



NOVETATS TERAPÈUTIQUES 2007 (1)

Cristina Roure Nuez

Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya
(CedimCat)

Introducció

En aquest butlletí i en el següent presentem una revisió general d'algunes de les novetats terapèutiques aparegudes al 2007. El nostre objectiu no és fer una relació completa de tots els nous medicaments autoritzats al llarg de l'any, sinó que hem preferit centrarnos en aquells que ens han semblat més interessants i que ja estan comercialitzats a l'Estat espanyol, independentment de la seva data d'autorització.

Cada monografia incorpora les característiques més importants del medicament, així com una breu avaluació de l'aportació que suposa. Queda fora de l'abast d'aquest butlletí fer una revisió exhaustiva de cadascun dels medicaments presentats, i per aquest motiu hi afegim al final una llista de bibliografia recomanada on se'n pot trobar més informació.

Els medicaments que es revisaran en aquest número 10 del BIT de 2007 són els següents:

Darunavir (Prezista®) - Antiretroviral inhibidor de la proteasa del VIH*-1

Deferasirox (Exjade®) - Quelant del ferro per al tractament de l'hemosiderosi transfusional

Ivabradina (Procoralan®)(Corlantor®) - Antianginós inhibidor del corrent I_f del nòdul sinusal

Sitagliptina (Januvia®) - Hipoglucemiant potenciador d'incertina per a la diabetis tipus 2

Darunavir

Marca comercial: Prezista®

Dosi: 300 mg

Presentació: 120 comprimits

Laboratori: Janssen-Cilag

PVP (+IVA): 733,1 €

Grup terapèutic: J05A. Antivirals d'acció directa

Acció farmacològica: Antiretroviral inhibidor de la proteasa del VIH-1

Indicacions aprovades: Tractament de la infecció pel VIH-1, coadministrat amb 100 mg diaris de ritonavir com a potenciador, i en combinació amb altres antiretrovirals en pacients adults àmpliament pretractats que han fracassat amb més d'un tractament que incloïa un inhibidor de la proteasa.

L'emergència de resistències als fàrmacs antiretrovirals és actualment la causa principal de fracàs terapèutic en el tractament de la infecció pel VIH i suposa un problema de salut pública, així com un problema clínic per a molts malalts que, amb els anys, veuen reduïdes les possibles combinacions de fàrmacs capaces de mantenir l'eficàcia en la supressió de la càrrega viral i, alhora, una tolerabilitat i seguretat acceptables.

El darunavir (DRV) és un nou inhibidor de la proteasa (IP) que presenta activitat elevada *in vitro* sobre una àmplia varietat de soques multiresistents del VIH-1. Els IP s'uneixen a la proteasa viral de les cèl·lules infectades i inhibeixen la divisió de les poliproteïnes Gag-Pol del VIH. D'aquesta manera eviten la correcta maduració dels virions i donen lloc a partícules virals incapaces d'infectar nous limfòcits T CD4+.

La dosi habitual de DRV és de 600 mg cada 12 hores i s'administra sempre amb 100 mg de ritonavir (RTV) i aliments per augmentar-ne la biodisponibilitat, que passa del 37% fins al 82%. Un 95% s'uneix a proteïnes plasmàtiques i és metabolitzat al fetge pel P450 CYP3A. El 80% de la dosi administrada s'elimina amb la femta i el 14% amb l'orina, i té una semivida d'eliminació de 15 hores quan s'administra amb RTV.

L'eficàcia del DRV ha estat comparada amb la d'altres IP en dos assaigs clínics aleatoritzats amb cegament doble, el POWER 1 i el POWER 2, en malalts amb infecció avançada pel VIH, amb mutacions associades a la IP i fracàs virològic en el seu tractament antiviral previ, que havia d'incloure una associació de dos o més inhibidors de la transcriptasa inversa amb o sense enfuvirtida.

