics, en els quals es va avaluar la combinació saxagliptina i metformina administrades per separat (SAXA+MET), si bé només en un d'ells (considerat l'estudi pivotal) les dosis administrades es corresponen amb la posologia de l'associació SAXA/MET (2,5 mg de SAXA dues vegades al dia). L'informe també inclou dos estudis comparatius de l'associació SAXA+MET enfront d'altres antidiabètics (sitagliptina+metformina<sup>6</sup> i glipizida+metformina<sup>5</sup>). Alguns d'aquests assajos clínics<sup>10-12</sup> ja s'havien presentat per a l'autorització de saxagliptina i estan analitzats en el seu informe d'avaluació elaborat en el 2011<sup>13</sup>.

L'estudi pivotal (estudi CV181080, no publicat), és un assaig clínic, aleatoritzat, multicèntric, doble cec, comparatiu enfront de placebo, de 12 setmanes de durada. Es van incloure 160 pacients amb DM2 amb control glucèmic inadequat (definit com a nivells d'Hb1Ac entre 7% i 10%) en tractament amb metformina en monoteràpia ( $\geq 1.500$  mg/dia). L'assaig va comparar l'efecte de l'addició de saxagliptina 2,5 mg dues vegades al dia enfront de placebo. En el grup SAXA+MET es va observar una reducció significativa de l'HbA1c de 7,92% a 7,36% (diferència de -0,56%; IC 95%: de -0,74% a -0,38%), i en el grup placebo+MET de 7,97% a 7,75% (diferència de -0,22%; IC 95%: de -0,39% a -0,06%). La diferència entre els grups de tractament va ser estadísticament significativa (-0,34%; IC 95%: de -0,58% a -0,10%;  $p=0,0063$ ), encara que clínicament poc rellevant.<sup>10</sup>

L'estudi que compara l'associació SAXA+MET enfront de l'associació sitagliptina+metformina (SITA+MET) és un assaig clínic de no inferioritat, multicèntric, doble cec, de 18 setmanes de durada, en el qual es compara

l'eficàcia i seguretat de l'addició de saxagliptina 5 mg/dia ( $n=403$ ) o sitagliptina 100 mg/dia ( $n=398$ ) en pacients amb DM2 no controlats adequadament (Hb1Ac entre 6,5% i 10%) amb metformina en monoteràpia (dosi estable de 1.500-3.000 mg/dia)<sup>8</sup>. Els canvis en el valor d'HbA1c pel que fa al valor basal van ser de -0,52% en el grup de SAXA+MET i de -0,62% en el grup de SITA+MET. La diferència entre grups va ser de 0,09% (IC 95%: de -0,01% a 0,20%), complint-se el criteri de no inferioritat ( $<0,3\%$ )<sup>6</sup>.

L'altre estudi comparatiu és un assaig clínic de no inferioritat, de 52 setmanes, en 858 pacients amb DM2 no controlats amb dosis estables de metformina (Hb1Ac entre 6,5% i 10%), descrit prèviament en l'informe d'avaluació de saxagliptina<sup>5</sup>. En aquest estudi es va observar una disminució de l'HbA1c a partir del valor basal de -0,74% en el grup SAXA+MET i de -0,80% en el grup glipizida+metformina. La diferència entre grups en el canvi en HbA1c respecte al valor basal va ser de 0,06% (IC 95%: de -0,05% a 0,16%), aconseguint el criteri de no inferioritat preestablert ( $\leq 0,35\%$ ).

Posteriorment s'ha publicat un nou assaig que contempla el tractament triple de saxagliptina, insulina i metformina<sup>9,10</sup> analitzat en un informe addicional de l'EMA<sup>14</sup>, i que s'ha considerat pivotal per a l'autorització de la indicació de l'associació de SAXA/MET amb insulina.

Es tracta d'un assaig aleatoritzat, doble cec, de 24 setmanes de durada, dissenyat per avaluar l'eficàcia i seguretat de saxagliptina en combinació amb insulina sola o amb insulina més metformina enfront de placebo. Es van incloure 455 pacients amb un control glucèmic inadequat (HbA1c  $\geq 7,5\%$  i  $\leq 11\%$ ), estratificats segons l'ús de metformina<sup>7</sup>.

En els pacients tractats amb saxagliptina 5 mg/dia afegida a insulina (amb o sense metformina) es va

observar una disminució significativa de -0,73% en els valors d'HbA1c respecte al valor basal i en els pacients tractats amb placebo del -0,32%, sent la diferència entre ambdós grups de -0,41% (IC 95%: de -0,59% a -0,24%). Els resultats de l'anàlisi estratificada en

funció de l'ús de metformina van ser coincidents amb els de l'anàlisi principal. Aquest estudi va tenir una fase d'extensió de 28 setmanes, en la qual es van confirmar els resultats inicials<sup>14</sup>.

