

INFORME DE EVALUACIÓN

| | |
|-----------------------------------|--|
| Principio activo | SITAGLIPTINA |
| Nombre comercial y presentaciones | JANUVIA® (Merck Sharp & Dohme) 100 mg 28 comprimidos recubiertos (55,95€) 100 mg 56 comprimidos recubiertos (111,90€) |
| Grupo terapéutico | A10BH01 (Inhibidor de la DPP-4) |
| Condiciones de dispensación | Con receta médica |
| Procedimiento de autorización | Centralizado |
| Fecha de autorización | Marzo 2007 |
| Fecha de comercialización | Diciembre 2007 |
| Fecha de evaluación | Febrero 2008 |

INDICACIONES TERAPÉUTICAS¹

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2):

- Para mejorar el control glucémico en combinación con metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento con metformina no logren un control glucémico adecuado.
- Para mejorar el control glucémico en combinación con una sulfonilurea en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola, no logren un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a las contraindicaciones o intolerancia.
- Para mejorar el control glucémico en combinación con una sulfonilurea y metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos agentes, no logren un control glucémico adecuado.
- Para mejorar el control glucémico en combinación con un agonista del receptor activado por el proliferador de peroxisomas -PPAR γ (p.ej: tiazolidinadionas) en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto al tratamiento de un agonista PPAR γ solo, no logren un control glucémico adecuado.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

La Sitagliptina pertenece a una clase de hipoglucemiantes que se denominan inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). La DPP-4 es la enzima que inactiva las hormonas incretinas. Estas hormonas, incluidos el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) son liberadas por el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que participa en la homeostasis de la glucosa. Si las concentraciones de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células beta pancreáticas. Con niveles de insulina elevados, el GLP-1 aumenta la captación tisular de glucosa y reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas.

La actividad del GLP-1 y GIP está limitada por la enzima DPP-4 que hidroliza rápidamente las incretinas para formar productos inactivos. La sitagliptina evita la hidrólisis al inhibir la DPP-4 con lo que aumentan las formas activas de GLP-1 y GIP, aumentando la liberación de insulina y reduciendo los niveles de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente.

FARMACOCINÉTICA^{1,2}

La sitagliptina se absorbe rápidamente tras la administración oral, alcanzando la concentración plasmática máxima de 1 a 4 horas después de la dosis. La biodisponibilidad oral absoluta de sitagliptina es del 87%. Se une reversiblemente un 38% a las proteínas plasmáticas.

Se metaboliza en pequeña proporción (16%) a través del sistema enzimático citocromo P450 (CYP3A4). La sitagliptina se excreta inalterada en orina aproximadamente entre el 75% y el 80% (media 79%). La vida media de eliminación tras administración oral es de 10-12 horas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis es de 100 mg de sitagliptina una vez al día, administrada de forma concomitante a metformina o a una tiazolidinadiona.

En combinación con una sulfonilurea puede considerarse una dosis más baja de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Puede tomarse con o sin alimentos.

Si se olvida una dosis, ésta debe tomarse en cuanto el paciente se acuerde. No tomar dos dosis el mismo día.

EFICACIA CLÍNICA

Su eficacia y seguridad se han evaluado en ensayos clínicos aleatorizados realizados en pacientes con DM2, disponiéndose de estudios en monoterapia y en combinación con la metformina, la pioglitazona y la glimepirida.

En todos los estudios la variable principal de eficacia fue la reducción de los niveles plasmáticos de glucohemoglobina (HbA_{1c}) con respecto a los valores basales.

• En monoterapia

Se han publicado dos ensayos clínicos^{3,4} aleatorizados, multicéntricos, realizados a doble ciego controlados con placebo, en los que se evaluó la eficacia de la sitagliptina a dosis de 100 y 200 mg/día en monoterapia en 1.262 pacientes con DM2 (tratados o no previamente con antidiabéticos orales). Con la dosis de 100 mg de sitagliptina la reducción de los niveles plasmáticos de HbA_{1c} fue de -0,61% y -0,48% frente a un incremento del 0,18% y 0,12% con placebo. En uno de los ensayos⁴ no se apreció una mayor reducción en los niveles de HbA_{1c} con la dosis de 200 mg (-0,36%), por lo que no parece que está dosis ofrezca ninguna ventaja significativa sobre la de 100 mg. Estas disminuciones en la HbA_{1c} son ligeramente inferiores a las esperadas con la metformina, las sulfonilureas o las tiazolidinadionas^{5,6}.

En España, la sitagliptina no tiene autorizado su uso en monoterapia. No existen ensayos comparativos frente a otros antidiabéticos orales en monoterapia.

• Terapia combinada

Se ha estudiado la eficacia de sitagliptina en terapia combinada en 7 ensayos clínicos. En 6 de ellos se utilizó doble terapia y la sitagliptina se combinó con la metformina (en 5 ensayos) y con la pioglitazona.

Sólo hay publicado un ensayo en triple terapia, en el que la sitagliptina se combinó con la metformina y la glimepirida.

-En combinación con metformina

En un estudio⁷ de 24 semanas de duración y que incluyó 701 pacientes con DM2, se comparaba la sitagliptina 100 mg+metformina \geq 1.500 mg frente a placebo+metformina \geq 1.500 mg. Se observó una diferencia en la disminución de la HbA_{1c} respecto al grupo control de -0,65% (IC 95%: -0,77 a -0,53). La diferencia en la reducción de glucosa plasmática en ayunas (GPA) entre los grupos fue de -25,4 mg/dl (-31 a -19,8) favorable a la combinación de los dos fármacos.

En otro estudio⁸ de 30 semanas de duración, se incluyeron 190 pacientes con DM2, se comparaba sitagliptina 100 mg+metformina \geq 1.500 mg frente a placebo+metformina \geq 1.500 mg. Se observó una diferencia en la disminución de la HbA_{1c} respecto al grupo control de -1,0% [IC 95%: -1,4 a -0,7] en la semana 18 (variable principal) y de -1,0% [IC 95%: -1,4 a -0,6] en la semana 30 (variable secundaria).

En otro ensayo⁹ aleatorizado doble ciego de 24 semanas, se incluyeron 1.091 pacientes con DM2 que fueron distribuidos en seis grupos de tratamiento: placebo, metformina 1.000 mg, metformina 2.000 mg, sitagliptina 100 mg, sitagliptina 100 mg+metformina 1.000 mg, sitagliptina 100 mg+metformina 2.000 mg. Los cambios en

la HbA_{1c} respecto a placebo fueron estadísticamente significativos ($p < 0,001$ para todos los grupos), consiguiéndose las mayores reducciones con la terapia combinada.

Sitagliptina 100 mg : -0,83% (IC 95% : -1,06, -0,60)

Metformina 1.000 mg :- 0,99% (IC 95% : -1,22, -0,75)

Metformina 2.000 mg :- 1,30% (IC 95% : -1,53, -1,06)

Sitagliptina 100 mg + Metformina 1.000 mg : -1,57% (IC 95% : -1,80, -1,34)

Sitagliptina 100 mg + Metformina 2.000 mg: - 2,07% (IC 95% : -2,30, -1,84)

En un ensayo de no-inferioridad¹⁰ se comparó en 1.172 pacientes, la terapia combinada de sitagliptina 100 mg + metformina ≥ 1.500 mg frente a glipizida (de 5 a 20 mg/día) + metformina ≥ 1.500 mg, predefiniéndose como margen de no inferioridad que el límite superior del IC 95% de la diferencia entre el tratamiento con sitagliptina y glipizida en el cambio medio ajustado de los niveles plasmáticos de HbA_{1c} fuese $\leq 0,3\%$. Tras 52 semanas, la diferencia entre el grupo de la sitagliptina y la glipizida en el cambio de la HbA_{1c} fue -0,01 (IC 95%: -0,09 a 0,08), por lo que se concluye la no inferioridad entre los dos tratamientos. Aunque el análisis por intención de tratar confirma los resultados del análisis por protocolo ($n=793$), hay que señalar el alto porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento en los dos grupos (34% pacientes tratados con sitagliptina y 29% de los tratados con glipizida). En el grupo de la sitagliptina hubo más pacientes que abandonaron el tratamiento por falta de eficacia comparado con los pacientes tratados con glipizida (15% frente a 10%). Los tratados con sitagliptina dejaron el tratamiento principalmente al comienzo del estudio y los de la glipizida al final. La dosis media de glipizida utilizada por los pacientes incluidos en el análisis por protocolo fue de 10,3 mg muy por debajo de la dosis máxima autorizada (40 mg/día).