La variable principal va ser la resposta virològica mesurada com el percentatge de pacients amb una reducció de la càrrega viral plasmàtica respecte a la basal igual o superior a 1 log₁₀. Els resultats combinats dels dos estudis per als pacients que van rebre la dosi recomanada de 600 mg de DRV més 100 mg de RTV cada 12 hores mostren que, a les 24 setmanes, un 70% de pacients del grup del DRV/RTV van assolir la resposta virològica establerta i, en canvi, en el grup de comparació només ho van aconseguir un 21%. La proporció de pacients que van assolir una càrrega viral inferior a 50 còpies d'ARN viral/ml va ser significativament superior en el grup del DRV/RTV que en el grup control (45% versus 12%), i l'increment del recompte mitjà de limfòcits T CD4⁺ va ser de 92 cèl·lules/mm³ per al DRV/RTV i 17 cèl·lules/mm³ per al grup control. Els resultats d'eficàcia es van mantenir en l'anàlisi a les 48 setmanes de tractament. També el percentatge d'interrupció del tractament, bàsicament per fracàs virològic, va ser significativament superior en el grup IP control que en el grup del DRV/RTV.

Posteriorment s'han publicat els resultats a les 48 setmanes de l'estudi TITAN, un assaig clínic obert en fase III que va demostrar la no inferioritat, en termes de resposta virològica, de DRV/RTV respecte a lopinavir/RTV en malalts amb història de fracàs terapèutic amb diferents combinacions d'IP però que no havien rebut mai lopinavir prèviament. De moment, no s'ha fet una comparació directa amb tipranavir (Aptivus®), un altre IP actiu sobre soques multiresistents del VIH, indicat en malalts àmpliament pretractats sense èxit amb múltiples IP.

Els efectes adversos amb DRV van ser similars als del grup d'IP comparadors, i els més freqüents van ser diarrea, nàusees, cefalea, fatiga, nasofaringitis i augment de les concentracions d'aminotransferases i de lípids. També s'ha observat erupció cutània, normalment lleu i autolimitada, encara que s'ha descrit un cas de síndrome de Stevens-Johnson i un d'eritema multiforme. Atès que tant el DRV com el RTV són inhibidors i alhora substrats del CYP3A, poden presentar interaccions rellevants amb multitud de fàrmacs que comparteixen aquesta via metabòlica. En alguns casos és suficient ajustar-ne les dosis o vigilar l'aparició de toxicitat, però en d'altres se'n desaconsella l'associació.

El cost de l'associació DRV/RTV, 733 € mensuals,

és superior al dels altres IP potenciat amb RTV, però inferior al del tipranavir/RTV.

Conclusió

El DRV és un nou inhibidor de la proteasa, amb una bona activitat *in vitro* davant de soques resistents a altres IP. Coadministrat amb RTV, i com a part de la teràpia combinada amb associacions d'inhibidors de la transcriptasa inversa, ha demostrat la seva eficàcia en pacients àmpliament pretractats que havien fracassat amb múltiples combinacions amb d'altres IP. Tot i la seva limitada experiència clínica, els bons resultats obtinguts als assaigs clínics, com a tractament de rescat, fan de la combinació DRV/RTV una opció atractiva en malalts que han esgotat múltiples opcions de tractament antiretroviral, i als quals els queden poques alternatives terapèutiques.

Bibliografia recomanada

- Anònim. Darunavir para la infección por HIV. The Medical Letter (edició espanyola) 2006; 28(21):82-3.
- Mac Arthur. Darunavir: promising initial results. Lancet. 2007;369:1143-4.
- Clotet B, Bellos N, Molina JM et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised clinical trials. Lancet. 2007;369:1169-78.
- Busse K, Penzak S. Darunavir: a second-generation protease inhibitor. Am J Health Syst Pharm. 2007;64:1593-602.
- Valdez J, Berger D, McMurchie M et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. Lancet. 2007;370:49-58.
- Hirschel B, Perneger T. No patient left behind: better treatments for resistant HIV infection. Lancet. 2007;370:3-5.