## Dades de seguretat

### Reaccions adverses

Les reaccions adverses més freqüents ( $\geq 1\%$  i  $< 10\%$ ) observades en els assajos clínics realitzats amb saxagliptina, en els estudis post autorització i en les notificacions espontànies són: infeccions del tracte respiratori superior, infeccions del tracte urinari, gastroenteritis, sinusitis, nasofaringitis, cefalea, nàusees, vòmits i erupció cutània<sup>8,10</sup>. Es disposa d'un assaig de seguretat de 4 anys de durada, en el qual no s'han detectat noves troballes de seguretat respecte a la utilització de saxagliptina a llarg termini<sup>16</sup>. En el cas de metformina, les reaccions adverses més freqüents ( $\geq 10\%$ ) són els símptomes gastrointestinals. L'acidosi làctica, encara que molt rara ( $< 0,01\%$ ), és una reacció adversa greu associada a l'ús de metformina<sup>1</sup>.

En l'assaig pivotal, la incidència d'hipoglucèmies va ser superior en el grup de SAXA+MET respecte a placebo+MET (5,4% vs 1,2%). En l'assaig comparatiu enfront de SITA+MET, la taxa d'hipoglucèmies va ser similar en ambdós grups de tractament (3,2% vs 2,8%)<sup>8</sup>, mentre que enfront de glipizida+MET, SAXA+MET es va associar a una menor proporció d'episodis d'hipoglucèmia (3% vs 36,3%). D'altra banda, SAXA+MET es va associar a una lleugera reducció en el pes corporal mentre que glipizida+MET va produir un lleuger augment (-1,1 kg vs +1,1 Kg)<sup>5</sup>. Els abandonaments per efectes adversos són similars entre els grups en tots els assajos clínics.

La fitxa tècnica recull, com a reaccions adverses addicionals poc freqüents ( $\geq 0,1\%$  i  $< 1\%$ ), notificades durant l'experiència post comercialització: pancreatitis, reaccions d'hipersensibilitat, dermatitis, pruriti i urticària<sup>8,10</sup>. Com a reaccions rares ( $\geq 0,01\%$  i  $< 0,1\%$ ) s'han identificat reaccions anafilàctiques, incloent xoc anafilàctic i angioedema<sup>8,10</sup>. Addicionalment, la pancreatitis ha estat assenyalada com un efecte advers dels mimètics de les incretines (anàlegs de GLP1: exenatida, liraglutida, i inhibidors de la DPP-4 o gliptines)<sup>15</sup>. Després de la revisió realitzada sobre les gliptines, el Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'European Medicines Agency (EMA) ha conclòs que, malgrat no haver confirmat un increment del risc, encara existeixen dubtes sobre els efectes a llarg termini, i ha recomanat un monitoratge estret dels efectes adversos<sup>17</sup>.

La seguretat cardiovascular de saxagliptina va ser avaluada en l'estudi SAVOR, on saxagliptina no va incrementar ni reduir la taxa d'esdeveniments isquèmics, si bé va augmentar la taxa d'hospitalitzacions degudes a insuficiència cardíaca<sup>18</sup>.

Finalment, cal esmentar que a més de les incretines, altres hormones gastrointestinals, neuropèptids, citocines i quimiocines són substrats de la DPP-4. Aquest enzim té un paper important en el sistema immunitari. Es desconeix si la inhibició d'aquesta activitat podria tenir efectes adversos a llarg termini.

### Contraindicacions

- Hipersensibilitat a saxagliptina i/o metformina o a algun dels excipients, o historial de reaccions de hipersensibilitat greus a qualsevol inhibidor de la DPP-4, incloent reacció anafilàctica, shock anafilàctic i angioedema.
- Cetoacidosis diabètica, precoma diabètic.
- Insuficiència renal moderada i greu (aclariment de creatinina  $< 60$  ml/min).
- Quadres aguts que puguin alterar la funció renal, com deshidratació, infecció greu i shock.
- Malaltia aguda o crònica que pugui provocar hipòxia tissular, com insuficiència cardíaca o respiratòria, infart de miocardi recent i shock.
- Insuficiència hepàtica.
- Intoxicació etílica aguda, alcoholisme.

### Precaucions<sup>8</sup>

- No s'ha d'utilitzar en pacients amb diabetis mellitus tipus 1 ni en el tractament de la cetoacidosis diabètica.
- **Pancreatitis**. En la experiència post comercialització amb saxagliptina, s'han recollit notificacions de pancreatitis aguda. Els pacients han de ser informats

dels símptomes característics de la pancreatitis aguda, com el dolor abdominal greu i persistent. Davant la sospita de pancreatitis, s'ha d'interrompre el tractament.

- **Acidosi làctica.** Es una complicació metabòlica molt rara però greu, que es pot produir en pacients amb fallada renal significativa o altres comorbiditats associades a hipòxia tissular.
- **Alteracions cutànies.** En l'experiència post comercialització s'han notificat casos d'erupció amb els inhibidors de la DPP-4 i també amb saxagliptina. Es recomana un monitoratge de les alteracions cutànies, com formació de butllofes, ulceració o erupció.
- **Reaccions d'hipersensibilitat.** En la experiència post comercialització amb saxagliptina, s'han notificat reaccions greus d'hipersensibilitat, incloent reacció anafilàctica, shock anafilàctic i angioedema. Davant la sospita, s'ha d'interrompre el tractament.
- **Pacients immunodeprimits.** No s'ha establert el perfil de seguretat i eficàcia de saxagliptina en aquests pacients.
- **Administració de mitjans de contrast iodats.** La seva administració pot provocar fallida renal associada a acidosi làctica, en pacients tractats amb metformina. Cal interrompre el fàrmac abans o en el moment de realitzar la prova i no reprendre'l fins a passades 48 hores, i únicament després d'haver avaluat novament la funció renal.

