



Novedades de los inhibidores de DPP-4: saxagliptin/metformin XR

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica,
Universidad de Costa Rica

Conflictos de interés

- Conferencista: Astra Zeneca, Abbott Nutrición, Novartis Oncology, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Roche, Glaxo SmithKline, Sanofi Aventis, Genzyme
- Advisory Board: Novartis Oncology, Sanofi Aventis, Astra Zeneca, Novo Nordisk
- Investigación clínica: Astra Zeneca, Novartis Pharma Logistics Inc., Merck Sharp & Dohme, Glaxo SmithKline, Organon, Boehringer Ingelheim, Roche

Agenda

- Hay diferencias entre inhibidores de DPP-4?
- Saxagliptin/metformin XR, diferencias
- Cuál es la importancia de la formulación?
- Inestabilidad glicémica
- Seguridad cardiovascular y datos en ICC

Inhibidores de DPP-4

- Sitagliptina
- Vildagliptina
- Linagliptina
- Saxagliptina
- Alogliptin
- Hay alguna diferencia entre ellas?

Inhibidores de DPP-4

- Eficacia clínica:
 - No hay estudios comparativos directos
 - Comparaciones indirectas muestran eficacia similar
- Posología:
 - OD: sitagliptina, linagliptina, saxagliptina, alogliptina
 - Bid: vildagliptina
 - Por seguridad hepática en fase II
 - Semanal: omarigliptina

Diferencias cinéticas

- Inhibición del DPP-4
 - No relevante por tener vidas medias largas de inhibición
- Vía de eliminación
 - Renal: sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina
 - Reducir dosis 50% si AEC <50 cc/min
 - Hepático: linagliptina
 - No ajuste de dosis en insuficiencia renal
 - La ventaja se pierde en combinación con metformin

Diferencias cinéticas

- Sustrato de citocromos:
 - CYP3A4: saxagliptina
 - Interacciones con inhibidores o inductores potentes como ketoconazole

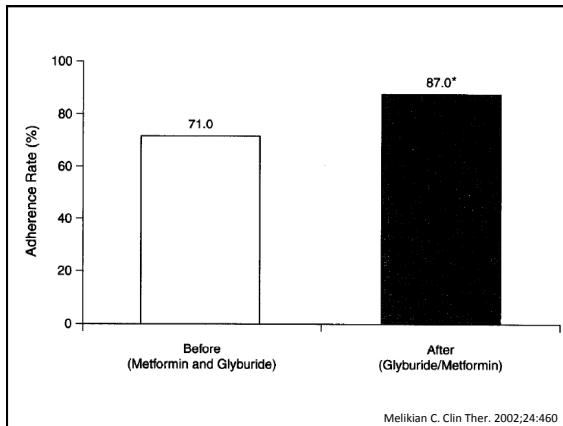
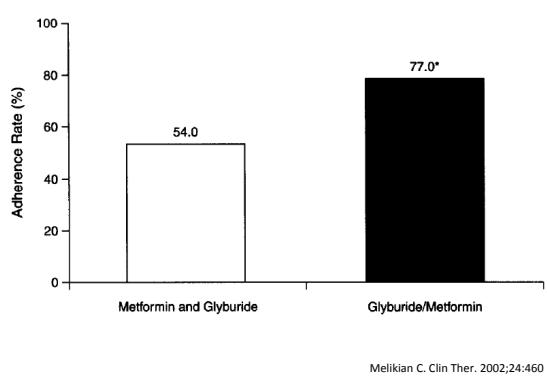
Otras diferencias

- Seguridad cardiovascular:
 - Estudios publicados: SAVOR y EXAMINE
 - Todos los demás en curso
- Terapia combinada:
 - Metformin liberación rápida: sitagliptina, vildagliptina, linagliptina
 - Metformin XR: saxagliptina

ADHERENCIA A MEDICAMENTOS

Adherencia

- Pacientes con DM-2 con muchísima frecuencia son polimedicados
- Entre mayor número de medicamentos, menor adherencia
 - Efectos adversos
 - Interacciones
 - Costos
 - Confusión/olvido



Adherencia e impacto clínico

Nonadherence Measure	Nonadherent Patients, %	No. of Patients	Odds Ratio (95% Confidence Interval)			
			All-Cause Mortality		All-Cause Hospitalization	
			Unadjusted	Adjusted*	Unadjusted	Adjusted*
Summary measure	21.3	11532	1.49 (1.22-1.81)	1.81 (1.46-2.23)	1.27 (1.15-1.42)	1.58 (1.38-1.81)
Antihypertensives	19.1	6217	1.54 (1.20-1.97)	1.58 (1.22-2.05)	1.39 (1.21-1.60)	1.44 (1.24-1.67)
Statins	24.8	6486	1.60 (1.21-2.13)	2.07 (1.64-2.80)	1.17 (1.01-1.36)	1.39 (1.18-1.65)
Oral hypoglycemics	20.3	7893	1.25 (0.97-1.62)	1.39 (1.07-1.82)	1.31 (1.16-1.49)	1.38 (1.21-1.58)

Ho PM. Arch Intern Med. 2006;166:1836

POR QUÉ EL PACIENTE NO ES ADHERENTE AL TRATAMIENTO?

Factores asociados

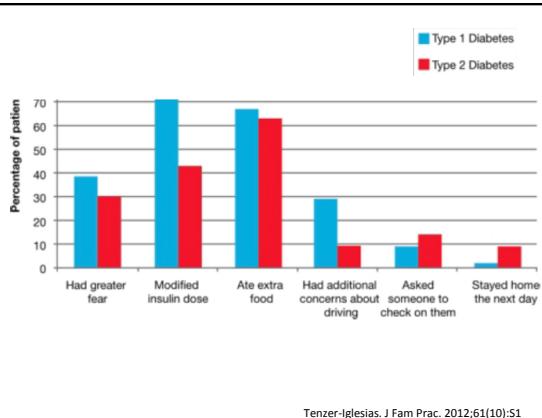
- No modificables
 - Edad más joven
 - Género femenino
 - Alto costo de medicamentos
- Modificables
 - Depresión
 - polifarmacia
 - Esquemas de tratamiento de más de 1 vez al día
 - Efectos adversos

Farr AM. Adv Ther. 2014;31:1287

Sulfonilureas

- Modificables
 - Menor costo (algunos)
- No modificables
 - Hipoglicemias
 - Puede dosificarse en tableta fija (eleva el costo)
 - Posología 1-2 veces al día
 - No combinado con metformin XR

QUÉ IMPACTO PUEDE PRODUCIR LA HIPOGLICEMIA?