Deferasirox

Marca comercial: Exjade®

Dosi: 125 mg / 500 mg

Presentació: 28 comprimits dispersables

Laboratori: Novartis Farmacèutica

Preu (PVP+IVA): 207,22 € / 688,79 €

DH: Medicament de diagnòstic hospitalari

Grup terapèutic: V03AC. Agents quelants del ferro

Acció farmacològica: Quelant del ferro

Indicacions aprovades:

• Tractament de la sobrecàrrega de ferro crònica deguda a transfusions de sang freqüents (≥ 7 ml/kg/mes de concentrats d'hematies) en pacients amb més de 6 anys d'edat amb betatalassèmia.

• Tractament de la sobrecàrrega de ferro crònica deguda a transfusions de sang quan el tractament amb deferoxamina està contraindicat en les situacions següents:

– pacients amb altres anèmies diferents de la betatalassèmia

– pacients de 2 a 5 anys

– pacients amb betatalassèmia major amb sobrecàrrega fèrrica deguda a transfusions de sang poc freqüents (< 7 ml/kg/mes de concentrats d'hematies).

Les transfusions repetides a causa de malalties hematològiques cròniques com la betatalassèmia, les síndromes mielodisplàstiques o l'anèmia falciforme,

tenen com a conseqüència l'hemosiderosi o acumulació de ferro a l'organisme. La sobrecàrrega de ferro produeix un deteriorament progressiu dels òrgans vitals en què es diposita: bàsicament el cor, el fetge i les glàndules endocrines, i en absència de tractament adequat condueix a la mort prematura, normalment per cardiopatia. La teràpia quelant del ferro ha doblat l'expectativa de vida d'aquests malalts.

La deferoxamina (Desferin®) ha estat l'únic tractament per a l'hemosiderosi durant dècades. Tot i ser eficaç, requereix una administració subcutània en perfusió de 8-12 hores, 5-7 dies per setmana, fet que dificulta enormement el compliment del tractament. La deferiprona (Ferriprox®) va ser el primer quelant oral del ferro, però a causa de la seva toxicitat (agranulocitosi) i del fet que les indicacions aprovades són més restringides, es reserva per als malalts amb talassèmia que no la toleren o que presenten contraindicacions a la deferoxamina. El deferasirox (DFX) és un nou agent quelant del ferro, que es pot donar per via oral un cop al dia i que s'uneix a l'excés de ferro i forma un complex soluble que promou la seva eliminació amb la femta.

La dosi usual és de 20 mg/kg. La dosi de manteniment s'ha d'adaptar a la resposta del pacient amb augments de 5-10 mg/kg cada 3-6 mesos segons els nivells de ferritina però sense superar els 30 mg/kg. Es presenta en comprimits dispersables que s'han de dissoldre en aigua i administrar en dejú. Cal evitar-ne l'administració concomitant amb antiàcids que continguin alumini. Té una biodisponibilitat oral del 70%, que es veu augmentada de forma variable pels aliments. S'absorbeix ràpidament fins a assolir la concentració màxima a les 1-4 hores. Un 99% s'uneix a proteïnes plasmàtiques, majoritàriament a albúmina, i es metabolitza al fetge per glucorononconjugació i oxidació mínima (8%). Experimenta circulació enterohepàtica i té una semivida d'eliminació de 8-16 hores i s'elimina majoritàriament amb la femta (84%), i només un 6-8% amb l'orina.

L'eficàcia clínica i la seguretat del DFX per via oral s'ha comparat amb la de la deferoxamina, en l'estudi 0107, assaig clínic pivotal de no inferioritat en fase III, obert i aleatoritzat, en 586 malalts de betatalassèmia amb hemosiderosi i seguiment a un any. La no inferioritat no va quedar demostrada per a la totalitat de la població inclosa. La variable principal –percentatge d'èxit en el manteniment/reducció dels nivells hepàtics de ferro– va ser del 66,4% per a la deferoxamina i del 52,9% per al DFX. La diferència a favor de la deferoxamina va ser explicada per la utilització de dosis baixes de DFX (5-10 mg/kg) en els grups de malalts amb nivells hepàtics basals inferiors a 7 mg Fe/g. De fet, la no inferioritat sí que es va demostrar en els grups tractats amb 20-30 mg/kg. La reducció mitjana de les concentracions hepàtiques de ferro va ser de -5,3 mg Fe/g per al DFX i de -4,3 mg Fe/g per a la deferoxamina. Les preferències dels pacients es van decantar clarament cap al tractament amb DFX (86%) versus 14% per a la deferoxamina.