En otro estudio¹¹ de 18 semanas de duración, se incluyeron 273 pacientes con DM2 en tratamiento con metformina. Se comparaba sitagliptina 100 mg + metformina ≥ 1.500 mg frente a rosiglitazona 8 mg/día + metformina ≥ 1.500 mg y frente a placebo + metformina ≥ 1.500 mg. Se observó una diferencia en la disminución de la HbA_{1c} respecto al grupo placebo de -0,51% (IC 95%: -0,70 a -0,32) para el grupo sitagliptina y de -0,57% (IC 95%: -0,76 a -0,37) para el grupo rosiglitazona. No se observaron diferencias significativas entre la doble terapia sitagliptina + metformina y rosiglitazona + metformina (0,06% [IC 95%: -0,14 a 0,25]).

-En combinación con pioglitazona

En un estudio¹² de 24 semanas de duración, 353 pacientes no controlados adecuadamente con 30 mg ó 45 mg al día de pioglitazona fueron aleatorizados para recibir sitagliptina 100 mg o placebo. El tratamiento combinado de sitagliptina y pioglitazona consiguió una diferencia en la disminución de HbA_{1c} de -0,70% (-0,85, -0,54) respecto a pioglitazona y placebo. La reducción de los niveles de glucosa en ayunas respecto al grupo control fue de -17,7 mg/dl (-24,3, -11,0).

-En combinación con sulfonilurea ± metformina

En el ensayo¹³ de 24 semanas de duración, se incluyeron 441 pacientes con DM2, se comparaban dos cohortes, la de sitagliptina 100 mg + glimepirida (4-8 mg/día) con o sin metformina ≥ 1.500 mg frente a placebo + glimepirida (4-8 mg/día) con o sin metformina ≥ 1.500 mg. Se observó una diferencia en la disminución de la HbA_{1c} de la cohorte de sitagliptina respecto a la de placebo de -0,74% (IC 95%: -0,90 a -0,57). Cuando se compararon los grupos con terapia triple sitagliptina + glimepirida + metformina respecto a placebo + glimepirida + metformina la diferencia en la disminución en HbA_{1c} fue -0,89 (IC 95%: -1,10 a -0,68).

En los ensayos clínicos, los pacientes tratados con sitagliptina mostraron buenos resultados en algunos de los índices de secreción de insulina y de la función de la célula beta pancreática, (HOMA-B y proporción proinsulina/insulina en ayunas). Es importante precisar que el índice HOMA-B (*homeostasis model assessment of β -cell function*) mide la actividad de la célula-beta, pero no se ha establecido aún si es posible preservar o regenerar las células beta en humanos¹⁴.

El estudio a más largo plazo, evaluó el fármaco durante 52 semanas. Sólo se han valorado variables intermedias por lo que no se conocen los efectos del tratamiento a largo plazo sobre las complicaciones de la diabetes mellitus.

SEGURIDAD

Efectos adversos

La incidencia de efectos adversos relacionados con el fármaco no fue mayor en el grupo de sitagliptina que en los pacientes tratados con control¹. La tasa de abandonos debido a efectos adversos relacionados con el fármaco fue menor en los pacientes tratados con sitagliptina^{1,2}.

Las reacciones adversas que ocurrieron con mayor incidencia en el grupo de la sitagliptina fueron: dolor abdominal, dispepsia, bronquitis, escalofríos, nasofaringitis, absceso dental, lesión de menisco, osteoartritis, congestión nasal y dermatitis de contacto ⁽²⁾.

En los estudios con sitagliptina en monoterapia o como parte de un tratamiento de combinación con metformina o pioglitazona, no se aumentó el riesgo de hipoglucemia respecto al grupo placebo. El ensayo que comparaba metformina y glipizida frente a metformina y sitagliptina ¹⁰ encontró una mayor incidencia de hipoglucemia en los tratados con glipizida respecto a sitagliptina (32% frente al 4,9%). Sin embargo, en otro estudio ¹³, se observó que la cohorte de sitagliptina (cuando ésta se combinaba con glimepirida, o con glimepirida+metformina) presentaba una incidencia de hipoglucemia superior a la cohorte de placebo (glimepirida o glimepirida+metformina). El porcentaje de hipoglucemias en la cohorte de sitagliptina fue 12,2% y en la de placebo, 1,8%.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia post-comercialización (frecuencia no conocida): reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción cutánea y urticaria ⁽¹⁾.

La seguridad a largo plazo de la sitagliptina es desconocida. Además de las incretinas, otras hormonas gastrointestinales, neuropéptidos, citocinas y quimiocinas son sustratos de la DPP-4. Este enzima tiene un papel importante en el sistema inmunitario. Se desconoce si la inhibición de esta actividad podría tener efectos adversos a largo plazo ^{6,15}.

Contraindicaciones¹

- Hipersensibilidad a sitagliptina o a alguno de los excipientes.

Precauciones especiales de empleo¹

- No debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.
- **Hipoglucemia:** En los ensayos clínicos con sitagliptina en monoterapia o combinada con metformina o pioglitazona, las tasas de hipoglucemia notificadas fueron similares a placebo. Cuando se combinaba sitagliptina con sulfonilurea, la incidencia de hipoglucemia fue superior a la de placebo más una sulfonilurea. No se ha estudiado adecuadamente el uso de sitagliptina en combinación con insulina.

Utilización en situaciones especiales^{1,2}

- **Embarazo:** No existen datos adecuados sobre la utilización en mujeres embarazadas por lo que no debe utilizarse durante el embarazo.
- **Lactancia:** No se sabe si se excreta en leche humana, por lo que no debe utilizarse durante la lactancia.
- **Insuficiencia renal:** En insuficiencia renal leve, no se requiere ajuste de dosis. En insuficiencia renal moderada o grave, la experiencia es limitada, por lo que estos pacientes no deben ser tratados con sitagliptina.
- **Insuficiencia hepática:** No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado en insuficiencia hepática grave.
- **Niños y adolescentes:** No existe información clínica suficiente en estos grupos de edad.
- **Ancianos:** No se precisa ajuste de dosis en función de la edad. Precaución en mayores de 75 años al disponer de menos información en este grupo de edad.

Interacciones¹

- No altera la farmacocinética de metformina, glibenclamida, simvastatina, rosiglitazona, warfarina o anticonceptivos orales de forma clínicamente relevante.
- **Digoxina:** sitagliptina aumenta ligeramente la concentración plasmática máxima de digoxina (18%). No es necesario ajustar la dosis, sin embargo es preciso vigilar a los pacientes que presenten riesgo de toxicidad por digoxina.
- **Ciclosporina:** aumentan las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos, pero este cambio no se considera clínicamente relevante.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La sitagliptina pertenece a una nueva clase de antidiabéticos orales. Conocer el papel de sitagliptina dentro del tratamiento de la diabetes resulta difícil porque las evidencias disponibles frente a fármacos más experimentados son todavía limitadas. Ya que en nuestro país, su uso en monoterapia no está aprobado, podría pensarse que va a competir con las sulfonilureas por un lugar en la terapia doble de esta enfermedad. La mayoría de las recomendaciones de práctica clínica ^{16,17} en el tratamiento de DM2 con doble terapia, consideran como primera opción, la asociación de una sulfonilurea a la metformina para mejorar el control glucémico.

