

Alogliptina/pioglitazona

Indicació avaluada: Tractament de la diabetis mellitus tipus 2 en adults (especialment amb sobrepès) ≥ 18 anys, com a tractament addicional a la dieta i l'exercici per millorar el control glucèmic en pacients que no estan adequadament controlats amb pioglitazona sola en els quals la metformina no és apropiada degut a contraindicacions o intolerància; pacients ja tractats amb la combinació d'alogliptina i pioglitazona en comprimits separats; en combinació amb metformina (teràpia combinada triple) en pacients que no estan adequadament controlats amb la dosi màxima tolerada de metformina i pioglitazona.

Comparadors: pioglitazona o IDPP4 en teràpia doble amb sulfonilurees; pioglitazona, IDPP4 o anàlegs del GLP-1 en teràpia triple amb metformina i sulfonilurees; insulina.

Punts clau

- Alogliptina/pioglitazona (ALO/PIO) és una combinació a dosis fixes d'un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (IDPP4) i una tiazolidinediona per millorar el control glucèmic en pacients amb diabetis mellitus tipus 2.
- Ambdós fàrmacs estan comercialitzats en forma de monocomponent. **Alogliptina** ha estat avaluada recentment pel programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària (PHF-APC), conclouent que no suposa un avantatge terapèutic en la indicació aprovada comparada amb les alternatives ja existents amb major experiència d'ús.
- Alogliptina combinada amb altres hipoglucemians presenta un efecte addicional en la reducció de l'HbA1c (variable subrogada) modest (0,5% - 0,6%) i no disposa de dades de reducció de les complicacions micro i macrovasculars associades a la DM2.
- No existeix nova evidència científica que aportï informació addicional sobre l'eficàcia ja coneguda d'alogliptina o de pioglitazona. Les dades d'eficàcia i seguretat provenen dels assajos realitzats amb alogliptina i pioglitazona en comprimits separats (ALO + PIO) i només es disposa d'estudis que demostren la bioequivalència de la combinació a dosis fixes.
- La combinació doble ALO + PIO ha estat avaluada en un nombre relativament reduït de pacients, mostrant reduccions modestes de l'HbA1c. No ha estat comparada amb altres dobles o triples teràpies de referència.
- Pel que fa a la seva seguretat, l'associació ALO + PIO presenta un perfil similar al dels seus components separatament. ALO ha mostrat que no augmenta els esdeveniments cardiovasculars majors i el seu perfil de seguretat és l'esperat per un IDPP4, incloent la pancreatitis. Preocupen, però, els casos d'hepatotoxicitat notificats en el període postcomercialització d'ALO i es recomana realitzar proves de funció hepàtica a l'inici i durant el tractament.
- La combinació no s'ha d'utilitzar en pacients amb insuficiència cardíaca degut a pioglitazona i tampoc en pacients amb insuficiència hepàtica (tant ALO com PIO s'han relacionat amb alteracions hepàtiques).

Paraules clau: gliptines, inhibidors de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4); pioglitazona, diabetis mellitus tipus 2; doble teràpia; triple teràpia.

INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN ALOGLIPTINA/ PIOGLITAZONA

N.08/2016

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Incesync®, comprimits 12,5 mg/30 mg i 25 mg/30 mg envernissats amb pel·lícula (28 comprimits); Takeda Pharma AS; Menarini

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Mannitol (E-421), croscarmel·losa sòdica, lactosa monohidrat

CODI ATC

A10BD09

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Gener 2014

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica

DATA D'AVALUACIÓ

Desembre 2015

* 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

La diabetis mellitus (DM) tipus 2 és una malaltia crònica amb un gran impacte en la morbiditat i mortalitat, així com en el consum de recursos sanitaris. En el tractament farmacològic de la DM2, les recomanacions de les guies de pràctica clínica situen a metformina (MET) com la primera opció terapèutica en aquells pacients en qui les mesures no farmacològiques han resultat ineficaces per aconseguir un bon control glucèmic¹⁻⁴. En cas d'intolerància o contraindicació a MET, es pot considerar una sulfonilurea (SU) com a tractament d'inici¹.

Si la monoteràpia resulta ineficaç, es recomana la doble teràpia amb l'associació de MET més SU. Com a alternatives a MET o SU (quan existeixi intolerància o contraindicació) i en funció de les comorbiditats i/o les característiques individuals del pacient, pioglitazona (PIO), les glinides o els inhibidors de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP4) es poden utilitzar en teràpia doble¹⁻⁴.

En els casos als quals la teràpia doble tampoc aconsegueixi un control adequat, es recomana l'addició d'un altre agent antidiabètic, preferentment insulina, llevat de situacions en les quals hi hagi algun inconvenient per a la insulinització segons les característiques del pacient i el seu ús pugui ser inadequat. Com a alternativa es pot considerar l'addició d'un tercer antidiabètic oral¹⁻⁴.

L'associació avaluada conté ALO i PIO com a principis actius associats a dosis fixes. **Alogliptina**, que és el cinquè IDPP4 disponible, ha estat recentment avaluat pel programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària (PHF-APC), conclouent que no suposa un avantatge terapèutic per al tractament de la DM2.

