

Inh. DPP4

IV Reunión Diabetes y Obesidad.

Salamanca 28 - 30 Enero 2010

F. Xavier Cos Claramunt

CS Sant Martí de Provençals. Barcelona

RedGedaps/Primary Care Diabetes Europe



Fisio/Mek accion

Tipos I DPP4

Eficacia

Seguridad

Take-home

- Fisiopatología/mecanismo de acción
- Tipos IDDP4
- Estudios de eficacia
- Seguridad
- **Take-home** messages

Fisiopatología DM2

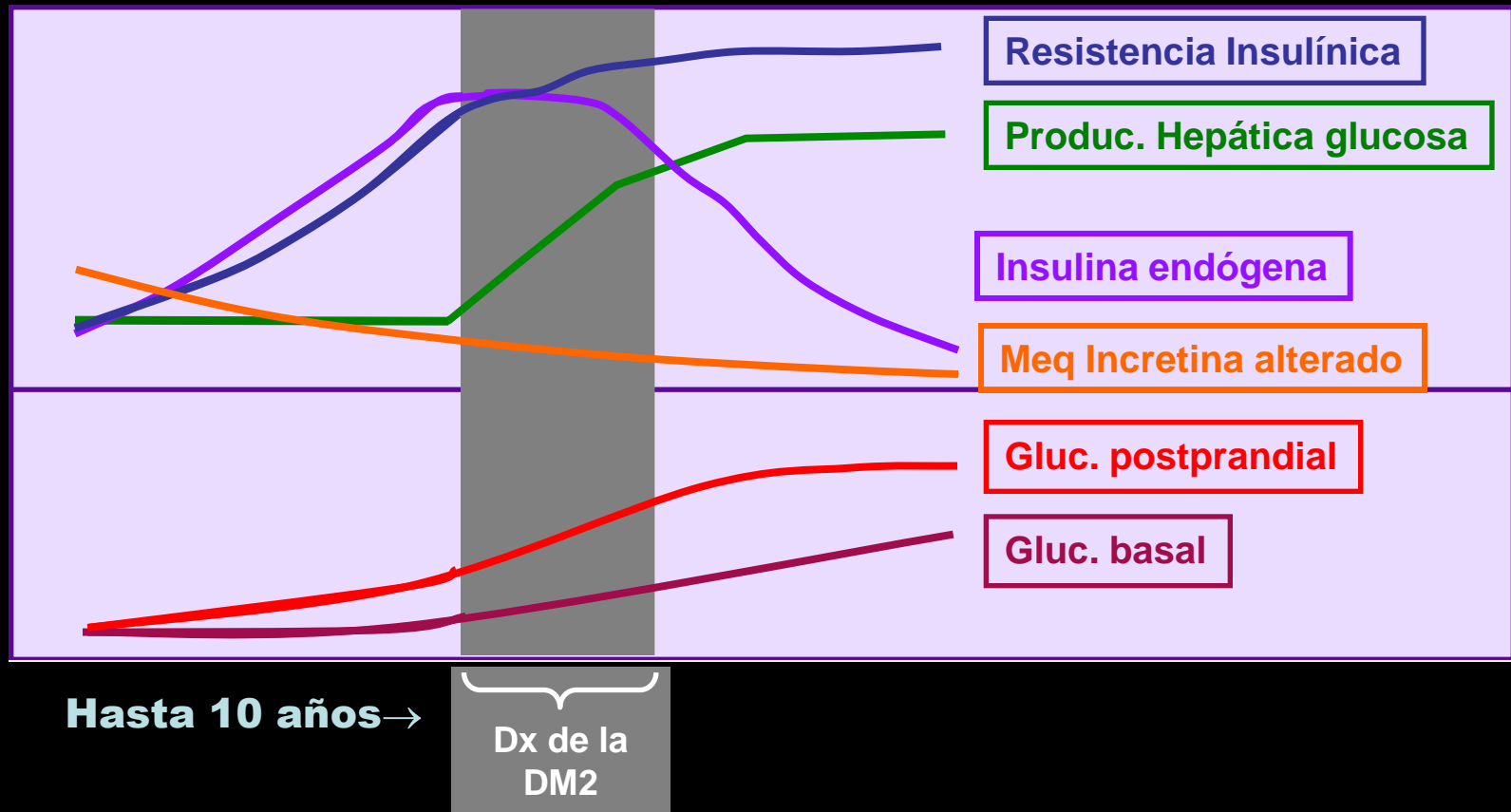
Fisio/Mek accion

Tipos I DPP4

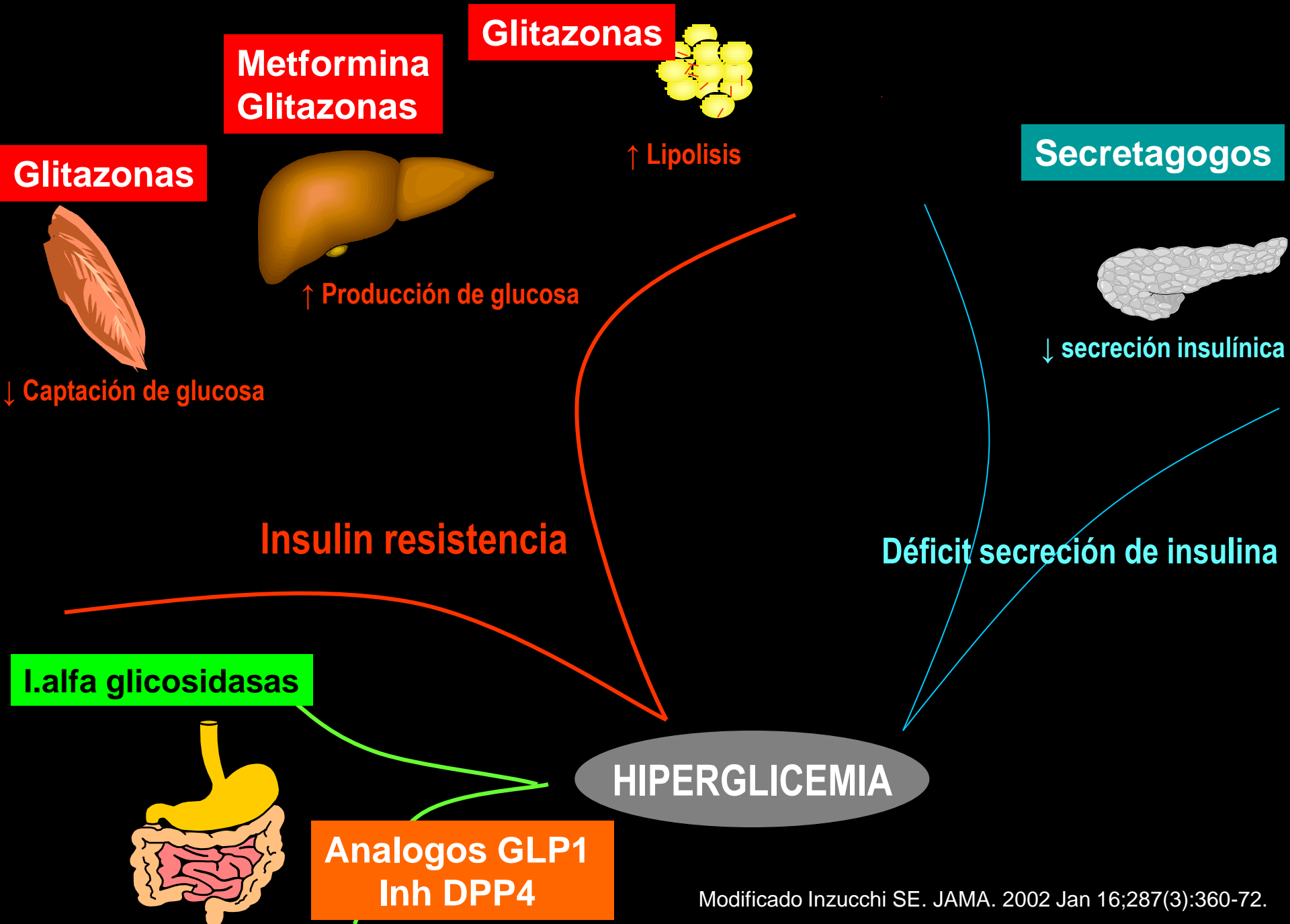
Eficacia

Seguridad

Take-home



Adaptado Bergerstal et al. International Diabetes Center ,2009



Fisiopatología DM2

Fisio/Mek accion

Tipos I DPP4

Eficacia

Seguridad

Take-home



Tipos IDDP 4

Fisio/Mek accion

Tipos I DPP4

Eficacia

Seguridad

Take-home

Inhibidores de DPP4 (Enero 2010)

Laboratorio	Molecula	Situacion
MSD	Sitagliptina	2007
Novartis	Vildagliptina	2008
BMS/Astra Z	Saxagliptina	2009 (USA)
Takeda	Alogliptina	Pendiente FDA
Boehringer-I	Linagliptina	Fase III
Glenmark	Melogliptina	Fase II
Phenomix	Dutogliptina	Fase III