Existe un estudio de no inferioridad en el que la combinación de la sitagliptina con la metformina se mostró no inferior en términos de eficacia a la combinación de la glipizida con la metformina en la reducción de niveles de HbA_{1c} a las 52 semanas, aunque el porcentaje de pérdidas por falta de eficacia es considerable y se podían haber utilizado dosis más altas de glipizida. Una de las situaciones en las que no pueden usarse sulfonilureas, es en caso de insuficiencia renal, en esa situación, no existe experiencia para recomendar sitagliptina.

Las guías sobre DM2 recomiendan la combinación de la metformina con una glitazona como alternativa a la combinación de la metformina con una sulfonilurea cuando ésta no se tolera o está contraindicada^{16,17}. Un estudio que comparó la metformina con sitagliptina frente a la metformina con la rosiglitazona¹¹ no encontró diferencias significativas en la disminución de los niveles de HbA_{1c} entre los dos tratamientos. Hasta ahora se consideraba a las glitazonas como fármacos de tercera línea en el tratamiento de la DM2, pero los últimos datos de seguridad hacen necesario revisar su lugar en la terapéutica.

Respecto al papel de la sitagliptina en terapia triple, sólo hay un estudio¹³ en el que se compara la combinación de sitagliptina+glimepirida+metformina frente a glimepirida+metformina, obteniéndose una reducción frente a placebo de -0,89% en HbA_{1c}. En este ensayo se observó una mayor incidencia de hipoglucemia en los grupos tratados con sitagliptina+glimepirida, lo que lleva a recomendar la administración de una dosis más baja de la sulfonilurea cuando se asocia a la sitagliptina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Parece ser que la sitagliptina tiene un efecto neutro sobre el peso puesto que no se registraron cambios respecto al nivel basal. Aunque no existe un perfil específico de efectos adversos relacionado con la sitagliptina, existe un número importante de sustratos sobre los que actúa la enzima DPP-4, por lo que es necesario conocer más datos sobre su perfil de seguridad, especialmente a largo plazo.

Por otro lado, ningún ensayo ha sido lo suficientemente largo para estudiar variables de relevancia clínica en diabetes. Es necesario conocer el impacto sobre los factores de riesgo cardiovascular, la incidencia de las complicaciones micro y macrovasculares asociadas a la diabetes y en último término sobre la mortalidad, para poder situar este fármaco dentro del arsenal terapéutico.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador:

En monoterapia: indicación no aprobada. Comparación realizada frente a placebo en monoterapia. Debería compararse con otros antidiabéticos: metformina, sulfonilureas, glitazonas

En doble terapia, los comparadores serían: metformina+sulfonilurea, metformina+glitazona, glitazona+sulfonilurea.

En triple terapia: metformina+sulfonilurea+glitazona.

1. Eficacia:

- No existen comparaciones directas en monoterapia frente a otros antidiabéticos.
- En doble terapia, se ha demostrado una eficacia similar de la combinación metformina+sitagliptina frente a metformina+glipizida, consiguiendo reducciones de 0,67% en HbA_{1c}. También el tratamiento con metformina+sitagliptina ha demostrado una eficacia similar a metformina+rosiglitazona (reducción de 0,73% y 0,79% respectivamente en HbA_{1c}).
- Respecto a la triple terapia, sólo existe un estudio que confirma que la adición de sitagliptina a metformina+glimepirida consigue una reducción respecto al nivel inicial de -0,59% en los niveles de HbA_{1c}.

2. Seguridad: No concluyente. Menor incidencia de hipoglucemias que la glipizida, aunque cuando se asoció a glimepirida aumentó la incidencia de hipoglucemias. Efecto neutro en el peso. Debido a su mecanismo de acción es necesario disponer de datos a largo plazo.

3. Pauta: SIMILAR. Una vez al día. Igual que muchas sulfonilureas y glitazonas.

4. Coste: SUPERIOR.

| Principio Activo | Presentación | PVP (€) | Posología | Coste diario (€) |
|------------------|--------------------------------------|---------|---------------|------------------|
| Sitagliptina | Januvia® 100 mg 28 comprimidos | 55,95 | 100 mg/24 h | 2,00 |
| | Januvia® 100 mg 56 comprimidos | 111,90 | | |
| Metformina | Metformina 850 mg EFG 50 comprimidos | 2,29 | 850 mg/8-12 h | 0,09-0,14 |
| Glipizida | Minodiab® 5 mg 30 comprimidos | 3,04 | 5-20 mg/24 h | 0,05-0,11 |
| | Minodiab® 5 mg 100 comprimidos | 5,39 | | |
| Glibenclamida | Glucolon® 5 mg 30 comprimidos | 1,84 | 5-20 mg/24 h | 0,04-0,16 |
| | Glucolon® 5 mg 100 comprimidos | 2,33 | | |
| | Daonil® 5 mg 30 comprimidos | 1,87 | | |
| | Daonil® 5 mg 100 comprimidos | 4,28 | | |
| | Euglucon® 5 mg 30 comprimidos | 2,22 | | |
| | Euglucon® 5 mg 100 comprimidos | 4,28 | | |
| | Norglicem® 5 mg 100 comprimidos | 2,34 | | |

| | | | | |
|----------------|---|--------|-------------|-----------|
| Gliclazida | Diamicron® 80 mg 20 comprimidos | 2,75 | 60-160 mg | 0,16-0,39 |
| | Diamicron® 80 mg 60 comprimidos | 4,81 | | |
| | Unidiamicron® 30 mg 60 comp liberación modificada | 11,69 | | |
| Pioglitazona* | Actos® 15 mg 28 comprimidos | 36,48 | 30 mg/24 h | 1,99 |
| | Actos® 15 mg 56 comprimidos | 72,98 | | |
| | Actos® 30 mg 28 comprimidos | 55,76 | | |
| | Actos® 30 mg 56 comprimidos | 111,52 | | |
| Rosiglitazona* | Avandia® 4 mg 28 comprimidos | 36,47 | 4-8 mg/24 h | 1,30-1,99 |
| | Avandia® 4 mg 56 comprimidos | 72,93 | | |
| | Avandia® 8 mg 28 comprimidos | 55,78 | | |

Fuente: Nomenclátor Digitalis. Instituto de Gestión Sanitaria. Junio 2007.*Necesita visado de inspección.

CONCLUSIONES

- La sitagliptina es un antidiabético oral con un nuevo mecanismo de acción autorizado para el tratamiento combinado con metformina o sulfonilureas o glitazonas en terapia doble, y combinado con metformina y sulfonilureas en triple terapia.
- El tratamiento combinado metformina+sitagliptina consigue una eficacia similar a metformina+glipizida y a metformina+rosiglitazona en la reducción del nivel de HbA_{1c}.
- La adicción de sitagliptina a metformina+glimepirida consigue una reducción adicional en los niveles de HbA_{1c} respecto al nivel inicial.
- Queda por establecer la eficacia comparada frente a fármacos más antiguos especialmente en su eficacia a largo plazo con resultados de morbi-mortalidad cardiovascular.
- Respecto a las hipoglucemias, su incidencia fue menor que la que aparece con glipizida, aunque cuando se asocia a glimepirida la incidencia de hipoglucemias aumenta.
- Debido a que actúa con un nuevo mecanismo de acción que provoca la inhibición de un enzima con numerosos sustratos, es necesario conocer más sobre su seguridad a largo plazo.

FRASE RESUMEN: Continuar utilizando cuando se precise la terapia combinada con dos fármacos en la diabetes tipo 2, el tratamiento considerado de elección es la asociación metformina + sulfonilurea.

En terapia triple, la adición de sitagliptina a metformina y sulfonilurea sería una alternativa a los tratamientos actualmente utilizados.