Els IDPP4 assoleixen disminucions en l'HbA1c modestes, d'entre el 0,5% - 1,0%, tenen un efecte neutre sobre el pes i no augmenten el risc d'hipoglucèmies. Tanmateix tenen un risc incrementat de reaccions adverses com la hipersensibilitat i la pancreatitis. En estudis de seguretat cardiovascular, sitagliptina, saxagliptina i ALO no augmenten els esdeveniments cardiovasculars majors, però saxagliptina va mostrar un augment de

l'hospitalització per insuficiència cardíaca. En cap cas, no han demostrat millorar la incidència de complicacions micro i macrovasculars. El seu cost en relació amb altres hipoglucemians és molt elevat. Per tot això, els IDPP4 no són considerats fàrmacs de primera línia en el tractament de la DM2, i en combinació haurien de ser utilitzats únicament en aquells pacients en què els fàrmacs de primera línia (com per exemple les sulfonilurees) estiguin contraindicats per risc d'hipoglucèmies. La sitagliptina és l'IDPP4 amb major experiència d'ús i perfil de seguretat¹.

PIO tampoc es considera un fàrmac de primera línia en el tractament de la DM2 i es recomana usar-lo en pacients amb obesitat abdominal sense insuficiència cardíaca o hepàtica en els quals les sulfonilurees estiguin contraindicades per risc d'hipoglucèmia.

Per tant, a la pràctica el nombre de pacients que es podrien beneficiar d'una combinació d'un IDPP4 amb PIO és escàs i només seria una opció, entre d'altres, en cas de pacients que presentin intolerància o contraindicació tant a metformina com a sulfonilurees.

Es desconeixen els beneficis reals de l'associació ALO/PIO sobre la morbiditat i mortalitat cardiovascular. L'aportació de la combinació doble ALO/PIO en la reducció de l'HbA1c (variable subrogada) és modesta tant en doble teràpia com en triple teràpia. El perfil de seguretat és similar al dels seus components per separat. ALO/PIO està contraindicada en pacients amb insuficiència hepàtica i cardíaca. Encara que no existeixen estudis d'adherència que ho corroborin, la combinació a dosis fixes podria oferir l'avantatge d'afavorir el compliment en els pacients que ja estan sent tractats amb la combinació d'ALO i PIO a dosis estables.

A la pràctica clínica els pacients candidats a rebre la combinació d'un IDPP4 amb pioglitazona són limitats i, d'acord amb els resultats d'eficàcia i seguretat disponibles, l'associació d'alogliptina/pioglitazona no suposa un avenç terapèutic en el tractament de la DM2.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades⁵

L'associació ALO/PIO està indicada en el tractament d'adults ≥ 18 anys com a adjuvant a la dieta i l'exercici físic per millorar el control glucèmic en les situacions següents:

- Pacients (especialment aquells amb sobrepès) que no estan adequadament controlats amb PIO sola, i per aquells en què la metformina no és apropiada degut a contraindicacions o intolerància o aquells que ja estan essent tractats amb la combinació d'ALO i PIO en comprimits separats.

- En combinació amb metformina (teràpia combinada triple) en pacients (especialment aquells amb sobrepès) que no estan adequadament controlats amb la dosi màxima tolerada de metformina i PIO.

Mecanisme d'acció⁵

ALO és un inhibidor potent de la 4-dipeptidil peptidasa (DPP4) provocant un augment dels nivells d'hormones incretines, entre elles el pèptid similar al glucagó (GLP-1) i el pèptid insulínotrop dependent de glucosa (GIP), la qual cosa estimula la secreció d'insulina i redueix la de glucagó, de forma glucosa dependent.

La PIO és un antidiabètic del grup de les tiazolidinediones, efectiu només en presència d'insulina. És un agonista selectiu dels receptors nuclears específics, concretament del receptor gamma activat del proliferador dels peroxisomes (PPAR-gamma) que es troba a les cèl·lules del fetge, del teixit adipós i del múscul esquelètic on s'incrementa la sensibilitat a la insulina. En casos de resistència a la insulina, PIO redueix la producció de glucosa hepàtica i n'incrementa l'ús a nivell perifèric.

Dades farmacocinètiques⁵

S'ha demostrat que la combinació ALO/PIO és bioequivalent a ALO i PIO com a comprimits individuals administrats de forma simultània.

L'administració concomitant amb aliments no va donar lloc a una variació en l'exposició total (AUC) de cap dels components. En conseqüència ALO/PIO es pot administrar amb o sense aliments.

ALO no es metabolitza de forma extensa i aproximadament el 60% - 70 % de la dosi s'excreta inalterada en orina. S'han identificat dos metabòlits menors: un actiu (M1 < 1%), i un altre inactiu (M2 < 6%). El metabolisme es

realitza principalment a través del citocrom CYP3A4. No s'han detectat efectes rellevants d'ALO sobre els principals citocroms hepàtics ni dels transportadors renals. La semivida d'eliminació és de 21 hores. PIO es metabolitza àmpliament pels citocroms P450 CYP2C8. Tres de sis metabòlits són actius. La PIO i tots els seus metabòlits actius s'uneixen àmpliament a les proteïnes plasmàtiques (> 99%). Un 45% és eliminat per l'orina i un 55% en femta.

Posologia i forma d'administració⁵

La dosi recomanada d'ALO/PIO és un comprimit de 25 mg/30 mg un cop al dia. Cal tenir en compte que si el pacient estava prenent una dosi de PIO 45 mg, caldrà mantenir el comprimit de PIO 15 mg.

No s'ha d'excedir la dosi màxima recomanada de 25 mg d'ALO.

S'ha observat un augment del risc d'hipoglucèmia quan ALO/PIO s'associa a metformina. Si apareix hipoglucèmia en aquest tractament combinat triple cal considerar reduir la dosi de PIO o metformina.