## Interaccions amb aliments i medicaments<sup>8</sup>

No hi ha estudis d'interacció amb l'associació SAXA/MET. La informació disponible sobre interaccions de cadascun dels principis actius és la següent:

**Saxagliptina.** Les dades clíniques suggereixen que el risc d'interaccions clínicament significatives amb medicaments administrats de forma concomitant és baix.

Cal avaluar amb atenció el control glucèmic, quan s'emprin de forma concomitant saxagliptina i algun dels inhibidors del CYP3A4 (diltiazem, ketoconazole), o algun dels inductors del CYP3A4 (carbamazepina, dexametasona, fenobarbital i fenitoïna).

**Metformina.** S'ha d'evitar el consum d'alcohol i de medicaments que continguin alcohol, pel major risc d'acidosi làctica en la intoxicació etílica aguda.

## Utilització en grups especials<sup>8</sup>

**Pacients d'edat avançada:** Utilitzar amb precaució. Es recomana monitoritzar periòdicament la funció renal.

**Pacients pediàtrics:** No es recomana el seu ús.

**Insuficiència renal:** No es necessari ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal lleu. Està contraindicat en insuficiència renal de moderada a greu (aclarament de creatinina <60 ml/min).

**Insuficiència hepàtica:** Contraindicat.

**Embaràs:** No utilitzar.

**Lactància:** Contraindicat.

## Costos

### Cost incremental

En la Taula 1 es presenten els costos del tractament amb l'associació de SAXA/MET a dosis fixes enfront de diferents fàrmacs considerats de primera línia per a cadascuna de les indicacions considerades.

Taula 1. Comparativa de cost del tractament avaluat enfront d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2013.

	SAXA/MET	Components per separat	Pac. no controlats amb MET	Triple teràpia (amb insulina o amb sulfonilurea)		
		MET+SAX	MET+SU	MET+PIO	MET+IDDP4	MET+GLP1
Presentació	Komboglyze® 2,5/850**  Komboglyze® 2,5/1.000**	Onglyza® 5 mg <sup>†</sup>  Metformina 850 mg EFG <sup>‡</sup> Metformina 1.000 mg EFG <sup>‡</sup>	Glimepirida 1 mg EFG <sup>§</sup> Glimepirida 2 mg EFG <sup>§</sup> Glimepirida 4 mg EFG <sup>§</sup>  Metformina 850 mg EFG <sup>‡</sup> Metformina 1.000 mg EFG <sup>‡</sup>	Competact 15/850 <sup>§§</sup>	Janumet® 50/1.000 <sup>§§</sup> Eucreas® 50/850 i 50/1.000 <sup>¥</sup> Jentadueto® 2,5/850 i 2,5/1.000 <sup>¥</sup>	Byetta® 5 mcg <sup>¥</sup> Byetta® 10 mcg <sup>¥</sup> Victoza® 6 mg/mL <sup>¥¥</sup>  Metformina 850 mg EFG <sup>‡</sup> Metformina 1.000 mg EFG <sup>‡</sup>
Preu envàs (PVP)*	61,19 61,19	55,95  1,94 2,69	7,38 10,19 20,38  1,94 2,69	59,88	61,19 65,57 65,57	112,40 133,47 138,16  1,94 2,69
Preu unitari	1,09	2,00  0,04 0,05	0,06 0,08 0,17  0,04 0,05	1,07	1,09 1,09 1,09	1,87 2,22 4,60  0,04 0,05
Posologia	1 comp c/12	Saxa: 5mg c/24h Met: 850-100 mg c/12	Glime: 1-4 mg c/24h Met: 850-100 mg c/12h	1 comp c/12h	1 comp c/12h	Exenatida: 1 adm c/12h Liragl: 0,6 mg-1,2 mg /dia Met: 850-100 mg c/12h
Cost dia	2,18	2,08-2,11	0,14-0,28	2,14	2,18	3,82-4,71
Cost tractament anual	795,7	758,47-769,42	50,72-101,47	781,10	795,70	1.395,76-1.720,37
Cost incremental anual enfront dels comparadors de referència		+26,28 a +37,23 enfront de MET+SAX (components per separat). +694,23 a +744,98 enfront de MET+glimepirida (tractament de primera elecció en doble teràpia). +14,60 enfront de MET+PIO (alternativa de tractament en triple teràpia). Mateix cost que la resta de combinacions MET+IDDP4 (alternativa de tractament en triple teràpia). -600,06 a - 867,24 enfront de MET+anàleg del GLP1 (alternativa de tractament en triple teràpia).				

Abreviatures: adm: administració; comp: comprimit; glime: glimepirida; IDPP-4: inhibidor dipeptidil peptidasa 4; liragl: liraglutida; MET: metformina; SAXA: saxagliptina; SAXA/MET: saxagliptina i metformina (combinació a dosis fixes); PIO: pioglitazona; SU: sulfonilurea;

\* PVP IVA: \* PVP IVA, consultat en el Catàleg d'especialitats farmacèutiques del CatSalut, 2 de juliol 2013.