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse modificada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Cataluña, Aragón y Navarra.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Januvia®. Laboratorio Merck Sharp & Dohme. Fecha de revisión 19 de diciembre de 2007.
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Januvia® DCI: sitagliptina. EMEA/H/C/557; 2005. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/>[consultado enero 2008]
3. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. 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.
4. Raz I, Hanefeld L, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2006; 49: 2564-71.
5. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2007;147(6):386-99.
6. Amori RE, Lau J, Pittas A. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and meta-analysis. JAMA 2007;298(2):194-206.
7. Charbonnel B, Karasik A, Wu M, Meininger G. 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;29:2638-2643.
8. Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM, Langdon RB, Stein PP, Alba M. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Curr Med Res 2008 ; 24(2) :537-550
9. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4-inhibitor and metformin on glycemic control in patients with 2 diabetes. Diabetes Care 2007;30:1979-87.

10. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled in metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9: 194-205.
11. Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. Published article online: 14-Jan-2008. doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00839.x.
12. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk P, Lu K, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24 week, multicenter, randomized, double blind, placebo controlled, parallel group study. *Clinical Therapeutics* 2006; 28(10): 1556-1568.
13. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(5) :733-45.
14. Sitagliptina para la diabetes tipo 2. *Med Letter (ed española)* 2007; XXIX (3): 9-11.
15. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagons-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-705.
16. National Institute for Clinical Excellence. Management of type 2 diabetes – Management of blood glucose. Inherited Clinical Guideline G, September 2002. Disponible en : www.nice.org.uk. Consultado julio 2007.
17. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Colman RR, Sherwin R et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2006;29(8):1963-72.

Otras evaluaciones de interés:

- UK Medicines Information service. Sitagliptin in type 2 diabetes.
- Informe FDA Januvia (Sitagliptin). Disponible en : www.fda.gov/cder/foi/nda/2006/021995s000TOC.htm. Consultado julio 2007
- Nathan DM. Finding new treatments for diabetes- how many, how fast how good? *N Engl J Med* 2007;356(5):437-440.
- New treatments for diabetes. *N Engl J Med* 2007;356(21):2219-23.
- Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee. Sitagliptine. September 2007.
- Sitagliptina (Januvia): diabete de type 2: peu efficace et trop de risques mal cernés. *La Revue Prescrire* 2007 ;27 (289) :807-10.

Anexo 2. Tabla de Síntesis de la evidencia

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población y Pauta de Tratamiento | Variables de medida (end-point) | Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p) | Comentarios | Calidad del estudio (Escala Jadad) |
|---|--|--|--|---|---|---|
| <p>P021V1</p> <p>Aschner P et al. Diabetes Care. 2006; 29: 2632- 7.</p> <p>(ref 3)</p> <p>Financiado por Merck</p> | <p>EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo.</p> <p>Duración: 24 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina en monoterapia en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico (HbA_{1c} 7-10%).</p> | <p>N=741 pacientes con DM2, de 18 a 75 años, con inadecuado control glucémico con dieta y ejercicio. (HbA_{1c}: 6,3-10,9 media 8%).</p> <p><u>Distribución:</u> HbA_{1c} < 8%: 53,6% HbA_{1c} ≥ 8 < 9%: 29,2 % HbA_{1c} ≥ 9%: 17,2%</p> <p><u>Uso de ADO previo al inicio del estudio:</u> 49% pacientes</p> <p>3 grupos: -SIT 100= Sitagliptina 100 mg/día (n=238) -SIT 200= Sitagliptina 200 mg/día (n=250) -Placebo (n=253)</p> <p>Crterios de exclusión: pacientes con DM1, con enfermedad cardiaca inestable, con deterioro de la función renal o con elevación de enzimas hepáticas.</p> | <p>Eficacia <u>Variable principal:</u> Reducción en % HbA_{1c} respecto al valor basal</p> <p><u>Variables secundarias:</u> reducción en niveles de glucosa en ayunas % pacientes con HbA_{1c} < 7%</p> <p>Seguridad Aparición de efectos adversos relacionados con el tratamiento (EA). Otros: electrocardiograma, peso, datos de laboratorio.</p> | <p>Cambio en HbA_{1c} respecto al basal: -SIT 100 -0.61% IC 95% (-0,74 a-0,49) -SIT 200 -0.76% IC 95% (-0,88 a-0,64) -Placebo 0,18 IC 95% (0,06 a 0,30)</p> <p>Diferencia frente a placebo: -SIT 100: -0,79% IC 95% (-0,96 a -0,62) -SIT 200: -0,94% IC 95% (-1,11 a -0,77)</p> <p>Reducción en niveles de glucosa en ayunas, dif. entre grupos: -SIT 100: -17,1 mg/dl -SIT 200: -21,3 mg/dl</p> <p>% Pacientes con Hb<7%: -SIT 100: 41% -SIT 200: 45% -Placebo: 17%. -% Pacientes con terapia de rescate: SIT 100: 8,8% SIT 200: 4,8% Placebo: 20,6%</p> <p>% EA relacionados con el tratamiento: -SIT 100: 9,7% -SIT 200: 10,8% -Placebo: 7,5%</p> <p>EA más frecuentes (≥2) en el grupo de sitagliptina: faringitis, nasofaringitis, dolor faringolaríngeo, infección urinaria, mialgia, hipertensión, estreñimiento, artralgia, mareo</p> <p>% Hipoglucemia: -SIT 100: 1,3% -SIT 200: 0,8% -Placebo: 0,8%</p> <p>Cambio de peso respecto al basal: -SIT 100: -0,2 ± 0,2 kg -SIT 200: -0,1 ± 0,2 kg -Placebo: -1,1 ± 0,2 kg</p> | <p>-Análisis por ITT, incluyendo todos los pacientes que tomaron una dosis del fármaco y tenían una medida basal y otra posterior (n=711).</p> <p>-Terapia de rescate con metformina si: G>270 mg/dl en las primeras 6 semanas. G>240 mg/dl de las semanas 6 a la 12. G>200 mg/dl a partir de la semana 12.</p> <p>-Los pacientes con terapia de rescate se consideran pérdidas y se mide la última observación recogida antes de iniciar la terapia de rescate.</p> <p>-El ensayo tiene una fase de tratamiento a largo plazo que sigue en marcha.</p> | <p>Total: 3 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 0 -Enmascaram.: 0</p> |