En pacients amb una insuficiència renal lleu o edat avançada no és necessari ajustar la dosi d'ALO/PIO. En pacients amb insuficiència renal moderada (aclarament de creatinina [ClCr] ≥ 30 a ≤ 50 ml/min), s'ha d'administrar la meitat de la dosi recomanada d'ALO (12,5 mg/30 mg d'ALO/PIO). ALO/PIO no està recomanat en pacients amb insuficiència renal greu (ClCr < 30 ml/min) o malaltia renal terminal que requereix diàlisi.

Es pot administrar amb o sense aliments. Els comprimits s'han d'empassar sencers amb aigua. En cas d'oblit de dosi cal prendre-la tan ràpid com el pacient ho recordi. No s'ha de prendre una dosi doble el mateix dia.

Evidència disponible

No s'han realitzat estudis d'eficàcia amb la combinació a dosis fixes d'ALO/PIO. Per aquest motiu, l'informe de l'Agència Europea del Medicament (EMA) ha incorporat estudis que demostren la bioequivalència de la combinació a dosis fixes amb els comprimits administrats separatament⁶.

D'aquesta manera, les dades d'eficàcia i seguretat per a la combinació procedeixen de 2 assajos clínics de fase III, aleatoritzats, amb cegament doble, un controlat

amb placebo de 26 setmanes de durada⁸ i l'altre amb comparador actiu de 52 setmanes de durada⁹, en els quals ALO i PIO (sols o amb altres hipoglucèmians) es van administrar de forma simultània però en comprimits separats (veure taula 1). També es disposa d'un estudi de suport de 26 setmanes que avalua la combinació ALO/PIO com a teràpia d'inici (pacients naïfs),¹⁰ però aquest estudi no serà valorat en l'informe perquè no correspon amb cap de les indicacions autoritzades per ALO/PIO.

Taula 1. Característiques dels assajos clínics inclosos en l'informe d'avaluació

Estudis	Disseny	Població	Durada	Grup Intervenció	Grup control
009 ⁸	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	493 pacients amb DM2 en tractament previ amb PIO ± MET o SU	26 setmanes	ALO 12,5 i 25 mg + PIO ± MET o SU	PBO + PIO ± MET o SU
322OPI-004 ⁹	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble, no inferioritat*	803 pacients amb DM2 en tractament previ amb PIO i MET	52 setmanes	ALO 25 mg + MET + PIO 30 mg	MET + PIO 45 mg

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **ALO:** alogliptina; **DM2:** diabetis mellitus tipus 2; **MET:** metformina; **PBO:** placebo; **PIO:** pioglitazona; **SU:** sulfonilurea.

*marge de no inferioritat preespecificat: 0,3%.

La variable principal d'eficàcia dels estudis va ser la reducció dels nivells plasmàtics d'HbA1c respecte als valors basals a les 26 o 52 setmanes depenent de l'estudi. Com a variables secundàries d'eficàcia es van incloure, entre altres, la modificació en el pes corporal,

diferents paràmetres de la glucosa plasmàtica (glucèmia en dejú, glucèmia postprandial), la taxa de resposta (% pacients amb HbA1c ≤ 7,0%), la incidència d'hiperglucèmia i la necessitat de rescat per hiperglucèmia.⁶

Dades d'eficàcia

Els 2 estudis de fase III van incloure un total de 1.296 pacients, majoritàriament de raça blanca (67%), amb una edat mitjana de 55 anys, dels quals un 18% eren ≥ 65 anys i un 2% almenys tenien 75 anys. L'índex de massa corporal (IMC) mitjà es trobava entre 32 - 33 kg/m². La durada mitjana de la DM2 era de 7,16 anys en l'estudi 322OPI-004 i de 7,58 en l'estudi 009. L'HbA1c basal era de 7,38 a 7,76 en l'estudi 009 i de 8,13 a 8,25 en l'estudi 322OPI-004.

En l'estudi 009 davant de placebo, l'ALO s'afegia al tractament amb PIO en pacients tractats amb o sense metformina o sulfonilurea. Es van trobar diferències estadísticament significatives en la reducció de l'HbA1c a la setmana 26 (veure taula 2). Les reduccions (enfront de placebo) es van observar independentment de la dosi de PIO o de si el pacient rebia o no metformina o sulfonilurea. Només un 23% (112) dels pacients inclosos en l'estudi van rebre solament la combinació d'ALO i PIO, per tant el nombre de pacients rebent doble teràpia ALO + PIO és limitat^{6,8}. No es van trobar diferències en la variable principal entre els pacients < 65 anys o ≥ 65 anys, però cal tenir en compte que el número de pacients ≥ 65 anys era baix (71 pacients).

En l'estudi amb comparador actiu (322OPI-004)⁹, es va avaluar l'eficàcia d'ALO enfront la titulació de dosi de

PIO de 30 mg a 45 mg en pacients amb en tractament combinat amb PIO (30 mg) i metformina (dosi optimitzada a ≥ 1.500 mg/dia o dosi màxima tolerada). El marge de no inferioritat establert va ser de 0,3% per a la variable primària d'eficàcia (reducció dels nivells plasmàtics d'HbA1c en la setmana 26 i 52) i si es complia la no inferioritat es realitzaria un test de superioritat a la setmana 52.

En l'anàlisi de la població per protocol la combinació d'ALO 25 mg + MET + PIO 30 mg va demostrar tant la no inferioritat com la superioritat comparada amb MET + PIO 45 mg a la setmana 52 (veure taula 2 i Annex 1). Els resultats en la població per intenció de tractar van ser similars. Cal remarcar que aquest estudi compara una triple teràpia amb una doble teràpia.