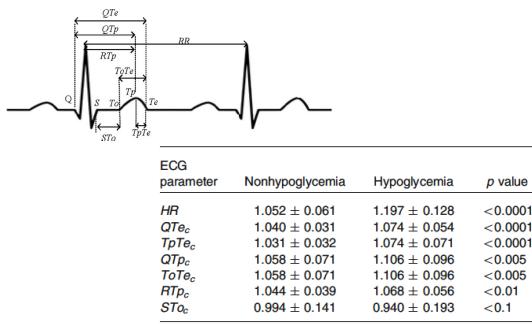


Otras consecuencias

- Ansiedad
- Depresión
- Uso de recursos de salud
- Costo
- Pobre adherencia a tratamiento
- Accidente automonitriz
- Fracturas

Moghissi E. Endocr Pract. 2013;19(3):526

Cambios ECG en hipoglucemia



Hipoglucemia e isquemia miocárdica

	Total episodes	Episodes with chest pain/angina	Episodes with ECG abnormalities
Hypoglycemia	54	10*	6*
Symptomatic	26	10*	4*
Asymptomatic	28	—	2
Normoglycemia without rapid changes	N/A	0	0
Hyperglycemia	59	1	0
Rapid changes in glucose (>100 mg · dl ⁻¹ · h ⁻¹)	50	9*	2

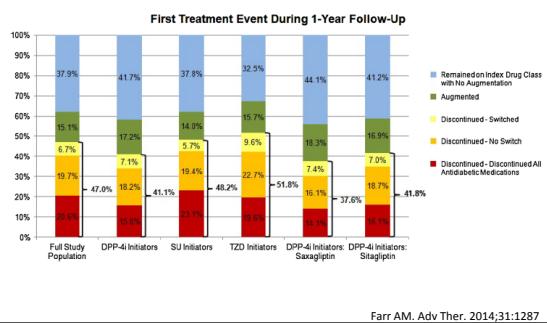
*P < 0.01 vs. episodes during hyperglycemia and normoglycemia.

Desouza C. Diabetes Care. 2003;26:1485

Por lo tanto...

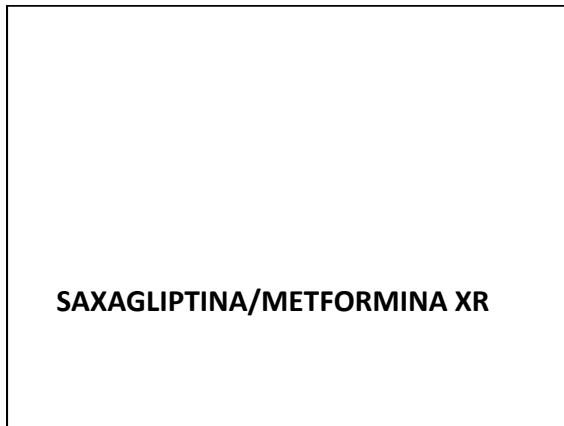
- Esquemas de tratamiento simplificados pueden mejorar la adherencia
- Menor número de tabletas
- Menor cantidad de tomas diarias de la tableta
- Menos hipoglicemias
- Menos efectos adversos

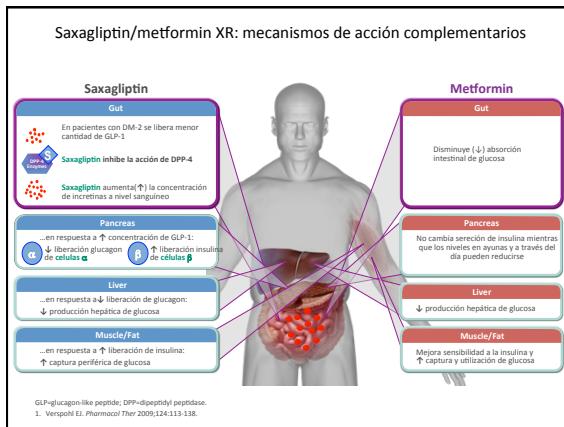
Persistencia de tratamiento

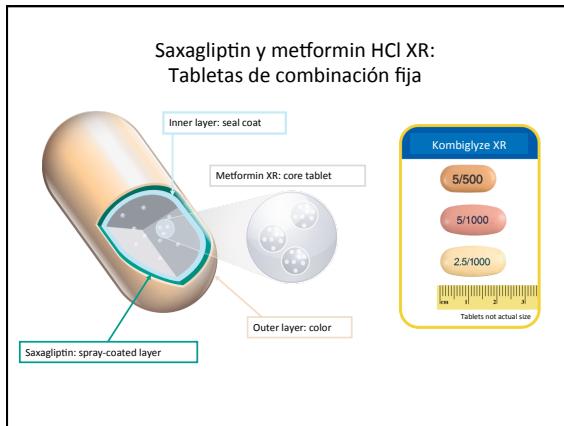


	AOR	CI	p-value	Adjusted Odds Ratio (95% CI)
1-Year Follow-Up				
DPP-4i vs. SU	1.678	1.631,1.727	<.0001	■ ■
DPP-4i vs. TZD	1.605	1.563,1.647	<.0001	■ ■
Saxagliptin vs. Sitagliptin	1.213	1.161,1.266	<.0001	■ ■
2-Year Follow-Up				
DPP-4i vs. SU	1.661	1.597,1.727	<.0001	■ ■
DPP-4i vs. TZD	1.795	1.730,1.859	<.0001	■ ■
Saxagliptin vs. Sitagliptin	1.092	1.011,1.179	<.0001	■ ■
Monotherapy Patients, 1-Year Follow-Up				
DPP-4i vs. SU	1.727	1.647,1.815	<.0001	■ ■
DPP-4i vs. TZD	1.610	1.536,1.686	<.0001	■ ■
Saxagliptin vs. Sitagliptin	1.137	1.057,1.223	<.0001	■ ■
Non-Mail Order Patients, 1-Year Follow-Up				
DPP-4i vs. SU	1.715	1.664,1.770	<.0001	■ ■
DPP-4i vs. TZD	1.587	1.543,1.637	<.0001	■ ■
Saxagliptin vs. Sitagliptin	1.252	1.194,1.311	<.0001	■ ■