\*\*56 comprimits; † 28 comprimits; ‡ 50 comprimits; §: 120 comprimits; §§: 56 comprimits; ¥: 60 dosis; ¥¥: 2 plomes precarregades (15 dosis/ploma aproximadament).

## Recomanacions d'altres agències avaluadores

Només s'ha identificat un informe d'avaluació sobre la combinació a dosis fixes de SAXA/MET, elaborat per l'Scottish Medicines Consortium (SMC). Es tracta d'una avaluació abreujada, on únicament valoren l'ús de saxagliptina i metformina en combinació com a teràpia doble. La recomanació de l'SMC en aquest cas és acceptar

la utilització de SAXA/MET de forma restringida a aquells pacients en els quals no es possible l'addició d'una sulfonilurea al tractament amb metformina. Respecte a la triple teràpia en combinació amb insulina o sulfonilurea, no s'ha emès cap recomanació<sup>19</sup>.



## Conclusions de l'anàlisi comparativa

SAXA/MET es una combinació doble a dosis fixes amb les mateixes indicacions que els seus components per separat.

La combinació avaluada conté entre els seus components un inhibidor de la DPP-4, saxagliptina. Els inhibidors de la DPP-4 no són considerats fàrmacs de primera línia en el tractament de la DM, i haurien de ser utilitzats únicament en aquells pacients en que els fàrmacs de primera línia (com per exemple les sulfonilurees) estiguin contraindicats.

A Espanya es comercialitzen quatre combinacions a dosis fixes compostes per l'associació d'un inhibidor de la DPP-4 més metformina i no existeixen assajos clínics aleatoritzats i doble cec on es comparin aquestes combinacions a dosis fixes. De fet, només s'ha realitzat un assaig clínic administrant els principis actius per separat (SAXA+MET) amb la mateixa posologia que l'associació a dosi fixa, i és un estudi enfront de placebo+MET.

Adicionalment, es disposa de l'informe d'avaluació de saxagliptina, realitzat pel Comitè d'Avaluació de Nous Medicaments (CANM), en el qual va rebre la qualificació de "No suposa un avanç terapèutic"<sup>13</sup>.

Tenint en compte aquestes dades, l'associació a dosis fixes SAXA/MET rep directament la qualificació de Categoria C: "Existeixen alternatives terapèutiques més adequades".

## Dictamen

### QUALIFICACIÓ

A

El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.

B

El seu ús és adequat en situacions concretes.

C

Existeixen alternatives terapèutiques més adequades

En resum, la combinació de SAXA+MET ha demostrat només una eficàcia modesta i la seva experiència d'ús és menor. L'associació a dosis fixes SAXA/MET presenta l'avantatge potencial d'administrar menys comprimits en cada presa. Malgrat això, el seu cost és molt superior al de la combinació més recomanada com a teràpia doble, sulfonilurea més metformina. Per tant, SAXA/MET és una opció més per a la individualització del tractament antidiabètic, però no suposa un avanç terapèutic en el tractament de la DM2.

## Annex I. Taules d'evidència

INFORME DE SAXAGLIPTINA/METFORMINA: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris d'inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (Mida de l'efecte / Intervalls de confiança / valors p)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
CV181080  EPAR  Ref. 10	ACA, doble cec, controlat amb placebo, multicèntric.  <b>Durada:</b> 12 setmanes.  <b>Objectiu:</b> Demostrar la superioritat de saxagliptina enfront de placebo en associació amb metformina, en pacients amb DM2 i inadequat control glucèmic amb metformina en monoteràpia.	<b>N: 160</b> pacients.  <b>Criteris d'inclusió:</b> Pacients 18 a 78 anys. HbA1c: 7-10%, amb dieta i exercici. Dosi de metformina en monoteràpia: $\geq 1.500$ mg/dia). IMC: $\leq 45$ kg/m <sup>2</sup> . Pèptid C en dejú: $\geq 0,8$ ng/ml ( $\geq 0,34$ nmol/ml).  <b>Criteris d'exclusió:</b> Pacients amb diversos criteris fonamentalment aquells basats en les contraindicacions d'ambdós fàrmacs, saxagliptina o metformina.	<b>2 grups:</b> <b>-SAXA+MET:</b> Saxagliptina 2,5 mg/12 h +Metformina basal/12 h ( $\geq 1.500$ mg/dia) (N: 74).  <b>-PLB+MET:</b> Placebo/12 h +Metformina basal/12 h ( $\geq 1.500$ mg/dia) (N: 86).	<b>Eficàcia:</b> <b>Variable principal:</b> Canvis % HbA1c respecte al basal (setmana 12).  <b>Variables secundàries:</b> Canvis en glucosa plasmàtica en dejú (GPA), pacients amb HbA1c $< 7\%$ , % pacients amb HbA1c $\leq 6,5\%$ .  <b>Seguretat:</b> Aparició d'EA, incloent hipoglucèmia i efectes d'especial interès com alteracions cutànies, infeccions, edema localitzat, esdeveniments CV, descens de limfòcits, descens recompte plaquetari, EA greus i abandonaments per EA, i resultats d'ECG, signes vitals, examen físic i proves de laboratori.	<b>Canvi % HbA1c respecte al basal:</b> -SAXA+MET: -0,56%. -PLB+MET: -0,22%.  Diferència entre grups: -0,34%, IC: 95%: -0,58% a -0,10% (p=0,0063).  <b>EA relacionats amb el tractament:</b> -SAXA+MET: 1,4%. -PLB+MET: 3,5%.  <b>Sense abandonaments per EA o EA greus.</b>  <b>EA més freqüents (<math>\geq 2\%</math>):</b> -Infeccions (incloent bronquitis i nasofaringitis): SAXA+MET 6,8% enfront de PLB+MET 12,8%. -Alteracions musculoesquelètiques i del teixit connectiu (incloent mal d'esquena i espasmes musculars): 5,4% enfront de 9,3%. -Alteracions gastrointestinals (incloent diarrea): 4,1% enfront de 7,0%.  <b>Hipoglucèmia:</b> -SAXA+MET: 5,4%. -PLB+MET: 1,2 %.	Assaig no publicat: dades extretes de l'informe EPAR.  <b>Valors mitjans basals de la població:</b> HbA1c: 7,95%.	