Efectes sobre el pes corporal

No es van observar diferències en el pes corporal entre els diferents grups de tractament en cap dels dos estudis. Concretament, en l'estudi 322OPI-004 en tots dos grups es va observar un augment lleuger del pes (+1,10 kg i +1,60 kg en el grup ALO 25 + MET + PIO 30 i MET + PIO 45 respectivament),^{8,9} però sense diferències significatives. Aquests increments no es van considerar clínicament rellevants.

Taula 2. Resultats d'eficàcia (reducció mitjana de l'HbA1c [%]) d'ALO/PIO en tractament combinat vs. placebo o comparador actiu a la setmana 26 i 52 respectivament.

Estudi	Tractament de base	Grup intervenció		Grup control		Diferència entre tractaments (%) (IC)
		N	Reducció mitjana (%)	N	Reducció mitjana (%)	
009^a	PIO ± MET o SU*	ALO 25 mg + PIO ± MET o SU (195)	-0,80	PBO + PIO ± MET o SU (95)	-0,19	-0,61 (IC95% -0,80 a -0,41); < 0,001
3220 PI-004⁹⁹	MET + PIO 30 mg	ALO 25 mg + MET + PIO 30 mg (303)	-0,70	MET + PIO 45mg (306)	-0,29	-0,42 (IC97,5% ∞, -0,28)

ALO: alogliptina; **MET:** metformina; **PBO:** placebo; **PIO:** pioglitazona; **SU:** sulfonilurea.

* El 75 % dels pacients estava en tractament de base amb metformina (56%) o sulfonilurea (21%).

∞ Anàlisi per protocol.

Dades de seguretat^{5,6}

Les dades de seguretat sobre la combinació ALO/PIO procedeixen de l'anàlisi de les dades dels estudis disponibles (pivots i de suport), així com de les dades de seguretat dels principis actius separatament.

Un total de 1.908 pacients han rebut ALO + PIO en estudis de fase III, dels quals 195 han estat tractats amb la combinació durant un any (≥ 52 setmanes). La incidència d'esdeveniments adversos d'ALO/PIO, va ser similar entre els grups, tant en l'estudi 009 (72,4% ALO + PIO vs. 64,9% PBO) com en l'estudi 3220PI-004 (68,9% ALO + MET + PIO 30 vs. 68,9% MET + PIO 45).

El perfil d'efectes adversos observats amb la combinació a dosis fixes és concordant amb el perfil conegut per a cada un dels dos fàrmacs en monoteràpia i les condicions esperades de la població amb DM2. PIO no va disminuir la seguretat i tolerabilitat d'ALO. La majoria d'efectes adversos van ser lleus o moderats. El percentatge de pacients que va discontinuar el tractament degut a un efecte advers va ser d'entre el 3% - 4% i similar entre els diferents grups de tractament.

Els efectes adversos (EA) notificats amb més freqüència (≥ 5%) en els pacients tractats amb la combinació van ser: nasofaringitis, infecció de tracte respiratori superior, infecció de tracte urinari, mal de cap, grip, hipertensió.

En el programa clínic d'ALO/PIO es van notificar 3 morts en pacients que presentaven factors de risc CV. La incidència d'efectes adversos greus va ser similar en els diferents grups en l'estudi 009 i 3220PI-004 (6,5% i 5%, respectivament).

Els EA considerats d'especial interès en base als observats durant el desenvolupament clínic d'ALO, a les condicions específiques de la DM2 o bé per considerar-se efectes de classe, van ser:

Risc cardiovascular: La incidència d'EA cardíacs dels 2 assajos pivots d'ALO/PIO avaluats de manera retrospectiva van ser lleugerament més alts (6,2% i 6,5%, estudis 009 i 3220PI-004, respectivament) comparat amb els grups ALO 25 mg del desenvolupament clínic global d'ALO (4,5%). La incidència d'esdeveniments cardiovasculars majors (MACE) va ser baixa i similar entre els grups.

El risc cardiovascular (CV) d'ALO s'ha avaluat específicament en l'estudi 402 (EXAMINE)¹¹. Es tracta d'un estudi amb cegament doble, de no inferioritat d'ALO enfront placebo en pacients amb DM2 i un infart agut de miocardi o angina inestable requerint hospitalització en els 15 a 90 dies previs a la randomització. La variable principal avaluada era una variable composta de mort per causa cardiovascular, infart de miocardi no fatal, o ictus no fatal (MACE).

Es van aleatoritzar 5.380 pacients a rebre ALO (2.701) o placebo (2.679) en addició al tractament hipoglucemiant i cardiovascular, amb un seguiment de 40 mesos (mitjana 18 mesos). Es va produir un esdeveniment cardiovascular major en 305 pacients del grup ALO (11,3%) i en 316 pacients assignats a placebo (11,8%) (HR = 0,96; límit superior de l'IC unilateral, 1,16) demostrant la no inferioritat però no la superioritat. Al final del període d'estudi el descens de l'HbA1c va ser de -0,33% i +0,03% per ALO i placebo respectivament. La incidència d'hipoglucèmia, càncer, pancreatitis o angioedema va ser similar en ambdós grups.

Insuficiència cardíaca: L'anàlisi post-hoc de l'estudi EXAMINE¹² mostra que un 3,9% dels pacients del grup alogliptina van ser hospitalitzats per insuficiència cardíaca (IC) vs. 3,3% de pacients amb placebo (HR = 1,19; IC95% 0,90 a 1,58; p = 0,22). En la variable

composta (mort cardiovascular o hospitalització per insuficiència cardíaca) no es van trobar diferències (HR = 1,0; IC95% 0,82 a 1,21) entre els grups.