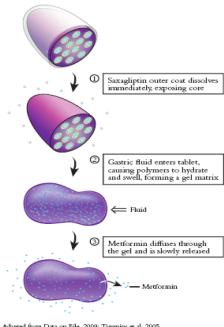
Farr AM. Adv Ther. 2014;31:1287







Liberación de saxagliptin y metformin XR

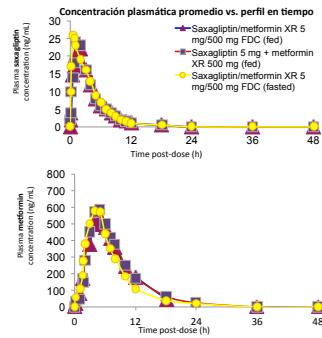


Saxagliptina/metformin XR

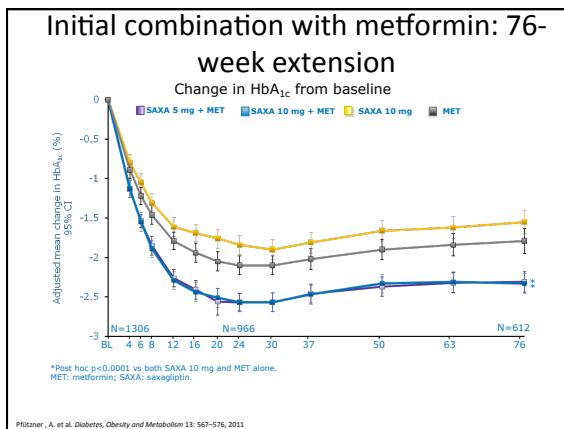
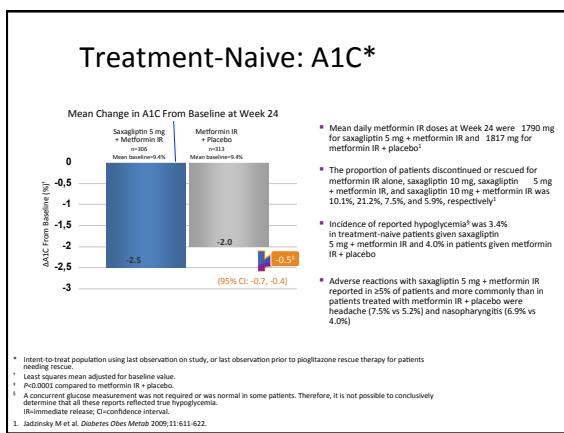
- El programa fase III fue desarrollado con la combinación de saxagliptina/meformin IR
- Equivalencia en niveles séricos y efectos terapéuticos cuando se combina saxagliptina con metfomirin IR ó XR

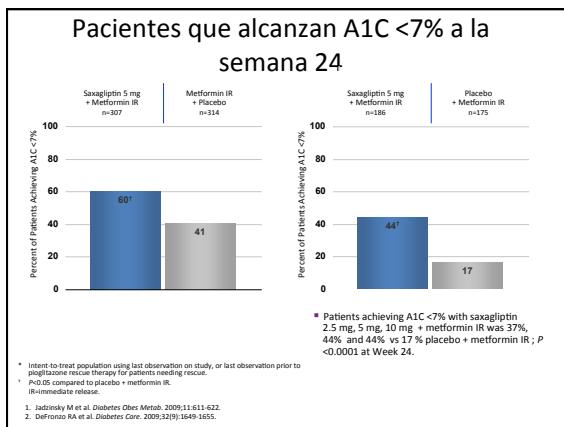
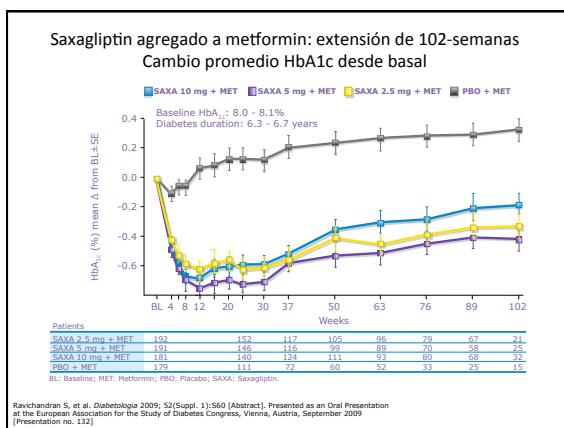
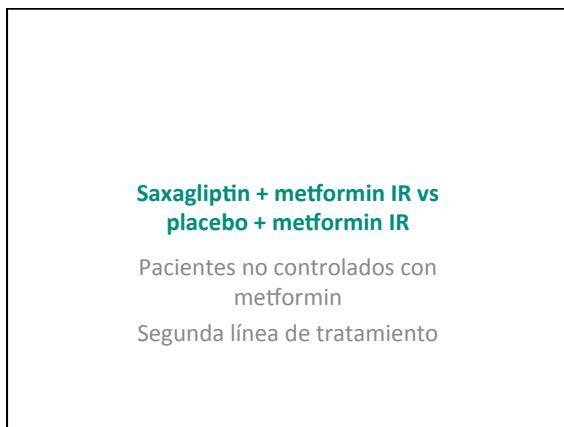
Saxagliptin/metformin XR es bioequivalente a los componentes individuales saxagliptin y metformin XR

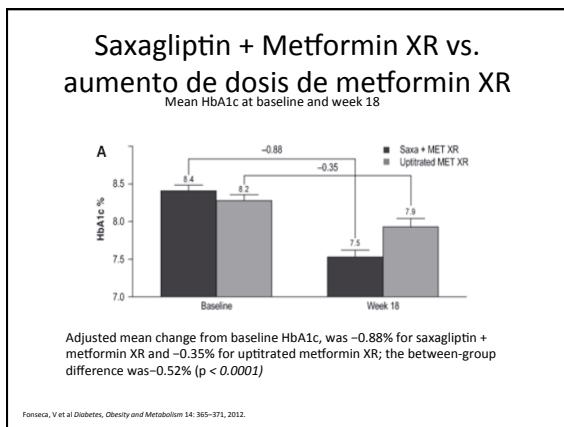
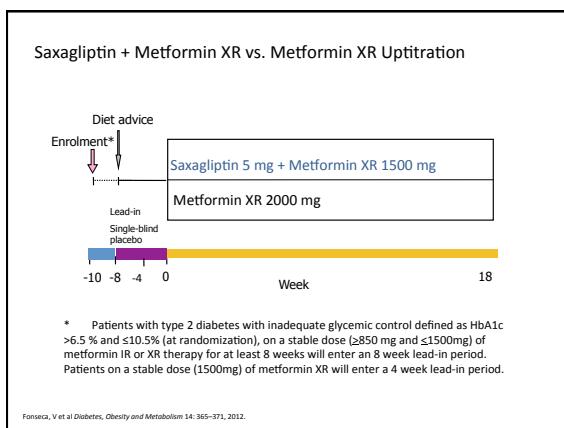
Estos estudios demuestran que en sujetos sanos las tabletas de saxagliptin/metformin XR son bioequivalentes a la coadministración de saxagliptin y metformin XR como tabletas separadas en condiciones bajo alimentación