Clr: aclariment de creatinina; Cr: creatinina; CV: cardiovascular; DM: diabetis mellitus; EA: esdeveniment advers; ACA: assaig clínic aleatoritzat; ECG: electrocardiograma; GLI: glipizida; INS: insulina; IDPP-4: inhibidors de la dipeptidil peptidasa 4; IC: insuficiència cardíaca; IMC: index de massa corporal; MET: metformina; PLB: placebo; SAXA: saxagliptina; SITA: sitagliptina.

(#) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació  $< 3$



# Annex I. Taules d'evidència

INFORME DE SAXAGLIPTINA/METFORMINA: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris d'inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (Mida de l'efecte / Interval de confiança / valors p)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
<p><b>Scheen AJ. Diabetes Metab Res Rev, 2008.</b></p> <p><b>Ref. 6</b></p> <p>Finançat per Bristol-Myers Squibb/ AstraZeneca.</p>	<p>ACA, doble cec, controlat amb placebo, multicèntric, de no inferioritat.</p> <p><b>Durada:</b> 18 setmanes.</p> <p><b>Objectiu:</b> Avaluar l'eficàcia i seguretat de saxagliptina+metformina vs sitagliptina+metformina en pacients amb DM tipus 2 i inadequat control glucèmic amb metformina sola.</p>	<p><b>N: 801</b> pacients.</p> <p><b>Criteris d'inclusió:</b> Pacients <math>\geq 18</math> anys HbA1c: 6,5%-10%</p> <p>Dosi de MET en monoteràpia: (<math>\geq 1.500</math> mg/dia, almenys les 8 setmanes prèvies).</p> <p>Dones en edat fèrtil amb test negatiu d'embaràs (orina) i utilització de mètodes anticonceptius durant l'estudi i les 4 setmanes posteriors.</p> <p><b>Criteris d'exclusió:</b> Tractament amb una tiazolindiona durant 12 setmanes o amb insulina durant 1 any; tractament previ amb un IDPP-4; tractament actual amb inductors de Citocrom P450 3A4, corticosteroides sistèmics o fàrmacs antivirals per al tractament del VIH; DM tipus 1, antecedents de cetoacidosis diabètica o coma hiperosmolar no cetòtic; esdeveniment CV major en els 6 mesos previs; IC classe III-IV i/o fracció ejecció del ventricle esquerre <math>&lt; 40\%</math>; hemoglobinopaties; abús d'alcohol o drogues de forma recent; Cr <math>\geq 1,5</math> mg/dl en homes i <math>\geq 1,4</math> mg/dl en dones; funció hepàtica alterada; infecció hepàtica amb evidència serològica; alteracions en examen físic, proves de laboratori o ECG.</p>	<p><b>2 grups:</b></p> <p><b>-SAXA+MET:</b> SAXA 5 mg/24 h+MET basal/12 h (1.500-3.000 mg/dia) (N: 403).</p> <p><b>-SITA+MET:</b> SITA 100 mg/24 h+MET basal/12 h (1.500-3.000 mg/dia) (N: 398).</p>	<p><b>Eficàcia:</b></p> <p><b>Variable principal:</b> Canvis en % HbA1c respecte al basal (setmana 18).</p> <p><b>Variables secundàries:</b> % pacients que aconsegueixen HbA1c <math>\leq 6,5\%</math>, % pacients amb HbA1c basal <math>\geq 7,0\%</math> que aconsegueixen HbA1c <math>&lt; 7\%</math>, canvis en GPA, insulina, pèptid C i proinsulina, i canvi en funció de cèl·lules beta.</p> <p><b>Seguretat:</b> Aparició d'EA, resultats d'ECG, signes vitals, examen físic i proves de laboratori. Hipoglucèmia. EA cutanis.</p>	<p>Anàlisi per protocol.</p> <p><b>Canvi % HbA1c respecte al basal:</b> -SAXA+MET: -0,52%. -SITA+MET: -0,62%.</p> <p>Diferència entre grups: -0,09%, IC: 95%: -0,01% a 0,20%. Es compleix criteri de no inferioritat (límit superior de l'IC <math>&lt; 0,3\%</math>).</p> <p><b>EA relacionats amb el tractament:</b> -SAXA+MET: 5,2%. -SITA+MET: 7,5%.</p> <p><b>EA greus relacionats amb el tractament:</b> -SAXA+MET: 0,2%. -SITA+MET: 0,5%.</p> <p><b>Abandonaments per EA:</b> -SAXA+MET: 2,2%. -SITA+MET: 2,3%.</p> <p><b>EA més freqüents (<math>\geq 2\%</math>):</b> -Influenza: SAXA+MET 5,7% enfront de SITA+MET 5,8%. -Infeccions del tracte urinari: 5,7% enfront de 5,3%. -Nasofaringitis: 4,0% enfront de 4,0%.</p> <p><b>Hipoglucèmia:</b> -SAXA+MET: 3,2%. -SITA+MET: 2,8%.</p> <p><b>EA cutanis</b> relacionats amb el fàrmac segons l'investigador: les diferències no van ser considerades clínicament rellevants (SAXA 0,7% enfront de SITA 1,5%).</p>	<p>En la inclusió dels pacients, es va establir com a màxim un 25% de pacients en rang d'HbA1c <math>&gt; 6,5\%</math> i <math>&lt; 7,0\%</math>.</p> <p>Valores mitjans basals de la població: HbA1c: 7,7%.</p> <p>Dosi mitjana de MET: 1.829 mg/dia.</p>	<p><b>Total : 4 punts</b></p> <p>Aleatoritzat: 1 Doble cec: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització adequada: 0 Emmascarament: 1</p>