PIO per la seva banda produeix retenció hidrosalina, la qual cosa pot exacerbar o precipitar la IC. La incidència d'IC va ser baixa en els dos estudis principals per la combinació ALO + PIO (0% - 1,5%), sense que s'observessin tendències que indiquin un risc augmentat per aquestes reaccions adverses en els pacients tractats amb ALO/PIO.

Degut a la PIO, es recomana vigilar l'aparició de signes i símptomes d'IC (ràpid augment de pes, dispnea i/o edema) i suspendre el tractament amb ALO/PIO si es produeix qualsevol empitjorament de la funció cardíaca. No es recomana usar PIO en pacients amb IC simptomàtica o IC establerta classes I a IV de la NYHA.

Edema: La incidència d'edema perifèric va ser similar en els estudis d'ALO/PIO i no es va detectar que afegir ALO a PIO augmentés aquest efecte.

Reaccions d'hipersensibilitat: La freqüència de reaccions d'hipersensibilitat va ser baixa en els pacients en tractament amb ALO. No es van notificar reaccions d'hipersensibilitat greus en els principals estudis d'ALO + PIO. Atès aquest efecte advers conegut dels IDPP4, l'ALO està contraindicada en pacients amb antecedents d'una reacció greu d'hipersensibilitat (reacció anafilàctica, xoc anafilàctic i angioedema) a qualsevol IDPP4.

Seguretat pancreàtica: La pancreatitis va ser poc freqüent en els estudis del programa clínic global d'ALO, però es va associar un risc major en els grups amb ALO en comparació amb els comparadors. No es va notificar cap cas en els pacients en tractament amb la combinació ALO/PIO. Com a mesura general es recomana informar els pacients dels símptomes característics de la pancreatitis (dolor abdominal persistent i intens que pot irradiar a l'esquena). No s'ha notificat cap cas de neoplàsia de pàncrees en els pacients assignats a ALO en estudis controlats (incloent els estudis a llarg termini), i en estudis no controlats la incidència reportada va ser baixa i es va considerar que era consistent amb la incidència esperable en la població amb DM2.

Càncer de bufeta: El tractament amb PIO s'ha associat a un lleuger augment del càncer de bufeta. No s'ha notificat cap cas de càncer de bufeta en els estudis amb ALO + PIO.

Hipoglucèmia: S'ha observat un increment de la hipoglucèmia quan ALO 25 mg s'associa en triple teràpia a MET i PIO (estudis 322OPI-004 i estudi 009). Es recomana precaució en aquesta combinació i ajustar la dosi de MET o PIO si cal.

Fractures òssies: S'ha observat una incidència augmentada de fractures òssies en pacients tractats amb PIO. En els estudis de combinació ALO/PIO i en els d'ALO la incidència de reaccions adverses musculoesquelètiques va ser similar entre grups de tractament.

Seguretat en poblacions especials

No s'ha observat un increment en la incidència d'efectes adversos en pacients amb malaltia renal de lleu a moderada. El nombre de pacients amb insuficiència renal greu és negligible en els estudis pivots. En canvi en l'estudi EXAMINE es van incloure pacients amb diferents graus de malaltia renal i tampoc es van observar diferències entre grups.

Degut a PIO, la combinació ALO/PIO està contraindicada en pacients amb insuficiència hepàtica. En l'experiència postcomercialització d'ALO s'han reportat 5 casos d'hepatotoxicitat, incloent un cas de fallida hepàtica. Un comitè independent va concloure que en 3 de cada 5 casos ALO era probablement la causa de l'hepatotoxicitat. Tot i que aquesta relació causal no ha estat confirmada cal tenir especial precaució i realitzar proves de funció hepàtica a l'inici i durant el tractament amb ALO.

Contraindicacions⁵

- Hipersensibilitat als principis actius o a algun dels excipients o antecedents d'una reacció greu d'hipersensibilitat a qualsevol IDPP4.
- Cetoacidosis diabètica.
- Insuficiència cardíaca o antecedents d'IC (classe I a IV de la NYHA).
- Insuficiència hepàtica.
- Càncer de bufeta actiu o antecedents de càncer de bufeta.
- Hematúria macroscòpica.

Precaucions⁵

- Insuficiència cardíaca. PIO pot produir retenció hídrica, exacerbant o precipitant una IC.
- Càncer de bufeta. Abans d'iniciar tractament amb ALO/PIO cal avaluar factors de risc de càncer de bufeta (edat, tabac, exposició a quimioteràpics) i avaluar la presència d'hematúria macroscòpica.
- Insuficiència hepàtica. S'han notificat casos de disfunció hepatocel·lular durant l'experiència postcomercialització amb PIO i disfunció hepàtica

amb ALO. Es recomana controlar la funció hepàtica durant el tractament amb ALO/PIO.

- Durant el tractament amb ALO/PIO es recomana vigilar el pes dels pacients. S'ha observat un augment del pes amb l'ús de PIO (acumulació de greix, retenció hídrica).
- Trastorns oculars. S'han notificat nous casos o empitjorament de l'edema macular diabètic amb disminució d'agudeses visual amb l'ús de PIO.
- L'ús d'IDPP4 s'ha associat a un risc de desenvolupar pancreatitis aguda. S'ha d'informar al pacients dels símptomes característics de la pancreatitis aguda i suspendre el tractament amb ALO/PIO si se sospita d'una pancreatitis.
- Fractures òssies. S'ha observat un augment de la incidència de fractures òssies amb l'ús de PIO. Cal considerar aquest risc en pacients en tractament de llarga durada amb ALO/PIO.