La resta dels assaigs clínics són estudis en fase II. L'estudi 0108 incloïa 184 malalts en què la deferoxamina estava contraindicada. Els quals van rebre DFX durant un any i es va obtenir un percentatge

d'èxit del 50,5% (IC95% 43,3-57,8), xifra que va quedar al límit de la significació estadística, ja que l'objectiu establert era d'un 50% o superior. Encara que la majoria de malalts inclosos patien talassèmia, es van incloure 47 amb síndrome mielodisplàstica però no es van publicar els resultats d'aquest grup per separat.

El DFX va presentar una bona tolerabilitat als assaigs clínics. Els efectes adversos gastrointestinals (nàusees, vòmits, dolor abdominal i diarrea) apareixen en el 26% dels pacients. També és freqüent el erupció cutània, que acostuma a ser lleu i a resoldre's espontàniament. Un 2% de malalts pateixen elevacions de les transaminases. Als assaigs clínics, un 36% dels pacients van presentar elevacions significatives de la creatinina sèrica, que en un 87% es va corregir sense necessitat de modificar-ne la dosi. Tanmateix, en els estudis postcomercialització s'han comunicat alguns casos greus o fatals d'insuficiència renal, hepatotoxicitat, agranulocitosi i altres citopènies. Encara que la relació de causalitat del DFX amb aquests esdeveniments és incerta, l'FDA va emetre una alerta al maig de 2007 i, recentment, Novartis ha inclòs un advertiment sobre aquests riscos en la informació del producte.

El cost d'adquisició del DFX és considerablement superior a una dosi equivalent de deferoxamina i està entorn de 690 € setmanals (per a una dosi de 25 mg/kg/dia i 70 kg de pes i basant-se en el PVP+IVA). En el cas de la deferoxamina s'hi hauria d'afegir els costos derivats del dispositiu automàtic i el material necessari per a l'administració subcutània.

Conclusió

L'administració oral diària de DFX és indiscutiblement millor que una perfusió subcutània nocturna durant 5-7 dies per setmana, fet que hauria de repercutir en un major compliment del tractament i, per tant, de la seva efectivitat. No obstant això, tot i que l'eficàcia del DFX sembla similar a la de la deferoxamina (si més no, amb les dosis actualment aprovades), no ha estat comparada amb deferiprona. Tampoc no es coneix la seva capacitat de mobilització del ferro cardíac, que és el que té els efectes més deleteris, o el seu efecte sobre la mortalitat. D'altra banda, els casos de toxicitat renal, hepàtica i hematològica greus i fatals comunicats en el període de postcomercialització fan que de moment el DFX no es pugui considerar un fàrmac de primera línia a pesar de l'avantatge indiscutible que suposa una única administració diària.

Bibliografia recomanada

- Cappellini MD, Cohen A, Piga A et al. A Phase 3 Study of Deferasirox (ICL670), a Once-Daily Oral Iron Chelator, in Patients With Beta-Thalassemia. *Blood*. 2006;107:3455.
- Piga A, Galanello R, Forni GL, Cappellini MD, Origa R, Zappu A et al. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica*. 2006;91(7):873-80.
- Galanello R, Piga A, Forni GL, Bertrand Y, Foschini ML, Bordone E et al. Phase II clinical evaluation of deferasirox, a once-daily oral chelating agent, in pediatric patients with beta-thalassemia major. *Haematologica*. 2006;91(10):1307-12.
- Vanorden HE, Hagemann TM. Deferasirox—an oral agent for chronic iron overload. *Ann Pharmacother*. 2006;40(6):1110-7.
- Anònim. Deferasirox (Exjade): a new iron chelator. *Med Lett Drugs Ther*. 2006; 24;48(1233):35-6.
- Neufeld EJ. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload

in thalassemia major: new data, new questions. Blood. 2006;107(9):3436-41.

• Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Porter J, Coates T, Jeng M, Lai ME et al. Prospective evaluation of patient-reported outcomes during treatment with deferasirox or deferoxamine for iron overload in patients with beta-thalassemia. Clin Ther. 2007;29(5):909-17.

• Stumpf JL. Deferasirox. Am J Health Syst Pharm. 2007;64(6):606-16.

• Deferasirox Drug Advice. Scottish Medicines Consortium. [http://www.scottish-medicines.org/smc/files/deferasirox%20\(Exjade\)%20FINAL%20Jan%202007%20for%20website%20.pdf](http://www.scottish-medicines.org/smc/files/deferasirox%20(Exjade)%20FINAL%20Jan%202007%20for%20website%20.pdf)

• Deferasirox. Alerta de la FDA. Maig 2007. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Exjade>.

Ivabradina

Marca Comercial: Procoralan® / Corlentor®

Dosi: 5 mg / 7,5 mg

Presentació: 56 comprimits envernissats

Laboratori: Servier, S.L. / Rovi

Preu (PVP+IVA): 70,40 € / 72,12 €

Grup terapèutic: C01EB. Altres preparats per a teràpia cardíaca

Acció farmacològica: Inhibidor selectiu i específic del corrent If en el nòdul sinusal, que redueix la freqüència cardíaca

Indicacions aprovades: Tractament simptomàtic de l'angina de pit estable crònica en pacients adults amb ritme sinusal normal que presenten contraindicació o manca de tolerabilitat als blocadors β .

L'angina de pit és el resultat de la isquèmia miocardiaca causada per un desequilibri entre la demanda d'oxigen del miocardi i l'aportació que en rep. Una manera de limitar aquesta demanda és la reducció de la freqüència cardíaca. La ivabradina (IVB) és un nou antianginós que, a diferència d'altres fàrmacs, redueix exclusivament la freqüència cardíaca sense reduir la contractilitat miocardiaca. Ha estat aprovada a Europa per al tractament de l'angina en cas d'intolerància o contraindicació dels blocadors β , però no per a l'FDA.

La IVB inhibeix de forma selectiva i específica el corrent If del nòdul sinoauricular, que és el marcapassos fisiològic que controla la despolarització diastòlica espontània en el nòdul sinusal, i d'aquesta manera redueix la freqüència cardíaca, el consum miocardiàc d'oxigen i, en conseqüència, els símptomes anginosos. La IVB no altera la conducció intracardiaca, la contractilitat ni la repolarització ventricular.

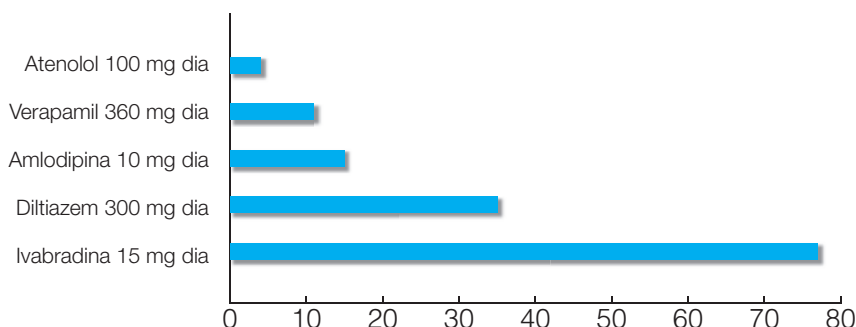
La dosi inicial és 5 mg d'IVB cada 12 hores, amb els àpats (2,5 mg/12 h en persones més grans de 75 anys). Es pot augmentar segons la resposta terapèutica fins a 7,5 mg cada 12 hores després de 3-4 setmanes de tractament, o bé reduir-la en cas de bradicàrdia excessiva. No es recomana el tractament en cas d'insuficiència hepàtica o renal greu (ClCr \leq 15 ml/min). L'absorció de la IVB és bona, però es veu limitada a un 40% per metabolisme hepàtic de primer pas. Els aliments augmenten la seva biodisponibilitat i per això es recomana prendre-la amb els àpats. És metabolitzada al fetge pel CYP3A4 i el seu metabolisme es veu alterat significativament per part d'inductors (rifampicina, fenitoïna) o inhibidors (macròlids, antifúngics azòlics, antiretrovirals inhibidors de la proteasa) potents del CYP3A4.