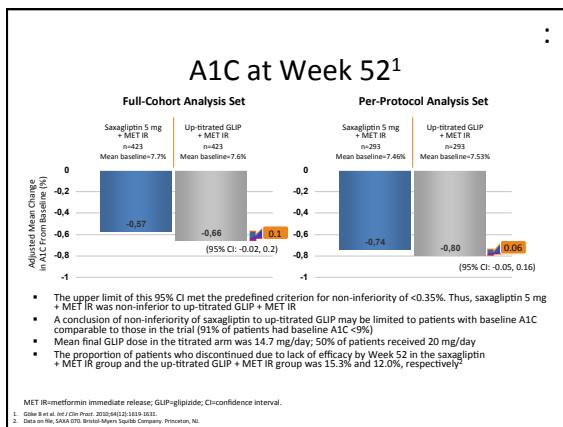
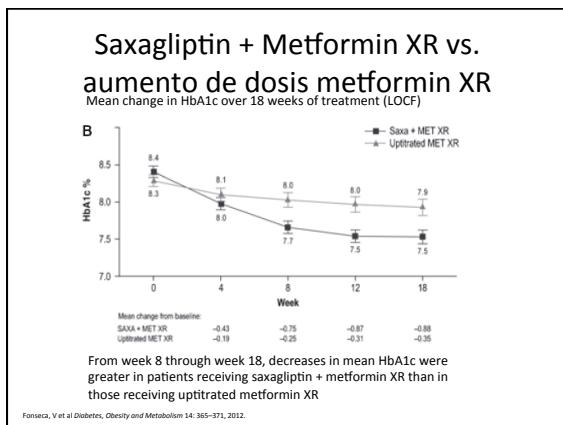


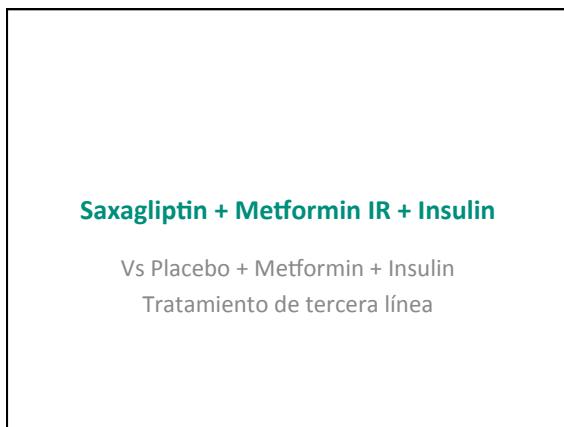
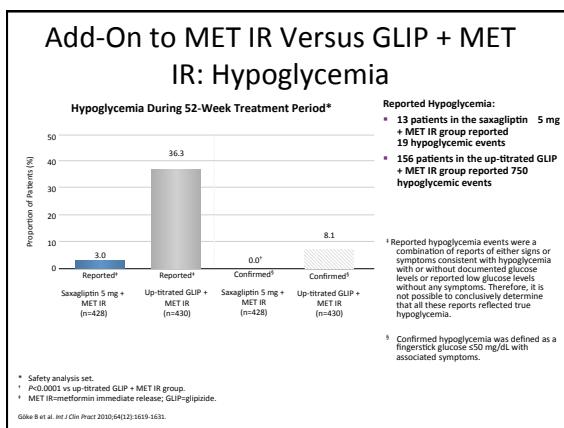
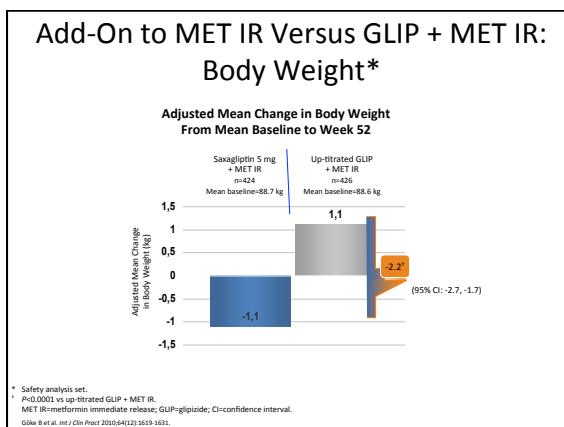
Boulton et al Clin Drug Investig 2011; 31 (9)









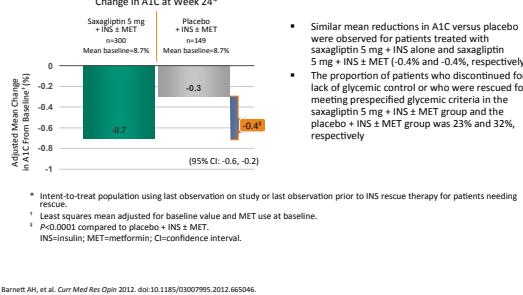


Demographic and Baseline Characteristics (cont)

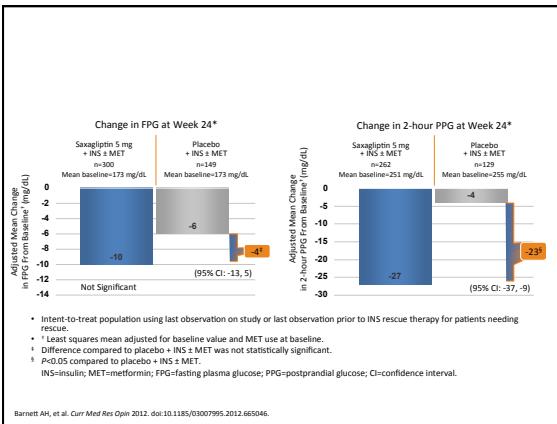
Characteristic	Saxagliptin 5 mg + INS (n=304)	MET IR + Placebo (n=151)
MTDDI, units (range)	53.6 (19–150)	55.3 (30–149)
Insulin type, n (%)		
No premixed	115 (38)	69 (46)
Intermediate acting and long acting	9 (3)	8 (5)
Intermediate acting, alone	54 (19)	32 (21)
Long acting, alone	52 (17)	29 (19)
Any premixed	189 (62)	82 (54)
Premixed alone	182 (60)	76 (50)
Intermediate acting and premixed	4 (1)	4 (3)
Long acting and premixed	3 (1)	2 (1)
Patients taking MET, n (%)	209 (69)	105 (70)
MET dose, mean (range), mg	1805.4 (250–3000)	1861.1 (850–3000)

INS=insulin; MET=metformin; IR=immediate release; MTDDI=mean total daily dose of insulin.

Barnett AH, et al. *Curr Med Res Opin* 2012; doi:10.1185/03007995.2012.665046.



Barnett AH, et al. *Curr Med Res Opin* 2012; doi:10.1185/03007995.2012.665046.



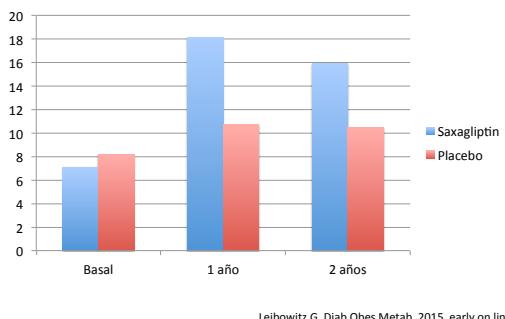
Barnett AH, et al. *Curr Med Res Opin* 2012; doi:10.1185/03007995.2012.665046.