Adaptada de CF Deakon, IDF Montreal 2009

Tipos IDDP 4

Fisio/Mek accion

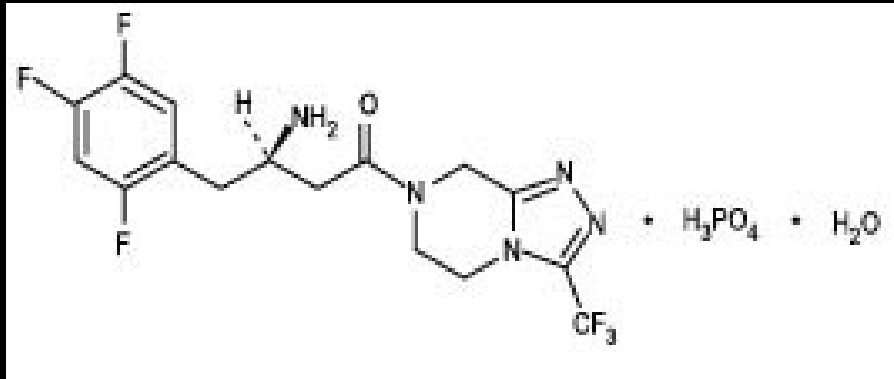
Tipos I DPP4

Eficacia

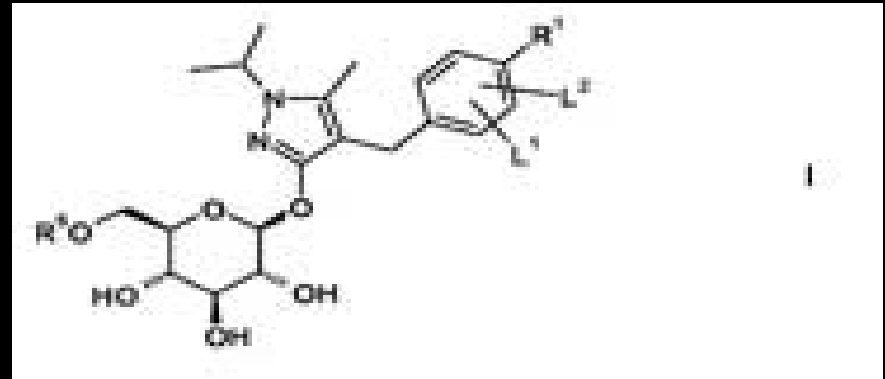
Seguridad

Take-home

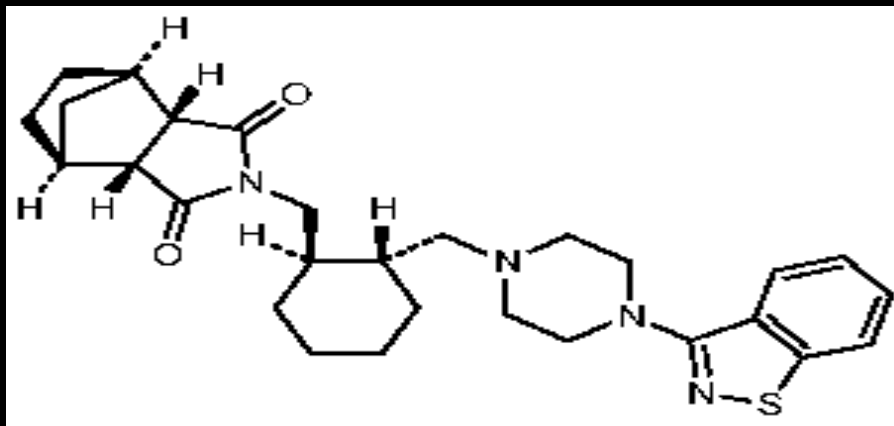
Sitagliptina (MSD)



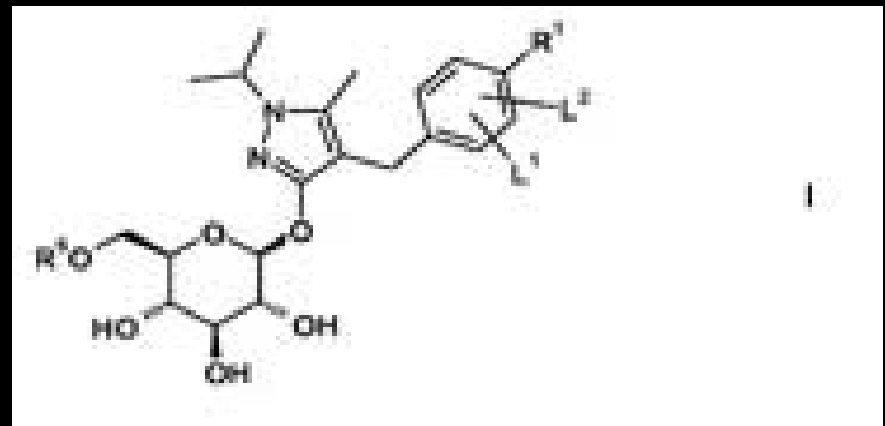
Alogliptina (Takeda)



Vildagliptina (Novartis)



Saxagliptina (BMS/Astra Zeneca)



Tipos IDDP 4

Fisio/Mek accion

Tipos I DPP4

Eficacia

Seguridad

Take-home

Inh DPP 4

Dosis Via oral	Sitagliptina 100mg	Alogliptina 25mg	Saxagliptina 5mg	Vildagliptina 50mg BiD
Vida media (T1/2)	12.4h	12.5 a 21.2h	2.2 a 3.8h	1.3 a 2.4h
Inh DPP4 a las 24h	80%	78%	55%	50%
Eliminacion	Renal	Renal	Hepatica y renal Metabolito activo	Renal>> hepatica Metabolito inactivo
Ajuste renal dosis	Si	Si	?	si
Relacion ingestas	No	No	?	No

Tipos IDDP 4

Fisio/Mek accion

Tipos I DPP4

Eficacia

Seguridad

Take-home

	Insuficiencia renal			Insuficiencia hepatica	
	Leve CICr > 50 ml/min	Moderada CICr >30 <50 ml/min	Severa CICr <30 ml/min	Leve/mod	Severa
Sitagliptina	✓	½ dosis	½ dosis	✓	Sin experiencia clinica
Vildagliptina	✓	No recomendado (falta experiencia)	No recomendado (falta experiencia)	✓§	No recomendado
Saxagliptina	✓*	½ dosis*	½ dosis*	✓	✓
Alogliptina	✓	½ dosis	½ dosis	?	?