L'eficàcia clínica de la IVB ha estat estudiada en assaigs clínics aleatoritzats amb cegament doble controlats amb placebo, i estudis de no inferioritat amb atenolol i amlodipina. No es disposa de comparacions amb altres teràpies alternatives als blocadors β en l'angina, com verapamil o diltiazem.

L'estudi INITIATIVE va demostrar la no inferioritat quant a la tolerabilitat a l'exercici físic, de 7,5 mg o 10 mg d'IVB cada 12 hores respecte a 100 mg diaris d'atenolol en un grup de 939 malalts, amb un seguiment de quatre mesos. No hi va haver diferències d'eficàcia entre la dosi de 7,5 mg i 10 mg d'IVB però sí en el nombre d'efectes adversos que va ser superior per a la dosi de 10 mg. Un estudi posterior, efectuat en 1.195 malalts va demostrar la no inferioritat d'IVB, 7,5 mg cada 12 hores i 10 mg cada 12 hores, respecte a amlodipina 10 mg. Als tres mesos, l'increment de la duració de l'exercici va ser comparable en els tres grups, així com el temps fins a l'inici dels símptomes anginosos i el temps fins a la depressió d'1 mm en el segment ST. No hi va haver diferències en la freqüència d'episodis d'angina ni en l'ús de nitrats d'acció curta.

Actualment s'està desenvolupant l'estudi BEAUTIFUL, que avalua l'eficàcia de la IVB en la reducció de la morbimortalitat cardiovascular. Es tracta d'un estudi multicèntric aleatoritzat controlat amb placebo en 9.650 malalts amb cardiopatia isquèmica estable amb disfunció ventricular (fracció d'ejecció \leq 39%).

Cost comparatiu aproximat de 30 dies de tractament (PVP+IVA)*



(*) Calculat segons el BOT: Base de dades de medicaments del Consell General de Col·legis de Farmacèutics. <http://www.pfarmals.portalfarma.com>. Consultada desembre de 2007. Les dosis utilitzades per al càlcul no impliquen necessàriament equivalència terapèutica.

La IVB pot interferir amb el corrent I_h retinal, molt semblant al corrent I_f cardíac, i produir trastorns visuals lluminosos transitoris en un 15% dels pacients, o més segons la dosi. Aquests trastorns, anomenats fosfens, no solen ser greus i tendeixen a desaparèixer al llarg del tractament. També són relativament freqüents, especialment al principi del tractament, bradicàrdia (3,3%), bloqueig A-V de primer grau, extrasístoles, cefalees, mareig i visió borrosa. La IVB està contraindicada en la insuficiència cardíaca classe III-IV de l'NYHA i en la hipotensió greu. S'ha d'utilitzar amb precaució en malalts tractats amb els antagonistes del calci reductors de la freqüència cardíaca (diltiazem i verapamil), així com amb medicaments que allarguen el segment QT.

Conclusió

La IVB s'ha mostrat més eficaç que el placebo i no inferior a atenolol o amlodipina en la millora de la tolerabilitat a l'exercici físic i la reducció del nombre d'episodis d'angina. No s'ha comparat amb verapamil ni diltiazem, alternatives actualment recomanades per al tractament de l'angina estable en cas de contraindicació als blocadors β. De moment, no es disposa de dades sobre l'efecte de la IVB sobre la mortalitat i la morbiditat cardiovascular sinó tan sols del seu efecte sobre els símptomes anginosos. D'altra banda, resulta força més cara que els seus comparadors, fets que ara per ara en dificulten el posicionament terapèutic.