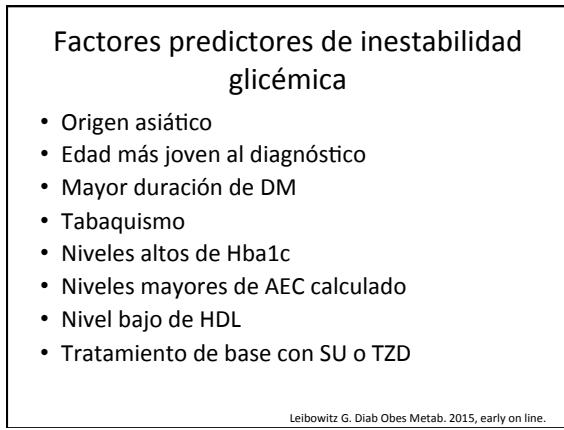
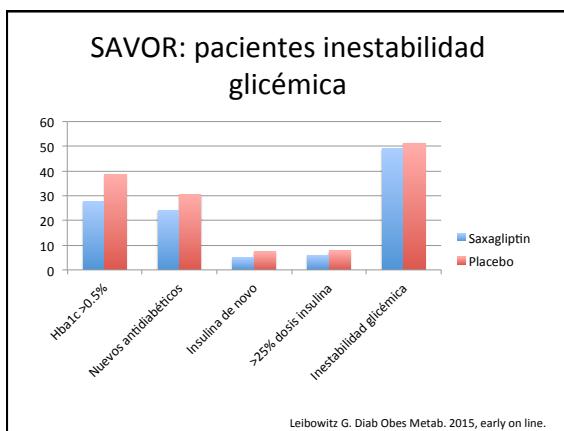
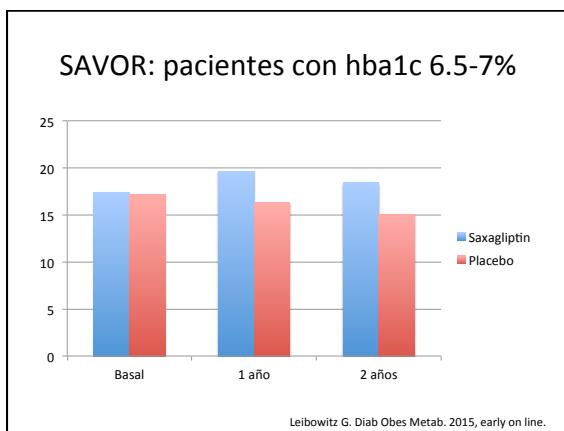
INESTABILIDAD GLICÉMICA

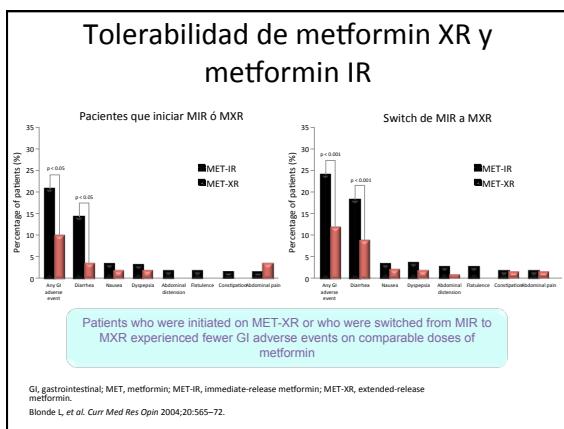
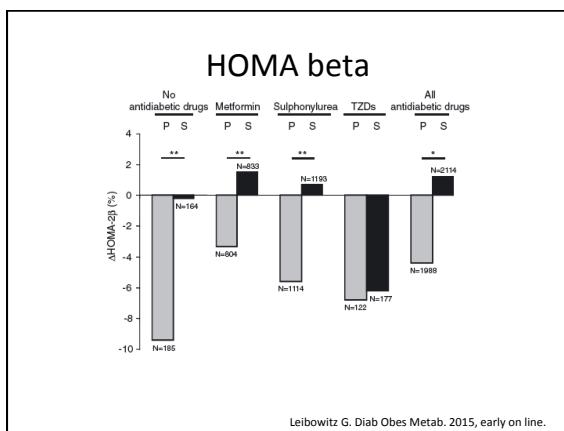
Inestabilidad glicémica

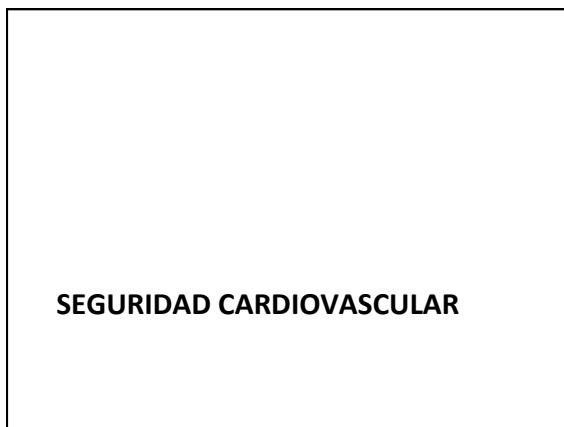
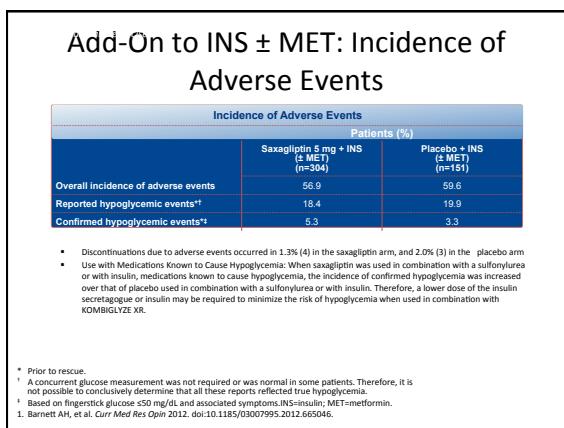
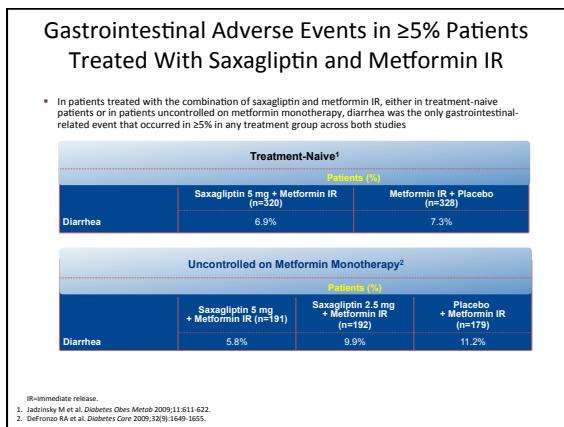
- Necesidad de agregar otro antidiabético por más de 3 meses
- Aumento de dosis de insulina >25% por más de 3 meses
- Aumento de Hba1c >0.5% después de la aleatorización