§ Valoracion funcion hepatica previa al inicio de vildagliptina

* Valoracion de la funcion renal previa y posteriormente al inicio Saxagliptina

Adaptada de CF Deakon, IDF Montreal 2009

Eficacia

Eficacia Sitagliptina

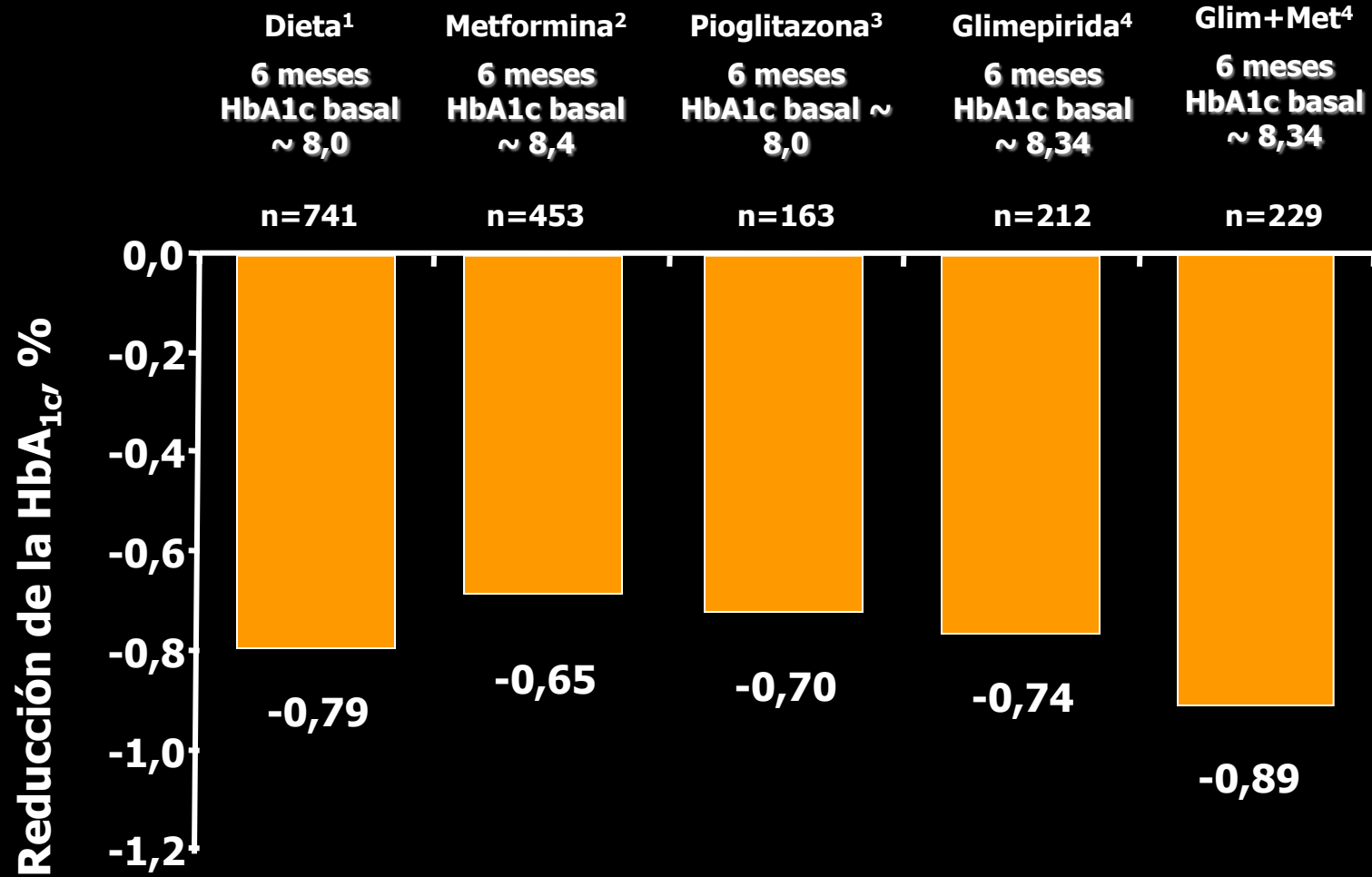
Fisio/Mek accion

Tipos I DPP4