Interaccions amb aliments i medicaments⁵

No s'han realitzat estudis d'interaccions amb la combinació ALO/PIO, però es disposa de la informació per a cada un dels fàrmacs individuals:

- No s'han identificat interaccions entre ALO i altres fàrmacs o aliments.
- L'administració conjunta de PIO amb gemfibrozil incrementa significativament la biodisponibilitat de PIO i el risc d'hipoglucèmia. Podria ser necessari una reducció de la dosi de PIO.

- L'administració de PIO i rifampicina pot disminuir la biodisponibilitat de PIO. Podria ser necessari un augment de dosi de PIO.

Utilització en grups especials⁵

Pacients d'edat avançada (≥ 65 anys): No és necessari un ajust de dosi en funció de l'edat, encara que s'ha de tenir en compte que en pacients d'edat avançada la funció renal pot estar disminuïda. També cal tenir en compte els riscos relacionats amb l'edat (càncer de bufeta, fractures i IC) i considerar el balanç benefici-risc amb el tractament amb ALO/PIO.

Pacients pediàtrics: No hi ha informació disponible en aquest grup de pacients, per la qual cosa no es recomana el seu ús en nens i adolescents.

Insuficiència renal: No és necessari un ajustament de dosi d'ALO/PIO en pacients amb insuficiència renal lleu. En pacients amb insuficiència renal moderada, s'ha d'administrar la meitat de la dosi recomanada d'ALO (12,5 mg/30 mg d'ALO/PIO). ALO/PIO no està recomanat en pacients amb insuficiència renal greu o malaltia renal terminal que requereix diàlisi.

Insuficiència hepàtica: La combinació ALO/PIO està contraindicada en pacients amb insuficiència hepàtica.

Embaràs: No hi ha informació en dones embarassades i per això ALO/PIO no s'ha d'usar en dones embarassades.

Lactància: Es desconeix si ALO o PIO s'excreten en la llet materna, per això no s'ha d'usar en període de lactància.

Costos

Cost incremental

El cost de l'associació avaluada en doble teràpia (ALO/PIO) és inferior a la dels seus components per separat i a la combinació SU + IDPP4, i superior a la combinació SU + PIO. La teràpia triple ALO/PIO + MET té un cost anual inferior a totes les altres combinacions en triple teràpia.

A les taules 3 i 4 es presenten els costos del tractament amb l'associació ALO/PIO a dosis fixes davant dels diferents fàrmacs considerats per a cada una de les indicacions.

Taula 3. Comparativa de cost del tractament avaluat davant d'altres alternatives en doble teràpia. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2016.

	ALO/PIO	Components separadament		Teràpia doble (contraindicació o intolerància a MET)			
		ALO + PIO		SU + PIO		SU + IDPP4	
Presentació	Incresync® 25/30 (28 comp)	Vipidia® 25 mg (28 comp)	PIO EFG 30 mg (56 comp)	Gliclazida, glimepirida, glipizida**	PIO EFG 30 mg (56 comp)	Gliclazida, glimepirida, glipizida**	Januvia® 100 mg (56 comp)
Preu envàs (PVP)*	48,96 €	44,76 €	60,2 €	—	60,2 €	—	111,9 €
Preu unitari	1,74 €	1,60 €	1,08 €	0,03 a 0,9 €	1,08 €	0,03 a 0,9 €	1,99 €
Posologia	1 comp/24 h	ALO: 25 mg c/24 h PIO: 30 mg/24h		SU + PIO 30 mg/24h		SU + SITA 100 mg/dia	
Cost dia	1,74 €	2,68 €		1,15 a 1,27 €		2,06 a 2,18 €	
Cost tractament	635,1 €	978,2 €		419,75 a 463,55 €		751,9 a 795,7 €	
Cost incremental anual (cost ALO/PIO - cost comparador)*	—	-343,1 €		+193,45 €		-138,7 €	
		(+171,55 a +215,35)		(+553,37 a +584)		(-160,6 a -116,8)	

ALO: alogliptina. **ALO/PIO:** alogliptina/pioglitazona, combinació a dosis fixes; **comp:** comprimit; **IDPP4:** inhibidor dipeptidil peptidasa 4; **MET:** metformina; **PIO:** pioglitazona; **SITA:** sitagliptina; **SU:** sulfonilurea.

* PVP IVA, consultat al Catàleg d'especialitats farmacèutiques del Ccatsalut, gener 2016.

** SU d'elecció.

∞ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost anual superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost anual inferior al comparador.

Recomanacions d'altres agències avaluadores

No s'han identificat informes i recomanacions d'altres agències avaluadores.

Conclusions de l'anàlisi comparativa

ALO/PIO és una combinació a dosis fixes, que conté entre els seus components ALO, un IDPP4, i PIO. Tant els IDPP4 com la PIO no són considerats fàrmacs de primera línia en el tractament de la DM2, i haurien de ser utilitzats únicament en aquells pacients on altres alternatives estiguin contraindicades.

Es disposa de l'informe d'avaluació d'alogliptina, realitzat en el marc del programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària (PHF-APC), en el qual l'esmentat fàrmac ha rebut la qualificació d'"existeixen alternatives terapèutiques més adequades".

No s'han realitzat estudis d'eficàcia i seguretat amb la combinació a dosis fixes d'ALO/PIO. Les evidències disponibles sobre l'associació procedeixen d'estudis realitzats amb els dos medicaments administrats com comprimets separats, que no aporten nova informació sobre l'eficàcia coneguda d'ALO.