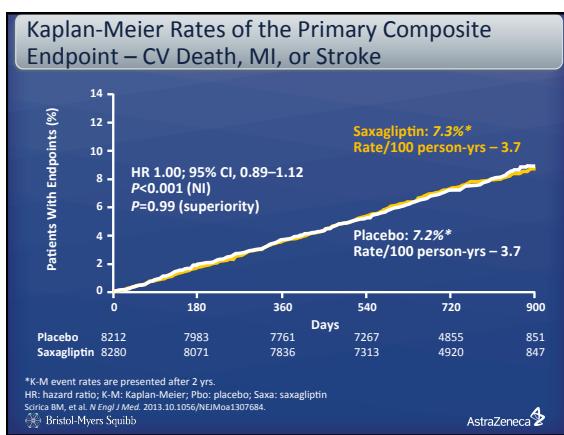
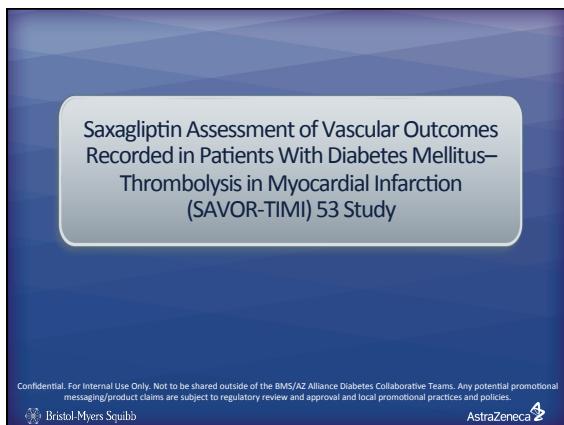
SAVOR: pacientes con hba1c <6.5%









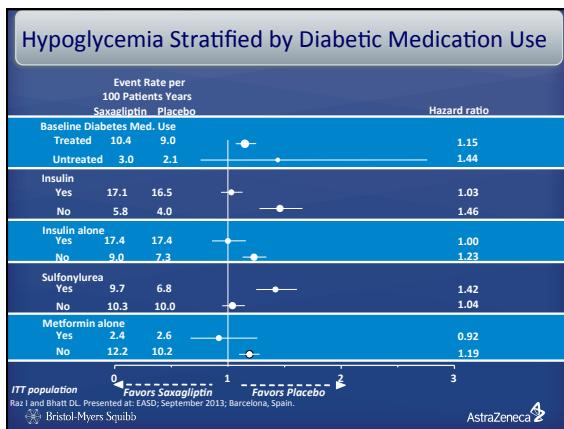
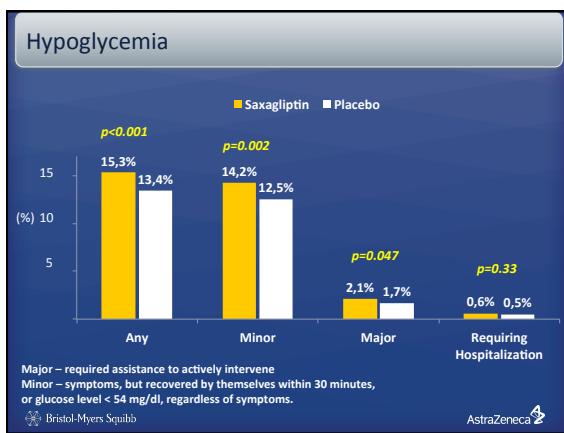
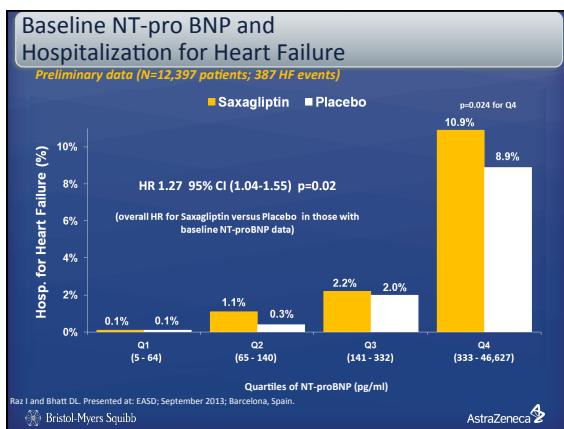


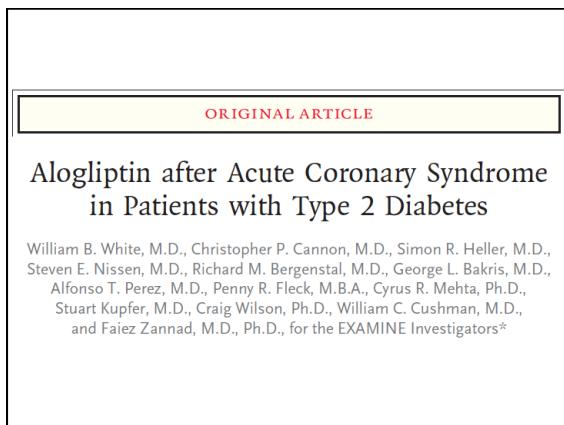
Individual Components of the Composite Endpoints

Efficacy endpoint	Saxagliptin n (%) [*] (N = 8,280)	Placebo n (%) [*] (N = 8,212)	HR (95% CI)	P value
CV death	269 (3.2)	260 (2.9)	1.03 (0.87–1.22)	0.72
MI	265 (3.2)	278 (3.4)	0.95 (0.80–1.12)	0.52
Ischemic stroke	157 (1.9)	141 (1.7)	1.11 (0.88–1.39)	0.38
Hosp for UA	97 (1.2)	81 (1.0)	1.19 (0.89–1.60)	0.24
Hosp for HF	289 (3.5)	228 (2.8)	1.27 (1.07–1.51)	0.007
Hosp for coronary revasc.	423 (5.2)	459 (5.6)	0.91 (0.80–1.04)	0.18

^{*}K-M event rates are presented after 2 yrs.
Soricic BM, et al. *N Engl J Med.* 2013;305(13):1307-1314.