Bibliografia recomanada

- Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I_f inhibitor, in stable angina. *Circulation*. 2003;107:817-23.
- Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I_f inhibitor compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005;26: 2529-36.
- Fox K, Ferrari R, Tendera M, Steg PG, Ford I. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: the morbidity-mortality Evaluation of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL) study. *Am Heart J*. 2006;152(5):860-6.
- Borer JS. Clinical effect of 'pure' heart rate slowing with a prototype I_f current inhibitor: placebo-controlled experience with ivabradine. *Adv Cardiol*. 2006;43:54-64.
- Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs*. 2007;67(3):393-405.

Sitagliptina

Marca comercial: Januvia®

Dosi: 100 mg

Presentació: 28 comprimits envernissats

Laboratori: Merck Sharp & Dhorne

Preu (PVP+IVA): 55,95 €

Grup terapèutic: A10BH. Hipoglucemians: inhibidors de la dipeptidil peptidasa4

Acció farmacològica: Inhibidor de la degradació de les incretines fisiològiques per la dipeptidil peptidasa

Indicacions aprovades*: Tractament de la diabetis mellitus tipus 2 en combinació amb metformina o amb tiazolidinediones, quan la monoteràpia amb un d'aquests fàrmacs, juntament amb dieta i exercici, no aconsegueix un control glicèmic adequat.

*Recentment la sitagliptina ha rebut l'opinió favorable del CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) de l'EMEA, per a l'ampliació de les seves indicacions i la inclusió del tractament en biteràpia amb sulfonilurees i en triteràpia amb metformina i sulfonilurees.

Un 50-70% dels diabètics tipus 2 requereixen tractament amb hipoglucemians orals per aconseguir un control adequat de la glucèmia. La naturalesa progressiva de la malaltia fa que amb els anys es passi de la monoteràpia a la biteràpia i a la triteràpia i, finalment, molts malalts necessitin recórrer a la insulina per mantenir-ne el control. Hi ha, per tant, la necessitat de desenvolupar nous fàrmacs més segurs i efectius amb noves dianes terapèutiques que contribueixin a frenar la progressió de la malaltia. Recentment s'han autoritzat dos nous fàrmacs per a la diabetis tipus 2, la sitagliptina (STG) i l'exenatida, que pertanyen a un nou grup terapèutic: la teràpia basada en incretines.

L'STG és un inhibidor de l'enzim dipeptidilpeptidasa 4 (DPP4), responsable de la inactivació de les incretines fisiològiques: el *glucagon like peptide* (GLP1) i el *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP), que es secreten en resposta a la presència de nutrients al tracte digestiu i expliquen el fet que una dosi oral de glucosa produeixi més secreció d'insulina que la mateixa dosi per via intravenosa. Les incretines actuen sobre les cèl·lules beta pancreàtiques potenciant la secreció d'insulina dependent de glucosa, alenteixen el buidat gàstric, disminueixen les concentracions elevades de glucagó i produeixen una sensació de sacietat. L'STG és el primer inhibidor de la DPP4. A diferència de l'exenatida (autoritzada per l'EMEA però encara no disponible al mercat espanyol) què és un anàleg del GLP1, l'STG és un potenciador d'insulina que actua indirectament inhibint-ne la inactivació i augmentant, per tant, la quantitat d'insulina circulants.

L'STG és activa per via oral, i la dosi habitual és de 100 mg cada 24 hores, administrada amb aliments o sense. Té una biodisponibilitat oral del 87% i només es metabolitza el 16% de la dosi administrada. Un 87% de la dosi administrada s'elimina amb l'orina i un 13% amb la femta. En cas d'insuficiència renal moderada, cal ajustar-ne la dosi, però no es recomana utilitzar-la en la insuficiència renal o hepàtica greus.

L'STG en monoteràpia s'ha estudiat en dos assaigs clínics amb doble cegament controlats amb placebo, amb un seguiment durant 18 i 24 setmanes, respectivament. Els resultats van mostrar una capacitat de reducció de l'HbA_{1c} de 0,6 i 0,8%, respecte al placebo.