Clr: aclariment de creatinina; Cr: creatinina; CV: cardiovascular; DM: diabetis mellitus; EA: esdeveniment advers; ACA: assaig clínic aleatoritzat; ECG: electrocardiograma; GLI: glipizida; INS: insulina; IDPP-4: inhibidors de la dipeptidil peptidasa 4; IC: insuficiència cardíaca; IMC: index de massa corporal; MET: metformina; PLB: placebo; SAXA: saxagliptina; SITA: sitagliptina.

(#) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació  $< 3$

## Annex I. Taules d'evidència

INFORME DE SAXAGLIPTINA/METFORMINA: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris d'inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (Mida de l'efecte / Interval de confiança / valors p)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
<p><b>Göke B.</b> Int J Clin Pract, 2010.</p> <p><b>Ref. 5</b> Finançat per Bristol-Myers Squibb/ AstraZeneca</p>	<p>ACA, multicèntric, doble cec, amb control actiu, de no inferioritat.</p> <p><b>Durada:</b> 52 setmanes.</p> <p><b>Objectiu:</b> Avaluar l'eficàcia de saxagliptina+metformina vs glipizida+metformina en pacients amb DM2 i inadequat control glucèmic amb metformina sola.</p>	<p><b>N: 858</b> Pacients.</p> <p><b>Criteris d'inclusió:</b> Pacients <math>\geq 18</math> anys amb DM2 en tractament amb dosi estable de metformina (<math>\geq 1.500</math> mg/dia) almenys les 8 setmanes prèvies i amb HbA1c entre 6,5-10%.</p> <p><b>Criteris d'exclusió:</b> DM tipus 1; història de cetoacidosi diabètica o coma hiperosmolar no cetòtic; tractament amb insulina l'any previ; tractament amb tiazolidindiona les 12 setmanes prèvies; tractament amb glucocorticoides sistèmics; tractament previ amb IDPP 4; donació de sang; plasma o plaquetes en els 3 mesos previs a la inclusió; IC nivell NYHA III-IV o fracció de ejecció del ventricle esquerre <math>&lt; 40\%</math>; esdeveniment CV important en els 6 mesos previs; història de hemoglobinopaties; historial d'abús de alcohol o drogues durant l'any anterior; tractament amb medicaments antiretrovirals enfront de VIH; tractament amb inductors potents del citocrom P450 3A4; malaltia hepàtica activa o alteracions en tests de funció hepàtica, renal o hematològica.</p>	<p><b>2 grups:</b> -SAXA+MET: SAXA 5 mg+MET (<math>\geq 1.500</math> mg/dia) (N: 428). -GLI+MET: GLI*5-20 mg+MET (<math>\geq 1.500</math> mg/dia) (N: 430). * la dosis de GLI es va titular durant un període de 18 setmanes fins a obtenir un efecte òptim o fins la dosi màxima tolerada.</p>	<p><b>Eficàcia:</b> <b>Variable principal:</b> Canvis en % HbA1c respecte al valor basal en la setmana 52.</p> <p><b>Variables secundàries:</b> Canvis en GPA, insulina, pèptid C, glucagó i proinsulina, % pacients que aconsegueixen HbA1c <math>\leq 6,5\%</math>, canvi en % HbA1c respecte al valor basal en pacients amb HbA1c basal <math>\geq 7,0\%</math>, % pacients amb HbA1c basal <math>\geq 7,0\%</math> que aconsegueixen HbA1c <math>&lt; 7\%</math>, canvi en funció de cèl·lules beta.</p> <p><b>Seguretat:</b> Aparició d'EA relacionats amb el tractament, abandonament de l'estudi per EA i morts. Hipoglucèmia. Canvis en el pes respecte a valor basal. EA d'especial interès (limfopènia, trombocitopènia, alteracions cutànies, edema localitzat, infeccions, esdeveniments CV). Valors de laboratori, ECG, signes vitals, examen físic.</p>	<p>Anàlisi per protocol.</p> <p><b>Canvi % HbA1c respecte al basal:</b> -SAXA 5 mg+MET: -0,74% (0,038). -GLI+MET: -0,80% (0,038).</p> <p>Diferència entre grups: 0,06%, IC: 95%: -0,05% a 0,16%. Es compleix criteri de no inferioritat.</p> <p><b>Abandonaments per EA:</b> -SAXA+MET: 4,2%. -GLI+MET: 4,4%.</p> <p><b>EA relacionats amb el tractament:</b> -SAXA+MET: 9,8%. -GLI+MET: 31,2% (a càrrec de la major freqüència d'hipoglucèmia en aquest grup).</p> <p><b>EA més freqüents (<math>\geq 5\%</math>) exclusos</b> esdeveniments d'hipoglucèmia: Nasofaringitis (SAXA 9,6% vs GLI 8,6%), diarrea (5,1% vs 3,7%).</p> <p><b>% pacients amb <math>&gt; 1</math> esdeveniment d'hipoglucèmia:</b> -SAXA+MET: 3,0%. -GLI+MET: 36,3%.</p> <p><b>Canvis en el pes respecte a valor basal:</b> -SAXA+MET: -1,1 kg. -GLI+MET: +1,1 kg.</p>	<p><b>Valors mitjans basals de la població:</b> HbA1c: 7,7 %.</p> <p><b>Dosi mitjana de metformina:</b> 1.910 mg/dia.</p> <p><b>Dosi mitjana glipizida:</b> 14,7 mg/dia (50% pacients amb dosis màxima de 20 mg/dia).</p> <p><b>% abandonament global (225/858):</b> 26,2.</p>	<p><b>Total : 5 punts</b></p> <p>Aleatoritzat: 1 Doble cec: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització adequada: 1 Emmascarament: 1</p>