Bristol-Myers Squibb AstraZeneca





End Point	Placebo (N = 2679)	Alogliptin (N = 2701)	Hazard Ratio for Alogliptin Group (95% CI)	P Value ^a
no. (%)				
Primary end point [†]	316 (11.8)	305 (11.3)	0.96 (\leq 1.16) [‡]	0.32
Components of primary end point				
Death from cardiovascular causes	111 (4.1)	89 (3.3)	0.79 (0.60–1.04)	0.10
Nonfatal myocardial infarction	173 (6.5)	187 (6.9)	1.08 (0.88–1.33)	0.47
Nonfatal stroke	32 (1.2)	29 (1.1)	0.91 (0.55–1.50)	0.71
Principal secondary end point [§]	359 (13.4)	344 (12.7)	0.95 (\leq 1.14) [‡]	0.26
Other end points				
Death from any cause	173 (6.5)	153 (5.7)	0.88 (0.71–1.09)	0.23
Death from cardiovascular causes [¶]	130 (4.9)	112 (4.1)	0.85 (0.66–1.10)	0.21

EXAMINE e ICC

- Análisis post hoc eliminando el punto final de muerte del punto primario
- HR de falla cardíaca 1.19 (p 0.22)
- Consideraciones:
 - Cambiaron la definición de falla cardíaca
 - Análisis post hoc
- Cuando se combinan los datos de SAVOR y EXAMINE HR 1.24 (IC 1.07-1.45)

EASD Barcelona 2013

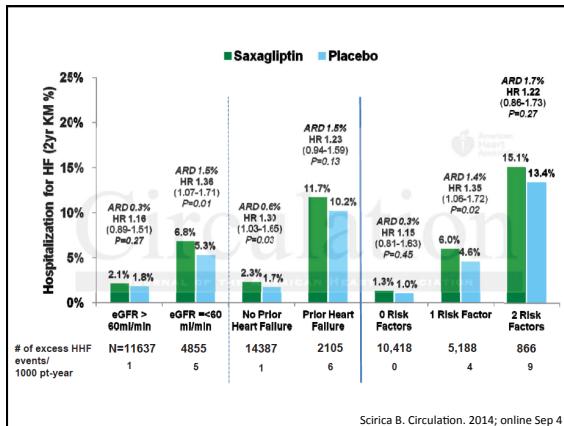
VIVIDD

- Vildagliptin in ventricular dysfunction diabetes trial
- Estudio de no inferioridad en 254 pacientes con ICC, NYHA I-III
- Aumento en volumen ventricular izquierdo telediastólico y volumen telesistólico

SAVOR e ICC

- Factores de riesgo:
 - Historia previa de falla cardíaca
 - AEC <60 cc/min
 - Microalbuminuria

Scirica B. Circulation. 2014; online Sep 4

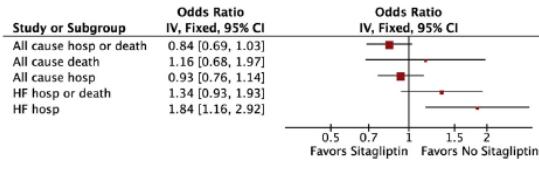


Scirica B. Circulation. 2014; online Sep 4

Sitagliptina e ICC						
Outcome	Agent	Exposed Count/total Exposed	Unadjusted Odds Ratio/ 95% CI	Adjusted Odds Ratio (95% CI)	AOR Ratio (95% CI)	p Value*
All-cause death or hospital admission	Sitagliptin	111/11,588	4.024/43,846	0.75 (0.62-0.92)	0.84 (0.69-1.03)	0.10
	Metformin	756/10,734	3.381/34,700	0.64 (0.59-0.70)	0.78 (0.71-0.85)	<0.001
	Insulin	800/7,149	3.337/38,285	1.37 (1.26-1.50)	1.16 (1.05-1.28)	0.004
	Sulfonylurea	673/7,710	3.464/37,724	0.94 (0.86-1.03)	1.10 (1.00-1.23)	0.043
	Other	1051/1,429	4.028/44,005	0.81 (0.67-1.00)	0.95 (0.77-1.17)	0.64
All-cause death	Sitagliptin	19/274	389/4,193	0.73 (0.45-1.18)	1.16 (0.68-1.97)	0.59
	Metformin	66/211	342/3,950	0.70 (0.54-0.86)	0.92 (0.64-1.20)	<0.001
	Insulin	1427/411	3667/3,056	1.16 (0.95-1.47)	1.11 (0.94-1.47)	0.46
	Sulfonylurea	739/2,247	335/3,220	0.53 (0.41-0.69)	0.83 (0.61-1.14)	0.25
	Other	13/214	395/4,253	0.63 (0.36-1.12)	0.87 (0.46-1.33)	0.66
All-cause hospital admission	Sitagliptin	112/1,489	3.964/43,274	0.80 (0.61-0.98)	0.99 (0.76-1.14)	0.46
	Metformin	250/10,556	3.326/34,207	0.65 (0.53-0.77)	0.79 (0.71-0.87)	<0.001
	Insulin	795/7,215	3.281/37,548	1.34 (1.23-1.47)	1.13 (1.03-1.25)	0.01
	Sulfonylurea	665/7,683	3.407/37,080	0.93 (0.85-1.03)	1.08 (0.97-1.19)	0.15
	Other	1051/2,277	3.967/43,486	0.93 (0.76-1.13)	1.06 (0.86-1.13)	0.56
HF-related hospital admission or death	Sitagliptin	37/40/9	1,109/12,172	0.99 (0.70-1.41)	1.34 (0.93-1.92)	0.12
	Metformin	154/2,556	992/10,025	0.53 (0.44-0.64)	0.70 (0.57-0.86)	0.001
	Insulin	2172/126	929/10,455	1.20 (1.01-1.42)	1.02 (0.84-1.24)	0.81
	Sulfonylurea	156/2,063	990/10,518	0.76 (0.63-0.92)	0.92 (0.75-1.13)	0.41
	Other	21/30/1	1,125/12,279	0.74 (0.47-1.16)	0.85 (0.53-1.36)	0.50
HF-related hospital admission	Sitagliptin	25/200	799/8,862	1.47 (0.95-2.27)	1.84 (1.05-2.92)	0.01
	Metformin	100/1,178	718/7,684	0.76 (0.60-0.92)	0.97 (0.71-1.27)	0.26
	Insulin	119/1,14	710/7,648	1.16 (0.88-1.50)	0.97 (0.75-1.27)	0.83
	Sulfonylurea	103/1,067	721/7,995	1.09 (0.86-1.39)	1.11 (0.94-1.49)	0.43
	Other	14/147	810/8,905	0.98 (0.56-1.72)	1.08 (0.59-1.96)	0.81

Weir D. JACC: Heart Failure. 2014

Sitagliptina e ICC



Weir D. JACC: Heart Failure. 2014

Análisis

- Con estos datos e ICC
 - Saxagliptina: SAVOR
 - Alogliptina: EXAMINE
 - Vildagliptina: VIVID
 - Sitagliptina: estudio de Weir et al
- Será un efecto de clase?
- A la espera de TECOS y CAROLINA
- Conducta actual

