

ALOGLIPTINA / PIOGLITAZONA

Diabetes mellitus tipo 2

2017; (5)

<http://dx.doi.org/10.11119/FEM2017-05><http://www.cadime.es>

NUEVA ASOCIACIÓN	GRUPO TERAPÉUTICO
Alogliptina (DCI) / Pioglitazona (DCI)	A10BD - Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales
MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)	PRESENTACIONES
▼ Incresync® (Takeda Pharma A/S)	Comprimidos recubiertos: 12,5/30; 12,5/45; 25/30 y 25/45 mg
FECHA DE EVALUACIÓN	CONDICIONES DE DISPENSACIÓN
Mayo, 2017	Receta médica

PUNTOS CLAVE

- Alogliptina/pioglitazona a dosis fijas ha sido autorizada para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 en adultos, como tratamiento adicional de la dieta y el ejercicio, en pacientes adultos que presentan intolerancia o contraindicación a metformina, y no están adecuadamente controlados con pioglitazona en monoterapia; b) en terapia triple en combinación con metformina en pacientes que no están adecuadamente controlados con la dosis máximas toleradas de metformina y pioglitazona; c) en pacientes previamente tratados con alogliptina y pioglitazona por separado.
- Se desconoce su efecto sobre la morbilidad a largo plazo. En la reducción de la HbA1c, alogliptina+pioglitazona (en diferentes preparados) se mostró no inferior a metformina+glipizida (terapia doble) y la terapia triple alogliptina+metformina+pioglitazona fue no inferior a metformina+pioglitazona, con resultados estadísticamente significativos pero de escasa relevancia clínica.
- Alogliptina/pioglitazona a dosis fijas es bioequivalente a la administración simultánea de AL+PI en diferentes preparados y su perfil de efectos adversos concuerda con el de sus componentes en monoterapia; pero no se dispone de ensayos clínicos ni de estudios de cumplimiento de AL/ME.
- Teniendo en cuenta lo anterior y que alogliptina no presenta ventajas frente a otros antidiabéticos IDPP-4, puede concluirse que la asociación alogliptina/pioglitazona a dosis fijas **no supone un avance terapéutico** en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.



NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO

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

QUÉ ES

La nueva asociación a dosis fijas alogliptina/pioglitazona (AL/PI) ha sido autorizada como tratamiento de segunda o tercera línea para mejorar el control glucémico en pacientes adultos (≥ 18 años) con diabetes mellitus 2 (DM2), como tratamiento adicional de la dieta y el ejercicio en los siguientes casos: a) pacientes que no están adecuadamente controlados con PI en monoterapia (en particular con sobrepeso) y que presentan intolerancia o contraindicación a metformina (ME); b) en terapia triple en combinación con ME en pacientes que no están adecuadamente controlados con la dosis máxima tolerada de ME y PI; c) en pacientes previamente tratados con AL y PI por separado (1).

AL es un inhibidor selectivo del enzima 4-dipeptidil-peptidasa (IDPP-4) que aumenta los niveles de incretinas, estimulando la secreción de insulina y reduciendo la de glucagón de forma glucosa dependiente (1-3). PI aumenta la sensibilidad, disminuyendo la resistencia a la insulina, de las células del músculo esquelético, del hígado y del tejido adiposo (1).

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS 2

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



Importante
mejora
terapéutica



Modesta
mejora
terapéutica



Aporta en
situaciones
concretas



No supone
un avance
terapéutico



No valorable:
información
insuficiente

ALOGLIPTINA/PIOGLITAZONA FRENTE A SUS COMPARADORES (*)

Comparadores de referencia	GL+ME	ME+PI
Eficacia	AL+PI no inferior a GL+ME: ↓HbA1c (%)	Ausencia de estudios comparativos frente a otras terapias triples AL+ME+PI no inferior a ME+PI: ↓HbA1c (%)
Seguridad	Diferente	Se suman los efectos adversos de AL
Pauta	Beneficios potenciales no demostrados	Beneficios potenciales no demostrados
Coste	La asociación AL/PI a dosis fijas es más barata que AL+ PI en preparados diferentes	

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

EFICACIA

Se ha demostrado la bioequivalencia de la combinación a dosis fijas AL/PI con la administración simultánea de AL+PI en diferentes preparados (1-3). Se dispone de 2 estudios pivotaes (fase III, aleatorizados, doble-ciego) realizados con la administración concomitante de AL+PI por separado. Incluyeron un total de 1.296 pacientes, con una media de edad de 55 años (18% ≥65 años), la mayoría de raza blanca (67%), con IMC entre 32 y 33 y duración media de la enfermedad que osciló entre 7,16 y 7,58 años. La variable principal de ambos estudios fue la reducción de HbA1c desde la cifra basal (2,3).