La combinació doble ALO/PIO ha estat avaluada en un nombre reduït de pacients i ha mostrat un efecte modest en la reducció de l'HbA1c (variable subrogada). En triple

teràpia ALO + PIO + MET ha esta superior a una doble teràpia MET + PIO i ha presentat major incidència d'hipoglucèmies. No s'ha comparat directament amb altres teràpies dobles o triples de referència. El perfil de seguretat és similar al dels seus components per separat. Les reaccions adverses van ser lleus o moderades. Es va observar una major incidència d'hipoglucèmies amb la teràpia combinada triple amb MET.

Encara que no es dis posa d'evidències que recolzin una millora del compliment, l'associació presenta l'avantatge potencial d'administrar menys formes orals a cada presa.

El cost de l'associació avaluada en doble teràpia (ALO/PIO) és inferior a la dels seus components per separat i a la combinació SU + IDPP4, i superior a la combinació SU + PIO. La teràpia triple ALO/PIO + MET té un cost anual inferior a totes les altres combinacions en triple teràpia.

Tenint en compte la informació anterior, l'associació a dosis fixes d'ALO/PIO rep la qualificació corresponent a la categoria C: "Existeixen alternatives terapèutiques més adequades".

Taula 4. Comparativa de cost del tractament avaluat davant d'altres alternatives en triple teràpia. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2016.

	ALO/PIO + MET		MET + SU + Ins NPH			MET/PIO + SU		MET/iDPP4 + SU		MET + SU + GLP1		
Presentació	Incresync® 25/30 (28 comp)	MET 850 mg (50 comp) MET 1000 mg (50 comp)	MET 850 mg (50 comp) MET 1000 mg (50 comp)	Gliclazida, glimepirida, glipizida**	Humulina [‡] Insulatard [§] 100 UI/ml, 3 ml	Competact® 15/850 mg (56 comp)	Gliclazida, glimepirida, glipizida**	Janumet® 50/1000 mg (56 comp)	Gliclazida, glimepirida, glipizida**	MET 850 mg MET 1000 mg	Gliclazida, glimepirida, glipizida**	Byetta® 1 mcg [¶] Byetta® 10 mcg [¶]
Preu envàs (PVP)*	48,96 €	1,94 € 2,69 €	1,94 € 2,69 €	—	45,63 € 38,03 €	59,88 €	—	61,19 €	—	1,94 € 2,69 €	—	112,40 € 133,47 €
Preu unitari	1,74 €	0,04 € 0,05 €	0,04 € 0,05 €	0,03- 0,9 €	0,025 €	1,07 €	0,03 - 0,9 €	1,09 €	0,03 - 0,9 €	0,04 € 0,05 €	0,03 - 0,9 €	1,87 € 2,22 €
Posologia	1 comp/24 h + MET: 850-1000 mg/12h		MET: 850-1000 mg/12h + SU + Ins NPH: 40 Ui/dia			1 comp/12h + SU		1 comp/12h + SU		MET: 850 - 1000 mg/12h + SU + Exenatida: DI: 5 mcg /12h (1r mes); DM: 10 mcg /12h		
Cost dia	1,82 a 1,84 €		1,15 a 2 €			2,21 a 3,04 €		2,25 a 3,08 €		4,25 a 5,1 €		
Cost tractament	671,6 a 664,3 (mitjana: 667,95)		419,75 a 730 (mitjana: 784,75)			806,65 a 1109,6 (mitjana: 958,13)		821,26 a 1124,2 (mitjana: 972,73)		1551,25 a 1861,5 (mitjana: 1706,4)		
Cost incremental anual (cost ALO/PIO - cost comparador)[∞]	—		-116,8 (-62,05 a +248,2)			-290,18 (-441,65 a -138,7)		-304,8 (-456,25 a -153,31)		-1038,5 (-1193,5 a -883,3)		

ALO: alogliptina. **ALO/PIO:** alogliptina/pioglitazona, combinació a dosis fixes; **comp:** comprimit; **DI:** dosi inicial; **DM:** dosi de manteniment; **GLP1:** anàleg del GLP-1; **iDPP4:** inhibidor dipeptidil peptidasa 4; **MET:** metformina; **PIO:** pioglitazona; **SU:** sulfonilurea.

* PVP IVA, consultat al Catàleg d'especialitats farmacèutiques del Catsalut, gener 2016.

** SU d'elecció.

‡: 6 plomes

§: 5 plomes

¶ 60 dosis

∞ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost anual superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost anual inferior al comparador.

DICTAMEN

DICTAMEN

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.

D

Alternativa terapèutica amb informació comparativa no conclouent.

A la pràctica clínica els pacients candidats a rebre la combinació d'un IDPP4 amb pioglitazona són limitats i d'acord amb els resultats d'eficàcia i seguretat disponibles, l'associació d'alogliptina/pioglitazona no suposa un avenç terapèutic en el tractament de la DM2.