Eficacia

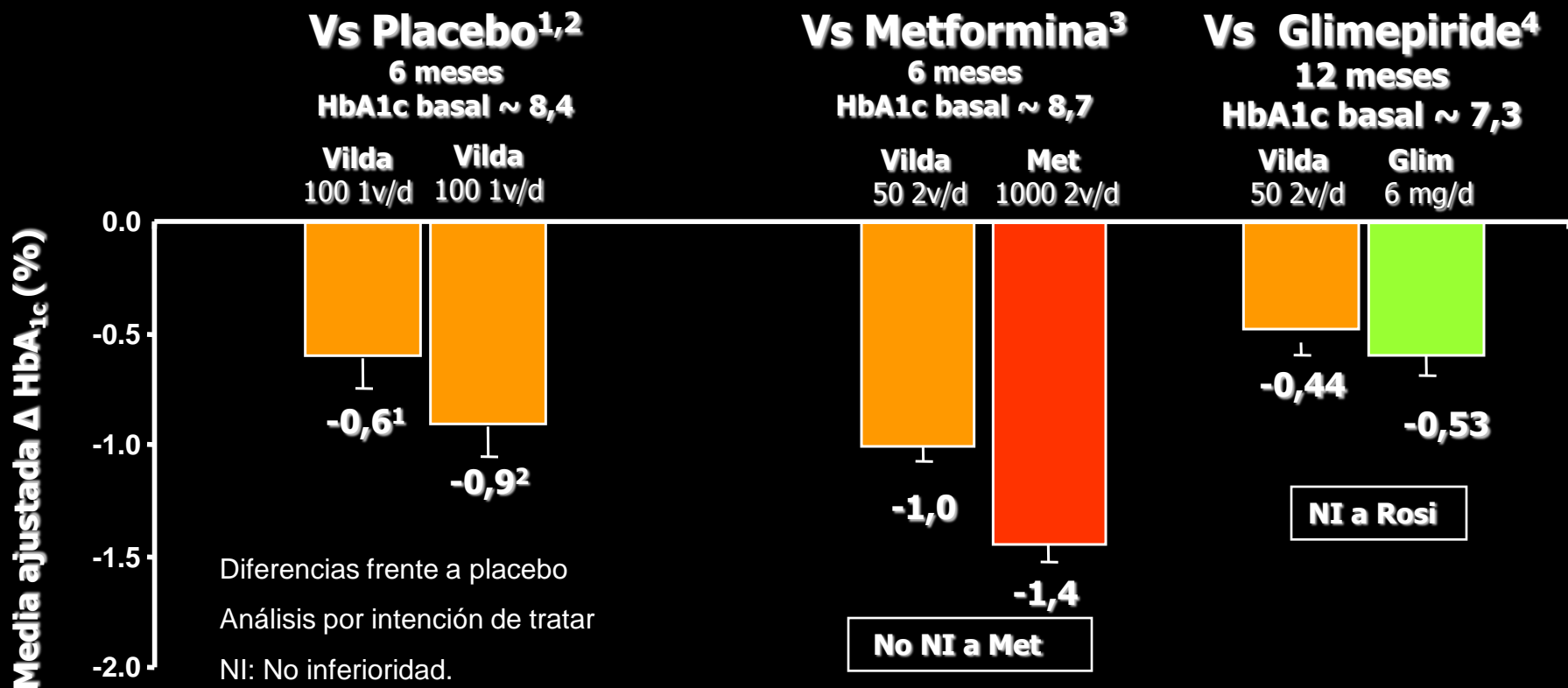
Seguridad

Take-home



1. Aschner P et al. Diabetes care 2006; 29:2638-43 , 2. Charbonnel B et al. Diabetes Care. 2006;29:2632-7, 3. Rosenstock JB et al. Clin Ther. 2006;28:1556-68 , 4. Hermansen K et al. Diabetes Obes Metab. 2007;9:733-45.