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población y Pauta de Tratamiento | Variables de medida (end-point) | Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p) | Comentarios | Calidad del estudio (Escala Jadad) |
|---|---|---|---|--|---|--|
| P023V1 Raz I et al. Diabetologia. 2006;49: 2564- 71. (ref 4) Financiado por Merck | EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo. Duración: 18 semanas Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina en monoterapia en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico (HbA _{1c} 7-10%). | N=521 pacientes con DM2 , de 27 a 76 años, con inadecuado control glucémico con dieta y ejercicio. (HbA _{1c} : 6,2-10,5, media 8,1%). <u>Distribución:</u> HbA _{1c} < 8%: 51,4% HbA _{1c} : ≥ 8 < 9%: 30,6 % HbA _{1c} ≥ 9%: 18,0% <u>Uso de ADO previo al inicio del estudio:</u> 59,1% pacientes. 3 grupos: -SIT 100= Sitagliptina 100 mg/día (n=205) -SIT 200= Sitagliptina 200 mg/día (n=206) -Placebo (n=110) Crterios de exclusión: pacientes con DM1, tratamiento con insulina, enfermedad hepática o renal, glucosa en ayunas>270 mg/dL e IMC<20 kg/m ² o >43 kg/m ² . | Eficacia <u>Variable principal:</u> Reducción en % HbA _{1c} respecto al valor basal. <u>Variables secundarias:</u> Reducción en niveles de glucosa en ayunas, % pacientes con HbA _{1c} < 7%, %pacientes que precisan tratamiento de rescate. Seguridad Aparición de EA relacionados con el tratamiento . Otros: peso. | Cambio en HbA_{1c} respecto al basal: -SIT 100: -0,48% IC 95% (-0,61 a -0,35) -SIT 200: -0,36% IC 95% (-0,48 a -0,23) -Placebo: 0,12 IC 95% (-0,05 a 0,30) Diferencia frente a placebo: -SIT 100: -0,60% IC 95% (-0,82 a -0,39) -SIT 200: -0,48% IC 95% (-0,70 a -0,26) Reducción en niveles de glucosa en ayunas, dif. frente a placebo: -SIT 100: -19,8 mg/dl IC 95% (-30,63 a -9,01) -SIT 200: -16,2 mg/dl IC 95% (-27,02 a -5,40) % Pacientes con Hb<7%: -SIT 100: 35,8% -SIT 200: 28,6% -Placebo: 15,5%. % Pacientes con terapia de rescate: SIT 100: 8,8% SIT 200: 11,7% Placebo: 17,3% % EA relacionados con el tratamiento: -SIT 100: 10,2% -SIT 200: 8,3% -Placebo: 17,3% EA más frecuentes en el grupo de sitagliptina: nasofaringitis, dolor de espalda, osteoartritis y dolor en las extremidades. % Hipoglucemia: -SIT 100: 1,5% -SIT 200: 1,0% -Placebo: 0,0% Cambio de peso respecto al basal: -SIT 100: -0,6 kg IC 95% (-1,0 a - 0,2) -SIT 200: -0,2 kg IC 95% (-0,7 a 0,2) -Placebo: -0,7 kg IC 95% (-1,3 a - 0,1) | -Análisis por ITT, incluyendo a todos los pacientes que tomaron una dosis del fármaco y tenían una medida basal y otra posterior (n=495). -Terapia de rescate con metformina si: G>270 mg/dl en las primeras 6 semanas. G>240 mg/dl de las semanas 6 a la 12. G>200 mg/dl a partir de la semana 12. -De los pacientes con metformina sólo se incluyeron datos de eficacia previos a iniciar la terapia de rescate. -El ensayo tiene una fase de tratamiento frente a "un control activo" que sigue en marcha (36 semanas) | Total: 3 puntos -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 0 -Enmascaram.: 0 |

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población y Pauta de Tratamiento | Variables de medida (end-point) | Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p) | Comentarios | Calidad del estudio (Escala Jadad) |
|---|---|--|---|--|--|---|
| <p>P020V1</p> <p>Charbonnel B et al. Diabetes Care 2006; 29(12): 2638-43.</p> <p>(ref 7)</p> <p>Financiado por Merck</p> | <p>EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo.</p> <p>Duración: 24 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluar eficacia y seguridad de sitagliptina en combinación con metformina en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico (HbA_{1c} 7-10%) con metformina.</p> | <p>N=701 pacientes con DM2, de 18 a 78 años, tratados con metformina (≥1.500 mg/día) e inadecuado control glucémico con dieta y ejercicio (HbA_{1c}: 6,4-11,0%, media 8,0%).</p> <p><u>Distribución:</u> HbA_{1c} < 8%: 54,6% HbA_{1c}: ≥ 8 < 9%:31,1 % HbA_{1c} ≥ 9%: 14,3%</p> <p><u>Uso de ADO previo al inicio del estudio:</u> -Sin tratamiento: 5,8% -Monoterapia: 61,5% -Metformina+PPAR-γ: 32,7%</p> <p>2 grupos: -SIT + MET = Sitagliptina 100 mg/día + Metformina ≥ 1500 mg/día (n=464) -Placebo + MET = Placebo + Metformina ≥ 1500 mg/día (n=237)</p> <p>Criterios de exclusión: pacientes con DM1, pacientes con insulina en las 8 semanas previas, con deterioro de la función renal o con concentraciones de glucosa en ayunas > 260 mg/dl</p> | <p>Eficacia <u>Variable principal:</u> Reducción en % HbA_{1c} respecto al valor basal.</p> <p><u>Variables secundarias:</u> Reducción en niveles de glucosa en ayunas, % pacientes con HbA_{1c} < 7%, %pacientes que precisan tratamiento de rescate.</p> <p>Seguridad Tasa de abandonos y la aparición de EA relacionados con el tratamiento. Otros: peso.</p> | <p>Cambio en HbA_{1c} respecto al basal: -SIT+MET:de 7,96 a 7,26=-0.67% IC 95%(-0,77 a - 0,57) (p<0,001) -Placebo+MET:de 8,03 a 7,95 = -0.02% IC 95% (-0,15 a 0,10)</p> <p>Diferencia SIT+MET frente a Placebo+MET: -0,65% (IC95%: -0,77 a -0,53)</p> <p>Reducción en niveles de glucosa en ayunas, dif. entre grupos: -25,4 mg/dl (-31,0 a -19,8)</p> <p>% Pacientes con Hb<7%: -SIT+MET: 47,0% -Placebo+MET: 18,3% -% Pacientes con terapia de rescate: SIT+MET: 4,5% Placebo+MET: 13,5%</p> <p>% Abandonos: -SIT+MET: 10,4% -Placebo+MET: 19,0% .</p> <p>% Abandonos por EA: -SIT+MET: 2,4% -Placebo+MET: 2,1%</p> <p>% Pacientes con EA relacionada con el fármaco: -SIT+MET: 9,7% -Placebo+MET: 10,5%</p> <p>EA más frecuentes en el grupo de sitagliptina: nasofaringitis, infección urinaria, artralgia, dolor de espalda, tos.</p> <p>% Hipoglucemia: -SIT+MET: 1,3% -Placebo+MET: 2,1%</p> <p>Diferencia en el peso entre ambos grupos no es significativa</p> | <p>-Análisis por ITT, incluyendo todos los pacientes que tomaron una dosis del fármaco y tenían una medida basal y otra posterior (677 pacientes).</p> <p>-Terapia de rescate con pioglitazona si: G>270 mg/dl en las primeras 6 semanas. G>240 mg/dl de las semanas 6 a la 12. G>200 mg/dl a partir de la semana 12.</p> <p>-En los pacientes que recibieron tratamiento de rescate con pioglitazona se consideró la última observación antes de dicho tratamiento.</p> | <p>Total: 3 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 0 -Enmascaram.: 0</p> |

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población y Pauta de Tratamiento | Variables de medida (end-point) | Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p) | Comentarios | Calidad del estudio (Escala Jadad) |
|---|---|--|--|---|---|--|
| Raz I et al. Diabetes Current Medical Research and Opinion. 2008;24:537-50. (ref 8) Financiado por Merck & Co | EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo. Duración: 30 semanas Objetivo: Evaluar eficacia y tolerabilidad de sitagliptina en combinación con metformina en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico (HbA1c 8-11%) con metformina. | N=190 pacientes con DM2 , de 18 a 78 años, tratados con metformina (≥ 1500 mg/día, máximo 2550 mg/día) e inadecuado control glucémico <u>Distribución:</u> HbA1c < 9%: 42,1 % HbA1c: 9-10%: 40,5 % HbA1c > 10%: 17,4 % <u>Uso de ADO previo al inicio del estudio:</u> -Sin tratamiento: 0 % -Monoterapia con metformina: 52,1% -Monoterapia con otro ADO: 3,2% -Terapia combinada: 44,7 % 2 grupos: - SIT + MET = Sitagliptina 100 mg/día + Metformina ≥ 1500 mg/día (n=96) - Placebo + MET = Placebo + Metformina ≥ 1500 mg/día (n=94) Criterios de exclusión: pacientes con DM1, que hubieran utilizado insulina en las 8 semanas previas, con tratamiento con glitazonas o incretina miméticos en las 12 semanas previas, con IMC < 20 kg/m ² o > 43 kg/m ² , glucosa en ayunas < 135 mg/dl o > 270 mg/dl | Eficacia <u>Variable principal:</u> Reducción en % HbA1c respecto al valor basal a las 18 semanas. <u>Variables secundarias:</u> Reducción en % HbA1c respecto al valor basal a las 30 semanas. % pacientes con HbA1c < 7% Seguridad Tasa de abandonos y la aparición de efectos adversos relacionados con el tratamiento (EA). Otros: hipoglucemia, efectos gastrointestinales. | Cambio en HbA1c respecto al basal semana 18 -SIT+MET= -1,0% (-1,2 a -0,80) -Placebo+MET = 0,0% (-0,2 a 0,3) Diferencia frente a placebo SIT+MET=-1,0% (IC95:-1,4 a -0,7) Cambio en HbA1c respecto al basal semana 30 Diferencia frente a placebo SIT+MET=-1,0% (IC95:-1,4 a -0,6) % Pacientes con Hb<7%: -SIT+MET: 13,7% en la semana 18 y 22,1% en la semana 30 -Placebo+MET: 3,3% en la semana 18 y 3,3% en la semana 30 % Pérdidas: -SIT+MET: 17,7% -Placebo+MET: 14,9% % EA relacionados con el tratamiento: -SIT+MET: 5,2% -Placebo+MET: 4,3% % Hipoglucemia: -SIT+MET: 1% -Placebo+MET: 0 % Efectos gastrointestinales -SIT+MET: 10,4% -Placebo+MET: 7,4 % Cambio de peso respecto al basal en la semana 30: -Disminución de 0,5 kg en ambos grupos. | -Análisis por ITT, incluyendo todos los pacientes que tomaron una dosis del fármaco y tenían una medida basal y otra posterior. -No especifica la dosis media de metformina. -Terapia de rescate con glipizida -% Pacientes con terapia de rescate: - MET+ SIT: 6,2% - MET+Placebo: 24,5% | Total: 3 puntos -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 0 -Enmascaram.: 0 |