SEGURIDAD PANCREÁTICA

Pancreatitis

- SAVOR y EXAMINE evaluaron de forma prospectiva y de manera predefinida la incidencia de pancreatitis. No diferencias significativas.
- EMA y FDA se pronunciaron en cuanto a seguridad en riesgo de pancreatitis
- No hay datos suficientes para afirmar que hay aumento en riesgo de cáncer de páncreas

Conclusiones

- Los inhibidores de DPP-4 en general son una clase donde es difícil diferenciar entre los agentes
- Saxagliptin/metformin XR es la única formulación combinada que permite administrarlo una vez al día
- Falta de adherencia se asocia a mayor morbilidad
- Precaución en pacientes con historia de falla cardíaca, insuficiencia renal o proteinuria

Preguntas...
chenku2409@gmail.com
EndoDrChen.com

Caso #1

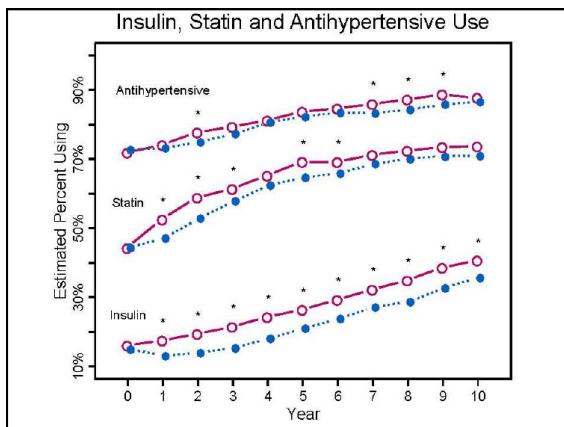
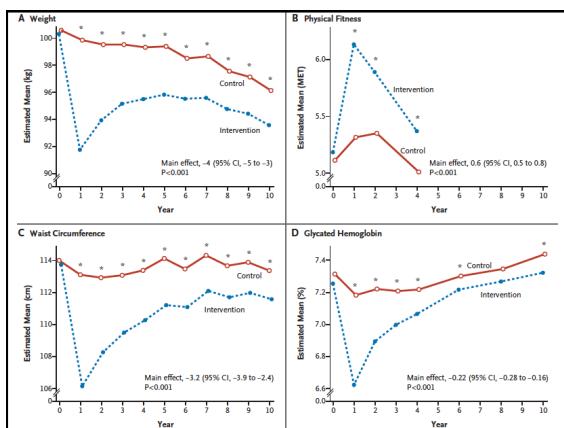
- Paciente femenina de 42 años, quien en exámenes de rutina se le documenta glicemia en 160 mg/dl y Hba1c en 8.1%. Se encuentra asintomática.
- Examen físico: peso 80 kg, talla 158 cm. IMC 32.04 kg/m². Presión arterial 130/80 mm Hg. FO normal. Resto del examen físico normal.
- Glicemia x mm 194 mg/dl (al azar)

Pregunta #1

- La meta para esta paciente sería:
- <6.0%
- <6.5%
- <7%
- <7.5%

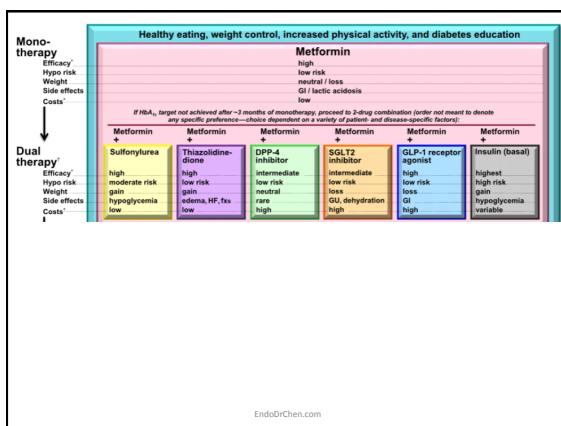
Pregunta #2

- La modificación de estilos de vida en DM
- 1. Está demostrado que previene complicaciones microvasculares a largo plazo
- 2. Usualmente es sostenible a largo plazo
- 3. Disminuye el número de medicamentos que son necesarios para alcanzar las metas de tratamiento
- 4. Se debe buscar alcanzar un peso normal



Peso #3

- Además de la modificación de estilos de vida, el tratamiento inicial sería:
 - Metformin monoterapia
 - Metformin más sulfonilurea
 - Metformin más iDPP-4
 - Metformin más insulina
 - Metformin más iSGLT-2



Evolución

- Se inició con saxagliptina 5/1000 mg por semanas, luego se tituló a 2.5/1000 mg 2 tab por día
- Titulación para mejorar tolerancia a metformin
- HbA1c control 6 meses después en 6.4%, ha perdido 3 kg aunado a un esfuerzo por modificar estilos de vida

Pregunta #4

- Qué hacer ahora?
- 1. Mantener el tratamiento igual
- 2. Suspender saxagliptina y dejar con metformin monoterapia
- 3. Reducir dosis de saxagliptina/metformin XR
- 4. Suspender todos los fármacos

CASO #2

Caso #2

- Masculino de 56 años, portador de DM-2 de 7 años de evolución. Se le prescribió sitagliptina/metformin 50/1000 mg bid pero paciente refiere que siempre se le olvida la dosis nocturna.
- Tiene además HTA e hipotiroidismo primario bien controlados.
- Venía con Hba1c bien controlados pero en el último año ha estado entre 6.5 y 7.5%

Pregunta #1

- Qué otras opciones terapéuticas hay?
 1. Agregar insulina basal
 2. Dar sitagliptina/metformin 50/1000 mg 2 tab en AM en una sola toma
 3. Cambiar a saxagliptina/metformin XR 2.5/1000 mg 2 tab en una sola toma en PM
 4. Agregar sulfonilurea
 5. No requiere ajustar tratamiento, se encuentra bien controlado

Pregunta #2

- Qué ventaja tendría cambiarlo a una formulación de iDPP4 con metformin XR?
 1. Mejor tolerancia GI
 2. Mejor adherencia
 3. Mayor reducción de Hba1c
 4. Menor reducción de Hba1c
 5. Respuestas 1 y 2 son correctas

Caso #2

- Al paciente se le indicó cambiar a saxagliptina/metformin XR 2.5/1000 mg 2 tab por día
- Mejoró adherencia
- Tolerabilidad fue similar, desde el inicio no había tenido problemas de tolerabilidad
- 6 meses después Hba1c estaba en 6.5% (0.3% de reducción)

Preguntas...
chenku2409@gmail.com
EndoDrChen.com