Annex I. Taules d'evidència

INFORME ALOGLIPTINA/PIOGLITAZONA. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
<p>Bosi et al.</p> <p>Diabetes, Obes and Metab. 2011; 13: 1088-1096.</p> <p>(Número de registre en ClinicalTrials.gov: NCT00432276)</p> <p>Ref. 8</p> <p>Finançat per: Takeda Global Research & Development Center, Inc. Deerfield, Illinois.</p>	<p>Assaig clínic de no inferioritat, aleatoritzat, multicèntric, cegament doble.</p> <p>Estudi pivot.</p> <p>Durada: 52 setmanes</p> <p>Objectiu: Comparar l'eficàcia i seguretat de ALO + PIO + MET vs. PIO + MET</p> <p>Marge de no inferioritat preestablert: límit superior de l'interval de confiança per la diferència en el canvi de % HbA1c a les 26 i 52 setmanes: 0,3%</p>	<p>Criteris d'inclusió: Pacients d'edat \geq 18 anys</p> <p>HbA1c $>$ 7,0 i \leq 10%.</p> <p>En tractament amb dosis estables de MET (\geq 1500 mg/dia o dosi màxima tolerada) i amb PIO 30 mg durant almenys 2 mesos abans del cribratge.</p> <p>IMC 23 - 45 kg/m²</p> <p>PAS $<$ 160 mm Hg, i PAD $<$ 100 mm Hg.</p> <p>Criteris d'exclusió: Diabetis que no sigui DM2. Pacients amb classe I-IV de la NYHA (països UE) i classe III-IV (resta de països) d'insuficiència cardíaca. Història d'angioplastia coronària, stent coronari, o bypass coronari o infart de miocardi en els últims 6 mesos abans del cribratge.</p>	<p>ALO 25 mg + PIO 30 mg + MET (N = 404)</p> <p>PIO 45 mg + MET (N = 399)</p>	<p>EFICÀCIA</p> <p>Variable principal: Canvi mitjà en el % d'HbA1c (setmana 52) respecte als valors basals.</p> <p>Diferència entre grups en el canvi en % HbA1c (setmana 52)</p> <p>Variables secundàries: Proporció de pacients amb HbA1c \leq 7,0 a la setmana 52.</p> <p>Proporció de pacients amb HbA1c \leq 6,5 a la setmana 52.</p> <p>SEGURETAT</p> <p>% d'esdeveniments adversos</p> <p>Incidència d'hipoglucèmia.</p> <p>EA relacionats amb el tractament</p>	<p>Canvi mitjà en el % d'HbA1c (setmana 52) respecte als valors basals. ALO + MET + PIO 30 mg: -0,70 PIO 45 + MET: -0,29</p> <p>Diferència entre grups en el canvi en %HbA1c (setmana 52) ALO + MET + PIO 30 mg vs. PIO 45 + MET: -0,42 (IC97,5% ∞, -0,28); p = 0,0001</p> <p>Proporció de pacients amb HbA1c \leq 7,0 a la setmana 52. ALO + MET + PIO 30 mg: 33,2% PIO 45 + MET: 21,3% p $<$ 0,001</p> <p>Proporció de pacients amb HbA1c \leq 6,5 a la setmana 52 ALO + MET + PIO 30 mg: 8,7 % PIO 45 + MET: 4,3% p $<$ 0,001</p> <p>% d'esdeveniments adversos ALO + MET + PIO 30 mg: 71,5% MET + PIO 45: 68,9 %</p> <p>Incidència d'hipoglucèmia ALO + MET + PIO 30 mg: 4,5% MET + PIO 45: 1,5 %</p> <p>EA relacionats amb el tractament ALO + MET + PIO 30 mg: 21,8% MET + PIO 45: 18,8 %</p>	<p>Comparador: Aquest estudi definit com a comparador actiu compara en realitat un grup en triple teràpia amb un grup amb doble teràpia.</p> <p>Anàlisi: Anàlisi per protocol. Seria desitjable disposar els resultats també en la població per intenció de tractar.</p>	<p>Aleatorització: 1 Cegament doble: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 1 Cegament apropiat: 1</p>

ALO: alogliptina; **DM2:** diabetis mellitus tipus 2; **EA:** efectes adversos; **HbA1c:** Hemoglobina glicosilada; **IMC:** índex de massa corporal; **MET:** metformina; **PAD:** pressió arterial diastòlica; **PAS:** pressió arterial sistòlica; **PBO:** placebo; **PIO:** pioglitazona.

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

Bibliografia

1. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013 [citad desembre 2015]. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/diabetis-mellitus-tipus-2>
2. Mata M, Cos FX, Morros R, Diego L, Barrot J, Berengué M, et al. Abordatge de la diabetis mellitus tipus 2. (2a ed). Barcelona: Institut Català de la Salut (ICS), 2013 [citad desembre 2015]. Disponible a: http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/diabetis/docs/Guia_Diabetis2015.pdf
3. Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes. NICE guidelines CG87. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2009 [citad desembre 2015]. Disponible a: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG87>
4. Management of diabetes: guideline nº 116. Edinburgh (Scotland, United Kingdom): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2010 [citad desembre 2015]. Disponible a: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html>
5. Ficha Técnica de Incresync® (alogliptina/pioglitazona). Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2014 [citad desembre 2015]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002178/WC500152197.pdf
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Incresync® (alogliptin/pioglitazona). EMEA/H/C/002178/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2013 [citad desembre 2015]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002178/WC500152200.pdf
7. Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin study 009 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo.-controlled study. Curr Med Res Opin. 2009;25 (10):2361-71.
8. Bosi E, Ellis GC, Wilson CA, Fleck PR. 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.
9. Rosenstock J, Inzucchi SE, Seuffer J, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Initial Combination Therapy With Alogliptin and Pioglitazone in Drug-Naïve Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2010;33(11):2406-8.
10. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2013;369(14):1327-35.
11. Zannad F, Cannon CP, Gushman WC, Bakris GL, Menon V, Perea AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2015;385(9982):2067-76.

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: Alogliptina/pioglitazona en el tractament de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016.

© 2016, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

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

1a Edició, juliol 2016. Barcelona

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ca>