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población y Pauta de Tratamiento | Variables de medida (end-point) | Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p) | Comentarios | Calidad del estudio (Escala Jadad) |
|--|--|---|--|--|---|--|
| Goldstein BJ et al. Diabetes Care.2007;30:1 979-87. (ref 9) Financiado por Merck | EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo. Duración: 24 semanas Objetivo: Evaluar eficacia y seguridad de sitagliptina en combinación con metformina en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico. | N=1091 pacientes con DM2, de 18 a 78 años con inadecuado control glucémico (HbA _{1c} : 6,3-11,9%; media 8,8%). <u>Distribución de los valores de HbA_{1c} basales</u> era similar entre los diferentes grupos. Grupo SIT 100 mg+MET 2000 mg HbA _{1c} < 8%: 20,9% HbA _{1c} ≥ 8 < 9%: 39,6 % HbA _{1c} ≥ 9% < 10%:26,9% HbA _{1c} ≥ 10%: 12,6% <u>Uso de ADO previo al inicio del estudio:</u> 50% 6 grupos: - Placebo (n=165) - SIT = Sitagliptina 100 mg/día (n=175) - MET 1000 = Metformina 1000 mg/día (n=178) - MET 2000 = Metformina 2000 mg/día (n=177) - SIT+MET1000 = Sitagliptina 100 mg/día + Metformina 1000 mg/día (n=183) - SIT+MET2000 = Sitagliptina 100 mg/día + Metformina 2000 mg/día (n=178) Criterios de exclusión: pacientes con DM1, con enfermedad cardiaca inestable, con deterioro de la función renal o con elevación de enzimas hepáticas. | Eficacia <u>Variable principal:</u> Reducción en % HbA _{1c} respecto al valor basal. <u>Variables secundarias:</u> glucosa en ayunas (G), % pacientes con HbA _{1c} < 7% y <6,5% Seguridad Aparición de EA relacionados con el tratamiento. Otros: peso. | Diferencia en HbA_{1c} respecto al nivel basal -Placebo: 0,17% IC95%(0,00, 0,33) -SIT 100: -0,66% IC 95%(-0,83, -0,50) -MET 1000 : -0,82% IC 95%(-0,98, -0,66) -MET2000: -1,13% IC 95%(-1,29 -0,97) -SIT+MET1000: -1,40% IC 95%(-1,56, -1,24) -SIT+MET2000: -1,90% IC 95%(-2,06, -1,74) Glucosa en ayunas: -Placebo: 5,8 mg/dl -SIT: -17,5 mg/dl -MET1000: -27,3 mg/dl -MET2000: -29,3 mg/dl -SIT+MET1000: -47,1mg/dl -SIT+MET2000: -63,9 mg/dl % Pacientes con Hb<7%: -Placebo: 9% -SIT: 20% -MET1000: 23% -MET2000: 38% -SIT+MET1000: 43% -SIT+MET2000: 66% % EA asociados al fármaco y % Hipoglucemias -Placebo: 9,7%; 0,6% -SIT: 6,7%; 0,6% -MET1000: 11,5%; 0,5% -MET2000: 16,5%; 1,1% -SIT+MET1000: 12,6%; 1,1% -SIT+MET2000: 15,4%; 2,2% Cambio de peso respecto al basal: Se produjeron reducciones de peso en todos los grupos de -0,6 a -1,3 kg, excepto en el grupo de sitagliptina donde no se observó ningún cambio. | -Análisis por ITT, incluyendo todos los pacientes que tomaron una dosis del fármaco y tenían una medida basal y otra posterior (n=1056). -Terapia de rescate con glibenclamida si: G>270 mg/dl en las primeras 6 semanas. G>240 mg/dl de las semanas 6 a la 12. G>200 mg/dl a partir de la semana 12. -Los pacientes con terapia de rescate se consideraban pérdidas. Se recogió la última observación previa a la terapia de rescate. -% Pacientes con terapia de rescate: -Placebo: 32% -SIT: 21% -MET1000: 17% -MET2000: 12% -SIT+MET1000: 8% -SIT+MET2000: 2% | Total: 3 puntos -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 0 -Enmascaram.: 0 |