El estudio pivotal realizado frente a **placebo** incluyó pacientes tratados con PI (o rosiglitazona), con/sin ME o SU, que a pesar de este tratamiento base no logran control glucémico adecuado. A las 26 semanas se observaron descensos estadísticamente significativos para las dos dosis de AL (12,5 y 25mg), independientemente de la dosis de PI y de si además estaban o no tratados con ME o SU (1).

En otro estudio (6) se comparó la adición de AL frente al incremento de dosis de PI (30 a 45mg) en pacientes inadecuadamente controlados con ME+PI (30mg), la adición de AL fue no inferior, y superior, con diferencia estadísticamente significativa (semanas 26 y 52), pero la comparación de una terapia doble con una triple se considera una limitación importante del estudio.

Resultados de eficacia de AL vs. ↑dosis PI (Ref. 6)				
Intervención (N)	↓HbA1c	Control (N)	↓HbA1c	Diferencia
AL(25mg)+ME+PI (30mg) (404)	-0,89% (a)	ME+PI (45mg) (399)	-0,42% (a)	-0,47% (a) (IC97,5%:∞ a 0,35)
	-0,70% (b)		-0,29% (b)	-0,42% (b) (IC97,5%:∞ a 0,28)

(*) Administración simultánea de diferentes preparados (a) Semana 26; (b): Semana 52; HbA1c: hemoglobina glucosilada; AL: alogliptina; ME: metformina; PI: pioglitazona.

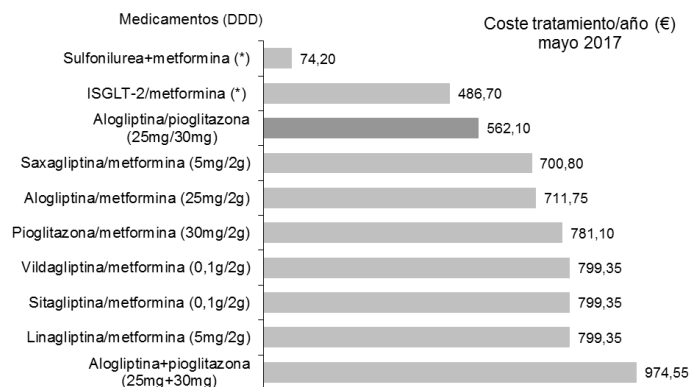
SEGURIDAD

Los datos de seguridad proceden de los ensayos, pivotaes y de soporte, de la asociación AL/PI y del desarrollo clínico de PI y AL. La mayoría de los efectos adversos comunicados fueron de intensidad leve-moderada (1-3).

Los efectos adversos de especial interés son: cardiovasculares (insuficiencia cardiaca, edema, aumento de peso), reacciones de hipersensibilidad, pancreatitis aguda, cáncer de vejiga, hipoglucemias y fracturas óseas (1-3).

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional ▼ , para detectar nueva información de seguridad (1-3).

COSTE



(*) Coste medio del grupo

Subdirección de Prestaciones, Servicio Andaluz de Salud.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

AL/PI es una combinación de dos fármacos de segunda línea para el tratamiento de la DM2. Se considera que AL no presenta ventajas frente a otros antidiabéticos IDPP-4 (7). Los estudios se han realizado con AL+PI administrados por separado y han mostrado un efecto modesto en la reducción de HbA_{1c}. Los estudios de AL+PI+ME frente a ME+PI (6) han mostrado no inferioridad con resultados estadísticamente significativos; pero se consideran modestos y de dudosa relevancia clínica por las limitaciones del estudio. Se desconoce el efecto de AL/PI sobre la morbimortalidad a largo plazo (2,3).

La asociación AL/PI a dosis fijas es bioequivalente con la administración de AL+PI en diferentes preparados, pero no se dispone de ensayos ni estudios que demuestren sus ventajas potenciales en el cumplimiento (2,3). Su perfil de efectos adversos concuerda con el de ambos componentes en monoterapia. El coste es menor al de la suma de sus componentes (2,3).

Teniendo en cuenta toda la información anterior puede concluirse que **la asociación AL/PI a dosis fijas no supone un avance terapéutico** en el tratamiento de la DM2.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- [Ficha Técnica de Incresync®](#). 2013.
- 2- [AEMPS](#). Informe de Posicionamiento Terapéutico PT-Alogliptina/pioglitazona/V2/10032016. 2016.
- 3- [EMA](#). EPAR: Incresync alogliptin/pioglitazone. EMEA/H/C/002654/0000. 2013.
- 4- Martínez Brocca, MA et al. Diabetes Mellitus. [PAJ](#). 2ª ed. 2017.
- 5- [NICE](#). Type 2 diabetes in adults: management. NG 28. 2015 (Updated: May 2017).
- 6- Bosi E et al. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. [Diabetes Obes Metab](#). 2011;13(12):1088-96.
- 7- Alogliptina. Ficha Eval Medicam. 2017; (3).