Clr: aclariment de creatinina; Cr: creatinina; CV: cardiovascular; DM: diabetis mellitus; EA: esdeveniment advers; ACA: assaig clínic aleatoritzat; ECG: electrocardiograma; GLI: glipizida; INS: insulina; IDPP-4: inhibidors de la dipeptidil peptidasa 4; IC: insuficiència cardíaca; IMC: índex de massa corporal; MET: metformina; PLB: placebo; SAXA: saxagliptina; SITA: sitagliptina.

(#) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació  $< 3$

## Annex I. Taules d'evidència

INFORME DE SAXAGLIPTINA/METFORMINA: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris d'inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (Mida de l'efecte / Intervalls de confiança / valors p)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
<p><b>CV181057</b></p> <p><b>Barnett AH. et al.</b> Curr Med Res Opin. 2012</p> <p><b>Ref. 7</b></p> <p>Finançat per Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca</p>	<p>ACA, doble cec, controlat amb placebo.</p> <p><b>Durada:</b> 24 setmanes.</p> <p><b>Objectiu:</b> Avaluar l'eficàcia i seguretat de saxagliptina en combinació amb insulina, sola o amb metformina, en pacients amb DM2 i inadequat control glucèmic.</p>	<p><b>N: 455</b> pacients amb DM2 aleatoritzats (2:1).</p> <p><b>Criteris d'inclusió:</b> 18 a 78 anys. HbA1c: 7,5-11%. Dosi estable de insulina: <math>\geq 30</math> UI/dia i <math>\leq 150</math> UI/dia amb variació <math>\leq 20\%</math>, sola o combinada amb dosi estable de metformina durant <math>\geq 8</math> setmanes prèvies. IMC: <math>&lt; 45 \text{ kg/m}^2</math>. Pèptic C en dejú: <math>\geq 0,8 \text{ ng/ml}</math> (<math>\geq 0,3 \text{ nmol/l}</math>).</p> <p><b>Criteris d'exclusió:</b> DM mal controlada (poliúria i polidípsia amb pèrdua de pes <math>&gt; 10\%</math> en els 3 mesos previs a l'screening; antecedents de cetoacidosi diabètica o coma hiperosmolar no cetòtic); esdeveniment CV major en els 6 mesos previs; IC classe III-IV i/o fracció ejecció del ventricle esquerre <math>&lt; 40\%</math>; Clcr <math>&lt; 60 \text{ ml/min}</math>; antecedents de malaltia renal inestable o hemoglobinopaties; abús d'alcohol o drogues durant l'any previ; malaltia psiquiàtrica major; malaltia hepàtica activa o alteracions en analítica de funció hepàtica o renal; T4 lliure o anèmia; tractament amb antidiabètics diferents d'INS i MET o amb inductors potents de citocrom P450 3A4; pacients immunocompromesos o en tractament amb corticosteroides de forma crònica o intermitent repetida.</p>	<p><b>2 grups:</b> <b>-SAXA+INS (amb/sense MET):</b> SAXA 5 mg+INS (N: 304). (69% dels pacients amb MET).</p> <p><b>-PLB+INS (amb/sense MET):</b> Placebo+INS (N: 151). (70% dels pacients amb MET).</p>	<p><b>Eficàcia:</b> <b>Variable principal:</b> Canvis en % HbA1c respecte al basal (setmana 24).</p> <p><b>Variables secundàries:</b> Canvis en glucosa postpandrial (GPP) respecte als valors basals i de GPA, % pacients amb HbA1c <math>&lt; 7\%</math>, canvi en dosi diària mitjana d'insulina respecte a dosi basal.</p> <p><b>Seguretat:</b> Aparició d'EA i EA greus relacionats amb el tractament. Proporció de pacients amb hipoglucèmia. Valors de laboratori, ECG, signes vitals i examen físic.</p>	<p><b>Canvis en % HbA1c respecte al valor basal:</b> -SAXA+INS (amb/sense MET): -0,73%. -PLB+INS (amb/sense MET): -0,32%.</p> <p>Diferència entre grups: -0,41%, IC: 95%: -0,59% a -0,24% (<math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p><b>Anàlisi de la diferència entre grups segons l'ús o no de MET:</b> -Amb MET: -0,41%, IC: 95%: -0,62% a -0,20%. -Sense MET: -0,41%, IC: 95%: -0,72% a -0,10%.</p> <p><b>Abandonaments per EA:</b> -SAXA+INS (amb/sense MET): 2,0%. -PLB+INS (amb/sense MET): 2,0%.</p> <p><b>EA relacionats amb el tractament:</b> -SAXA+INS (amb/sense MET): 14,1%. -PLB+INS (amb/sense MET): 17,2%.</p> <p><b>EA greus relacionats amb el tractament:</b> -SAXA+INS (amb/sense MET): 0,7%. -PLB+INS (amb/sense MET): 0%.</p> <p><b>EA més freqüents (<math>\geq 5\%</math>):</b> Similar en pacients amb o sense metformina. -Infecció tracte urinari: SAXA+INS 5,9% enfront de PLB+INS 6,0%. -Influenza: 3,0% enfront de 6,6%. -Dolor extremitats: 1,6% enfront de 6,0%</p> <p><b>%Hipoglucèmia:</b> -SAXA+INS (amb/sense MET): 5,3%. -PLB+INS (amb/sense MET): 3,3%.</p>	<p>L'estudi va ser realitzat per l'aprovació de la indicació de saxagliptina en combinació amb insulina, amb o sense metformina.</p>	<p><b>Total : 4 punts</b></p> <p>Aleatoritzat: 1 Doble cec: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització adequada: 1 Emmascarament: 0</p>