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población y Pauta de Tratamiento | Variables de medida (end-point) | Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p) | Comentarios | Calidad del estudio (Escala Jadad) |
|--|---|--|--|--|--|---|
| <p>P024V1</p> <p>Nauck MA et al. Diabetes Obesity and Metabolism. 2007;9: 194-205.</p> <p>(ref 10)</p> <p>Financiado por Merck & Co</p> | <p>EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de no-inferioridad.</p> <p>Duración: 52 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluar en términos de no inferioridad, la eficacia y seguridad, de metformina y sitagliptina frente a metformina y glipizida en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico con metformina.</p> <p><u>Margen de no inferioridad predefinido: 0,3%</u></p> | <p>N=1172 pacientes con DM2, de 18 a 78 años, tratados con metformina 1500mg/día (HbA_{1c}: 5-10,1 % media 7,5)</p> <p><u>Niveles de HbA_{1c} basales en el grupo SIT+MET y GLIP+MET</u> HbA_{1c} < 8%: 64,0%; 65,5% HbA_{1c}: ≥ 8 <9%: 25,8%; 24,2% HbA_{1c} ≥ 9%: 10,2%; 10,3%</p> <p><u>Uso de ADO previo al inicio del estudio grupo SIT+MET y GLIP+MET</u> Sin tratamiento: 4,3%; 4,8% Monoterapia: 65,6%; 68,0% Terapia doble: 30,1%; 27,2%</p> <p>2 grupos: -SIT+MET= Sitagliptina 100 mg/día + Metformina ≥1500 mg/día (n=588) -GLIP+MET= Glipizida (5-20) mg/día + Metformina ≥1500 mg/día (n=584)</p> <p>Crterios de exclusión: pacientes con DM1, pacientes que hubieran utilizado insulina en las 8 semanas previas, deterioro de la función renal no relacionada con el uso de metformina, glucosa en ayunas >270 mg/dl.</p> | <p>Eficacia <u>Variable principal:</u> Reducción en % HbA_{1c} respecto al valor basal</p> <p><u>Variables secundarias:</u> Reducción en niveles de glucosa en ayunas</p> <p>Seguridad Tasa de abandonos y la aparición de EA relacionados con el tratamiento. Otros: peso.</p> | <p>-Análisis por protocolo</p> <p>Cambio en HbA_{1c} respecto al basal: -SIT+MET: -0,67% (IC95%: - 0,75 a -0,59) -GLIP+MET: -0,67% (IC95%: - 0,75 a -0,59)</p> <p>Diferencia SIT+MET frente a GLIP+MET: -0,01% (IC95%: - 0,09 a 0,08)</p> <p>Reducción en niveles de glucosa en ayunas, dif. entre grupos: -2,52 mg/dl (IC 95%: -6,84 a 1,98)</p> <p>% Pacientes con Hb<7%: -SIT+MET: 63% -GLIP+MET: 59%</p> <p>-Análisis por intención de tratar</p> <p>Cambio en HbA_{1c} respecto al basal: -SIT+MET: -0,51% (IC95%: - 0,60 a -0,43) -GLIP+MET: -0,56% (IC95%: - 0,64 a -0,47)</p> <p>Diferencia SIT+MET frente a GLIP+MET: 0,04% (IC95%: - 0,04 a 0,13)</p> <p>% EA relacionados con el tratamiento: -SIT+MET: 14,5% -GLIP+MET 30,3%</p> <p>% Hipoglucemia: -SIT+MET: 4,9% -GLIP+MET: 32%</p> <p>Cambio de peso respecto al basal: -SIT+MET: -1,5 kg (IC 95%: -2,0 a -0,9) -GLIP+MET: 1,1 kg (IC 95%: 0,5 a 1,6)</p> <p>Diferencia en el peso entre ambos grupos: -2,5 kg (IC95%: -3,1 a -2,0)</p> | <p>-Análisis por protocolo (n=793) El porcentaje de pacientes excluidos es 32,3% (379): 86 pacientes (15%) en el grupo de SIT+MET y 58 (10%) en el de GLIP+MET fueron excluidos por falta de eficacia.</p> <p>Análisis de eficacia por intención de tratar (n=1135): en todos los pacientes que tomaron una dosis del fármaco y tenían una medida basal y otra posterior.</p> <p>La dosis media de glipizida fue 10,3 mg/día, (sólo el 22% de los pacientes llegaron a los 20 mg/día). Esto puede limitar su eficacia, pero dosis mayores pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia que ya es alto.</p> <p>Está en marcha una extensión del estudio durante 52 semanas más.</p> | <p>Total: 3 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 0 -Enmascaram.: 0</p> |

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población y Pauta de Tratamiento | Variables de medida (end-point) | Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p) | Comentarios | Calidad del estudio (Escala Jadad) |
|--|--|---|---|--|--|---|
| <p>Scott R et al. Diabetes Obesity and Metabolism. 2007;.</p> <p>(ref 11)</p> <p>Financiado por Merck & Co</p> | <p>EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo.</p> <p>Duración: 18 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluar eficacia y tolerabilidad de sitagliptina en combinación con metformina comparada con rosiglitazona o placebo en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico (HbA1c 7-11%) con metformina.</p> | <p>N=273 pacientes con DM2, de 18 a 75 años, tratados con metformina (≥ 1500mg/día) e inadecuado control glucémico (HbA1c: 7-11%).</p> <p><u>Distribución:</u> HbA1c < 8%: 71,1 % HbA1c: 8-9%: 18,7 % HbA1c > 9%: 10,2 %</p> <p>3 grupos: -Placebo + MET= Placebo + Metformina ≥ 1500 mg/día (n=92) -SIT + MET= Sitagliptina 100 mg/día + Metformina ≥ 1500 mg/día (n=94) -ROS + MET= Rosiglitazona 8 mg/día + Metformina ≥ 1500 mg/día (n=87)</p> <p>Criterios de exclusión: pacientes con DM1, que hubieran utilizado insulina en las 8 semanas previas, con deterioro de la función renal o con niveles de enzimas hepáticas doble del valor normal, o con un valor de glucosa en ayunas >270 mg/dl o con intolerancia o contraindicación al uso de tiazolidindionas o metformina.</p> | <p>Eficacia <u>Variable principal:</u> Reducción en % HbA1c respecto al valor basal.</p> <p><u>Variables secundarias:</u> % pacientes con HbA1c < 7%</p> <p>Seguridad Tasa de abandonos y la aparición de efectos adversos relacionados con el tratamiento (EA). Otros: hipoglucemia, edema, efectos gastrointestinales, peso.</p> | <p>Cambio en HbA_{1c} respecto al basal: -Placebo+MET= -0.22% IC 95% (-0,36 a -0,08) -SIT+MET= -0.73% IC 95% (-0,87 a -0,60) -ROS+MET= -0.79% IC 95% (-0,92 a -0,65) Diferencia frente a placebo -SIT+MET: -0,51% IC 95% (-0,70 a -0,32) -ROS+MET: -0.57% IC 95% (-0,76 a -0,37) Diferencia SIT+MET frente a ROS+MET: 0,06% IC 95% (-0,14 a 0,25) % Pacientes con Hb<7%: -Placebo+MET: 38% -SIT+MET: 55% -ROS+MET: 63%</p> <p>% Abandonos: -Placebo+MET: 9,7 % -SIT+MET: 9,6% . -ROS+MET: 2,3% % Abandonos por EA relacionados con el fármaco: -Placebo+MET: 0 % -SIT+MET: 1% -ROS+MET: 0% % EA relacionados con el tratamiento: -Placebo+MET: 9 % -SIT+MET: 11% . -ROS+MET: 10% % Hipoglucemia: -Placebo+MET: 2 % -SIT+MET: 1% -ROS+MET: 1% % Edema: -Placebo+MET: 1 % -SIT+MET: 1% -ROS+MET: 5% Efectos gastrointestinales: -Placebo+MET: 9 % -SIT+MET: 9% -ROS+MET: 7% -Cambio de peso -Placebo: -0,8 kg -SIT: -0,4 kg -ROS: 1,5 kg</p> | <p>-Análisis por ITT, incluyendo todos los pacientes que tomaron una dosis del fármaco y tenían una medida basal y otra posterior.</p> <p>-No existe terapia de rescate</p> <p>-No especifica la dosis media de metformina.</p> <p>-Respecto al perfil lipídico, tanto placebo como sitagliptina y rosiglitazona aumentaron el nivel de LDL y colesterol total. En el grupo de sitagliptina, el incremento fue menor pero no se considera relevante para incluirlo en el análisis de resultados.</p> | <p>Total: 3 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 0 -Enmascaram.: 0</p> |