D'altra banda, l'addició d'STG al tractament de malalts inadequadament controlats amb metformina o pioglitazona soles va aconseguir una re-

ducció addicional de l'HbA_{1c} de 0,7% en tots dos casos, a les 24 setmanes. També s'ha comparat el seu efecte amb el placebo en afegir-la a la teràpia amb glibemipirida sola o combinada amb metformina. Després de 24 setmanes l'STG va reduir l'HbA_{1c} en 0,89%, respecte al placebo, quan s'afegia a la biteràpia amb metformina+glibemipirida, però tan sols 0,57% en el grup de malalts que tractats amb glibemipirida sola. Una metaanàlisi dels estudis que comparen l'STG amb el placebo, afegits a la teràpia estàndard, mostra que un 43% (IC95% 39-51) dels pacients tractats amb STG van aconseguir una HbA_{1c} < 7%, respecte a un 18% (IC95% 16-21) en els tractats amb placebo.

Només hi ha un assaig clínic comparatiu d'STG amb teràpia activa. L'estudi va avaluar la hipòtesi de no inferioritat d'STG versus glibemipirida en 1.172 diabètics amb un control glicèmic inadequat, malgrat rebre tractament amb metformina en monoteràpia. No van trobar-hi diferències pel que fa a l'eficàcia a les 52 setmanes. En aquest estudi, i a diferència dels estudis controlats amb placebo que eren més curts, l'STG va produir una pèrdua de pes a les 52 setmanes d'1,5 kg de mitjana, respecte a la situació basal.

En general, és un fàrmac ben tolerat amb baixa incidència d'efectes adversos. La incidència d'hipoglucèmia respecte al placebo no augmenta quan s'afegeix a la teràpia amb metformina o glitazones, però sí amb sulfonilurees. Comparada amb glibemipirida, quan l'STG s'afegeix a la teràpia amb metformina, presenta una incidència d'hipoglucèmia molt inferior (4,9% per a STG/metformina versus 32% per a glibemipirida/metformina). Als assaigs clínics, els potenciadors d'insulina presenten un risc superior al del placebo, encara que discret, de cefalees i d'infeccions (nasofaringitis i infecció urinària). Aquest risc s'atribueix al seu efecte sobre la DPP-4 present als limfòcits, i encara que la incidència als assaigs clínics ha estat baixa, els efectes a llarg termini sobre el sistema immunològic són incerts.

El cost de 30 dies de tractament amb STG és d'aproximadament 60 €, similar o superior al de les

glitazones (depenent de la dosi) i les metiglinides, i notablement més alt que el dels hipoglucemiant orals clàssics com les sulfonilurees i la metformina (menys de 6 € al mes).

Conclusió

L'STG ofereix una alternativa oral de tractament per a la diabetis tipus 2, amb una eficàcia hipoglucemiant moderada, però amb un baix risc d'hipoglucèmia i un efecte neutre sobre el pes corporal, per a casos de malaltia avançada en els quals la teràpia estàndard amb combinacions d'hipoglucemiant clàssics no aconsegueix un control glicèmic adequat o bé està contraindicada. Tanmateix, és necessari disposar de dades sobre el seu ús a més llarg termini que ajudin a establir-ne l'eficàcia i confirmar-ne la seguretat, especialment pel que fa al seu efecte sobre el sistema immunològic.

Bibliografia recomanada

- Miller S, St Onge EL. Sitagliptin: a dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother.* 2006;40(7-8):1336-43.
- Aschner P, Kipnes MS, Luncford JK, Sánchez M, Mickel C, Williams-Herman DE; Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:2632-7.
- Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G; Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care.* 2006;29:2638-43.
- Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H; Sitagliptin Study 023 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2006;49:2564-71.
- Choy M, Lam S. Sitagliptin: a novel drug for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiol Rev.* 2007;15:264-71.
- Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonilurea, glibemipirida, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:194-205.
- Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P; Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glibemipirida alone or on glibemipirida and metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:733-45.
- Goldstein BJ, Feinglos MN, Luncford JK, Johnson J, Williams-Herman DE; Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:1979-87.

Data de redacció: **Desembre 2007**

En el proper número: **Novetats terapèutiques 2007 (2)**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Directora: M^a Assumpció Benito Vives. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Joan Altirias, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrdejós, M^a Antònia Mangués, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Francesc Vila.

Avaluació fàrmaco-econòmica: Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monerde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>