Clcr: aclariment de creatinina; Cr: creatinina; CV: cardiovascular; DM: diabetis mellitus; EA: esdeveniment advers; ACA: assaig clínic aleatoritzat; ECG: electrocardiograma; GLI: glipizida; INS: insulina; IDPP-4: inhibidors de la dipeptidil peptidasa 4; IC: insuficiència cardíaca; IMC: index de massa corporal; MET: metformina; PLB: placebo; SAXA: saxagliptina; SITA: sitagliptina.

(#) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació  $< 3$

## BIBLIOGRAFIA

1. National Institute of Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. May 2009. Disponible a: <http://guidance.nice.org.uk/CG87/Guidance/pdf/English>
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes: guideline nr. 116. 2010. Disponible a: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html>
3. 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.
4. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut. Barcelona, 2013.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Fitxa tècnica de Komboglyze®. Laboratori Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002059/WC500119388.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002059/WC500119388.pdf)
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios. Enero 2013. Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2013/enero/docs/informe-mensual-enero-2013.pdf>
10. 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 a: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002059/human\\_med\\_001516.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002059/human_med_001516.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
11. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Gross JL, Duan RY, Ravichandran S i 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.
12. 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.
13. Saxagliptina. Informe de evaluación realizado per el Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos. Disponible a: [http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/dictamen\\_saxagliptina.pdf](http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/dictamen_saxagliptina.pdf)
14. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Type II variation assesment report. Komboglyze®. 2012. EMA/70628/2013. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002059/WC500138622.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002059/WC500138622.pdf)
15. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): risk of acute pancreatitis. *Drug Safety Update* 2012; 6 (2): A3. Disponible a: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con185631.pdf>
16. Rosenstock J, Gross JL, Aguilar-Salinas C et al. Long term 4-year safety of saxagliptin in drug-naive and metformin-treated patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2013. DOI: 10.1111/dme.12267.
17. European Medicines Agency. Press release. Investigation into GLP-1 based diabetes therapies concluded. 26 July 2013. EMA/463027/2013. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/07/WC500146619.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146619.pdf)
18. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg G, D'Avignon J. Saxagliptin And Cardiovascular Outcomes In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal Of Medicine* 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684.
19. Saxagliptin plus metformin, 2.5mg/850mg and 2.5mg/1.000mg tablets (Komboglyze®) No: 870/13. Scottish Medicines Consortium. May 2013.

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

### Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: **Saxagliptina/ Metformina**. Tractament de la diabetis mellitus tipus 2 per millorar el control glucèmic en pacients no controlats adequadament amb metformina sola o pacients que ja estan rebent tractament amb saxagliptina i metformina, i com a tractament en combinació amb insulina o amb sulfonilurea (teràpia triple). Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013.

© 2013, Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació  
Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, Desembre 2013. Barcelona

Dipòsit Legal: B. 29644-2013