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población y Pauta de Tratamiento | Variables de medida (end-point) | Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p) | Comentarios | Calidad del estudio (Escala Jadad) |
|--|--|---|--|---|---|--|
| <p>P019</p> <p>Rosenstock J et al. Clin Ther.2006;28: 1556-68.</p> <p>(ref 12)</p> <p>Financiado por Merck & Co</p> | <p>EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo.</p> <p>Duración: 24 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluar eficacia y tolerabilidad de sitagliptina en combinación con pioglitazona en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico (HbA1c 7-10%) con pioglitazona.</p> | <p>N=353 pacientes con DM2, mayores de 18 años, tratados con pioglitazona (30 ó 45 mg/día).e inadecuado control glucémico (HbA1c: 6,4-10,4 %, media 8%).</p> <p>Distribución: HbA1c < 8%: 52,6% HbA1c: ≥ 8 < 9%:31,0 % HbA1c ≥ 9%: 16,5%</p> <p>Uso de ADO previo al inicio del estudio: -Sin tratamiento: 9,7% -Monoterapia: 60,2% -Metformina+PPAR-γ: 30,1%</p> <p>2 grupos: -SIT + PIO= Sitagliptina 100 mg/día + Pioglitazona (30 o 45 mg/día) (n=175) -Placebo + PIO= Placebo + Pioglitazona (30 ó 45 mg/día) (n=178)</p> <p>Criterios de exclusión: pacientes con DM1 o historia de cetoacidosis, que hubieran utilizado insulina en las 8 semanas previas, con deterioro de la función renal o con intolerancia o contraindicación al uso de tiazolidinonas.</p> | <p>Eficacia <u>Variable principal:</u> Reducción en % HbA1c respecto al valor basal.</p> <p><u>Variables secundarias:</u> Reducción en niveles de glucosa en ayunas, % pacientes con HbA1c< 7% pacientes que precisan tratamiento de rescate.</p> <p>Seguridad Tasa de abandonos y la aparición de EA relacionados con el tratamiento. Otros: edema, peso.</p> | <p>Cambio en HbA1c respecto al basal: -SIT+PIO: de 8,05 a 7,17 = -0,85% (-0,98 a -0,72) -Placebo+PIO: de 8,0 a 7,82 = -0,15% (-0,28 a -0,03) Diferencia SIT+PIO frente a Placebo+PIO: -0,70% (IC95:-0,85 a -0,54) Reducción en niveles de glucosa en ayunas, dif. entre grupos: -17,7 mg/dl (IC 95%:-24,3 a -11,0) % Pacientes con Hb<7%: -SIT+PIO: 45,4% -Placebo+PIO: 23,0 %. -% Pacientes con terapia de rescate: -SIT+PIO: 6,9% -Placebo+PIO: 14,0%</p> <p>% Abandonos: -SIT+PIO: 14,8% -Placebo+PIO: 11% . % Abandonos por EA: -SIT+PIO: 5,7% (p<0,05) -P+PIO: 1,1% % Abandonos por EA relacionados con el fármaco: -SIT+PIO: 0,6% (NS) -Placebo+PIO: 0,6% % EA relacionados con el tratamiento: -SIT+PIO: 9,1% (NS) -Placebo+PIO: 9,0% -EA más frecuentes en el grupo de SIT: infección respiratoria y dolor de cabeza. % Hipoglucemia: -SIT+PIO: 1,1% -Placebo+PIO: 0% % Edema: -SIT+PIO: 5,1% -Placebo+PIO: 3,9% Cambio de peso respecto al basal: -SIT+PIO: 1,8 kg (IC 95%: 1,1 a 2,4) -Placebo+PIO: 1,5 kg (IC 95 : 0,9 a 2,2) Diferencia en el peso entre ambos grupos: 0,2kg (IC95%: -0,5 a 1,0)</p> | <p>-Análisis por ITT, incluyendo todos los pacientes que tomaron una dosis del fármaco y tenían una medida basal y otra posterior.</p> <p>-Terapia de rescate con metformina si: G>270 mg/dl en las primeras 6 semanas. G>240 mg/dl de las semanas 6 a la 12. G>200 mg/dl a partir de la semana 12.</p> <p>-Los pacientes con metformina se consideraban pérdidas y se medía la última observación recogida antes de iniciar la terapia de rescate.</p> <p>-No se observaron diferencias significativas en el perfil lipídico entre los dos grupos de tratamiento, excepto por la disminución en los niveles de triglicéridos en el grupo de sitagliptina.</p> | <p>Total: 3 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 0 -Enmascaram.: 0</p> |

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población y Pauta de Tratamiento | Variables de medida (end-point) | Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p) | Comentarios | Calidad del estudio (Escala Jadad) |
|---|---|--|--|--|--|--|
| Hermansen K et al. Diabetes Obesity and Metabolism. 2007;9(5): 733-45. (ref 13) Financiado por Merck & Co | EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo. Duración: 24 semanas Objetivo: Evaluar eficacia y tolerabilidad de sitagliptina en combinación con glimepirida sola o con la combinación glimepirida+metformina en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico | N=441 pacientes con DM2 , de 18 a 75 años en tratamiento con glimepirida sola o glimepirida y metformina <u>Distribución:</u> HbA _{1c} < 8%: 34,9 % HbA _{1c} : ≥ 8 < 9%: 44,4 % HbA _{1c} ≥ 9%: 20,0 % <u>Uso de ADO previo al inicio del estudio:</u> -Sin tratamiento: 5,0 % -Monoterapia: 32,4 % -Terapia combinada 62,6 % 2 Cohortes y 4 Grupos: • COHORTE SITAGLIPTINA (n=222) -SIT + GLIME+ MET= Sitagliptina 100 mg/día + Glimepirida (4-8 mg/día) + Metformina 1500-3000mg/día (n=116) -SIT + GLIME= Sitagliptina 100 mg/día + Glimepirida (4-8 mg/día) (n=106) • COHORTE PLACEBO (n=219) -Placebo + GLIME+ MET= Glimepirida (4-8 mg/día) + Metformina 1500-3000mg/día (n=113) -Placebo + GLIME= Glimepirida (4-8 mg/día) (n=106) <u>Criterios de exclusión:</u> pacientes con DM1 o que hubieran utilizado insulina en las 8 semanas previas, con deterioro de la función renal o con intolerancia o contraindicación al uso de glimepirida, sulfonilureas, metformina o pioglitazona. | Eficacia <u>Variable principal:</u> Reducción en % HbA _{1c} respecto al valor basal en la cohorte. <u>Variables secundarias:</u> % pacientes con HbA _{1c} < 7% % pacientes que precisan tratamiento de rescate. Seguridad Tasa de abandonos y la aparición de EA relacionados con el tratamiento. EA de especial interés: hipoglucemia y gastrointestinales. | Cambio en HbA_{1c} respecto al basal: En la cohorte de -SIT: -0,45% (IC 95 % -0,57 a -0,34) -Placebo: 0,28% (IC 95% -0,28 a -0,03) -Diferencia SIT frente a Placebo: -0,74% (IC95% -0,90 a -0,57) Diferencia SIT+GLIME frente a Placebo+GLIME: -0,57% (IC95% -0,82 a -0,32) Diferencia SIT+GLIME+MET frente a Placebo+GLIME+MET: -0,89% (IC 95% -1,10 a -0,68) % Pacientes con Hb<7% en la cohorte de: -SIT: 17,1% -Placebo: 4,8 % % Pacientes con terapia de rescate: -SIT: 11,3% -Placebo: 24,7% % Abandonos en la cohorte de: -SIT: 16,6% -Placebo: 18,2% . % Abandonos por EA en la cohorte: -SIT: 2,3% -Placebo: 1,4% % Abandonos por EA relacionados con el fármaco en la cohorte: -SIT: 0,5% -Placebo: 0,5% % EA relacionados con el tratamiento en la cohorte: -SIT :14 9% -Placebo: 6, 8% % Hipoglucemia en la cohorte: -SIT: 12,2% -Placebo: 1,8% EA gastrointestinales en la cohorte: -SIT: 5% -Placebo: 4,6% Cambio de peso en la cohorte: -SIT: 0,8 kg (0,4 a 1,2) -Placebo: -0,4 kg (-0,8 a 0,1) | -Análisis por ITT (N=425) incluyendo todos los pacientes que tomaron una dosis del fármaco y tenían una medida basal y otra posterior. -Terapia de rescate con pioglitazona si: G>270 mg/dl en las primeras 6 semanas. G>240 mg/dl de las semanas 6 a la 12. G>200 mg/dl a partir de la semana 12. -Los pacientes con pioglitazona se consideraban pérdidas y se medía la última observación recogida antes de iniciar la terapia de rescate. -El estudio fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de la adición de sitagliptina comparado con placebo para toda la cohorte de población. | Total: 4 puntos -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 1 -Enmascaram.: 0 |

ADO: Antidiabéticos orales. DM2: diabetes mellitus tipo 2, DM1: diabetes mellitus tipo 1, dif: diferencia, EA: Efecto adverso, HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada, MET: Metformina, PIO: pioglitazona, SIT: Sitagliptina, NS: no significativa. ITT: análisis por intención de tratar. (*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3