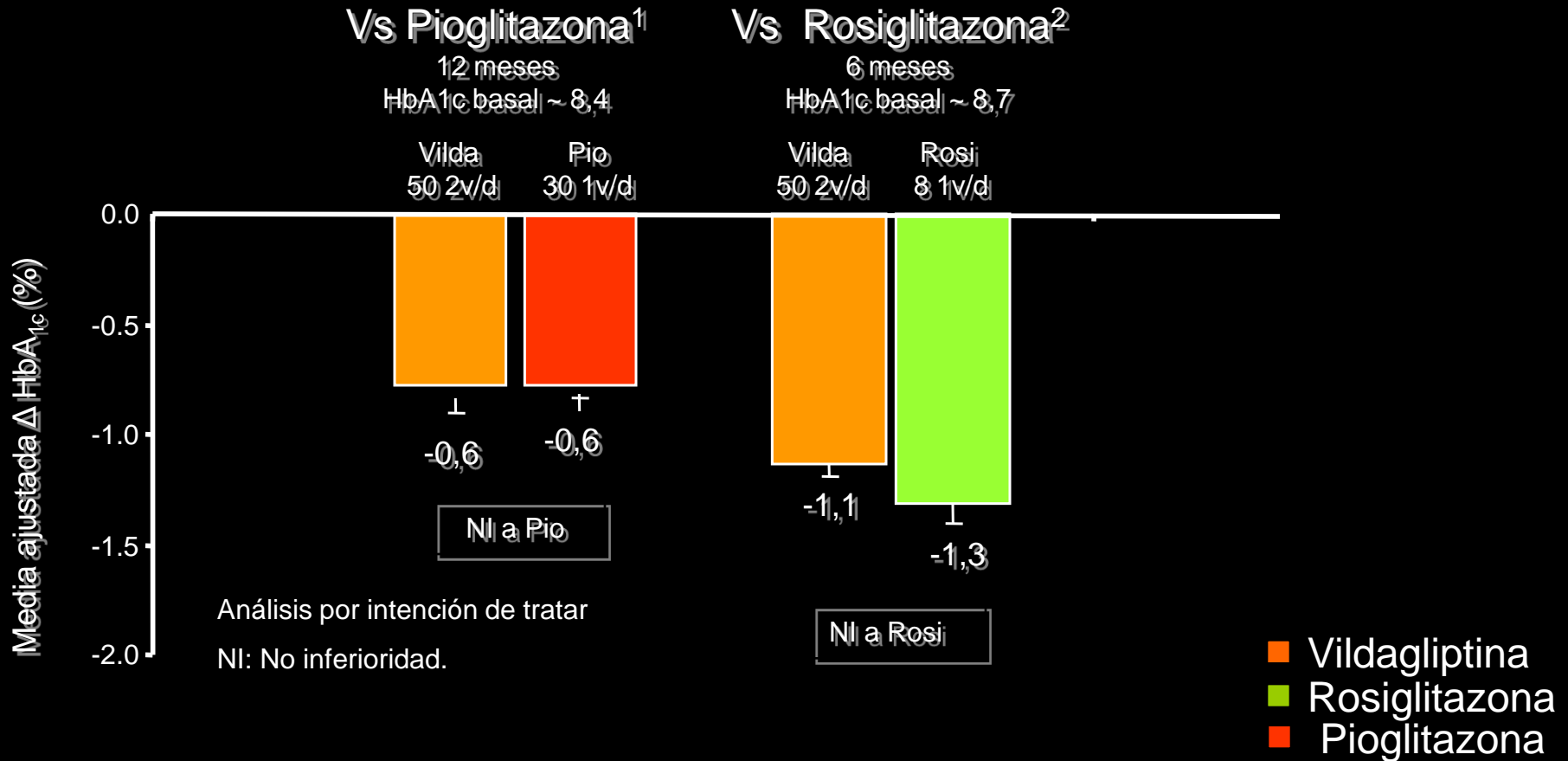
● en monoterapia frente a placebo, Metformina o Glimpiride



- Vildagliptina
- Glimpiride
- Metformina

1. Dejager S, et al. *Horm Metab Res* 2007; 39: 218-23,
2. Pi-Sunyer FX, et al. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 76: 132-8
3. Schweizer et al. *Diabet. Med* 2007; 24 (9): 955-961
4. Ferranini E, et al. *Diabetes, obesity and Metabolism* .2009;11:157-166

● en monoterapia frente Pioglitazona o Rosiglitazona



1. Bolli G, et al. Diabetes Obes Metab 2008; 10: 82-90.

2. Rosenstock J, et al. Diabetes Care. 2007; 30: 217-23.

Eficacia

Fisio/Mek accion

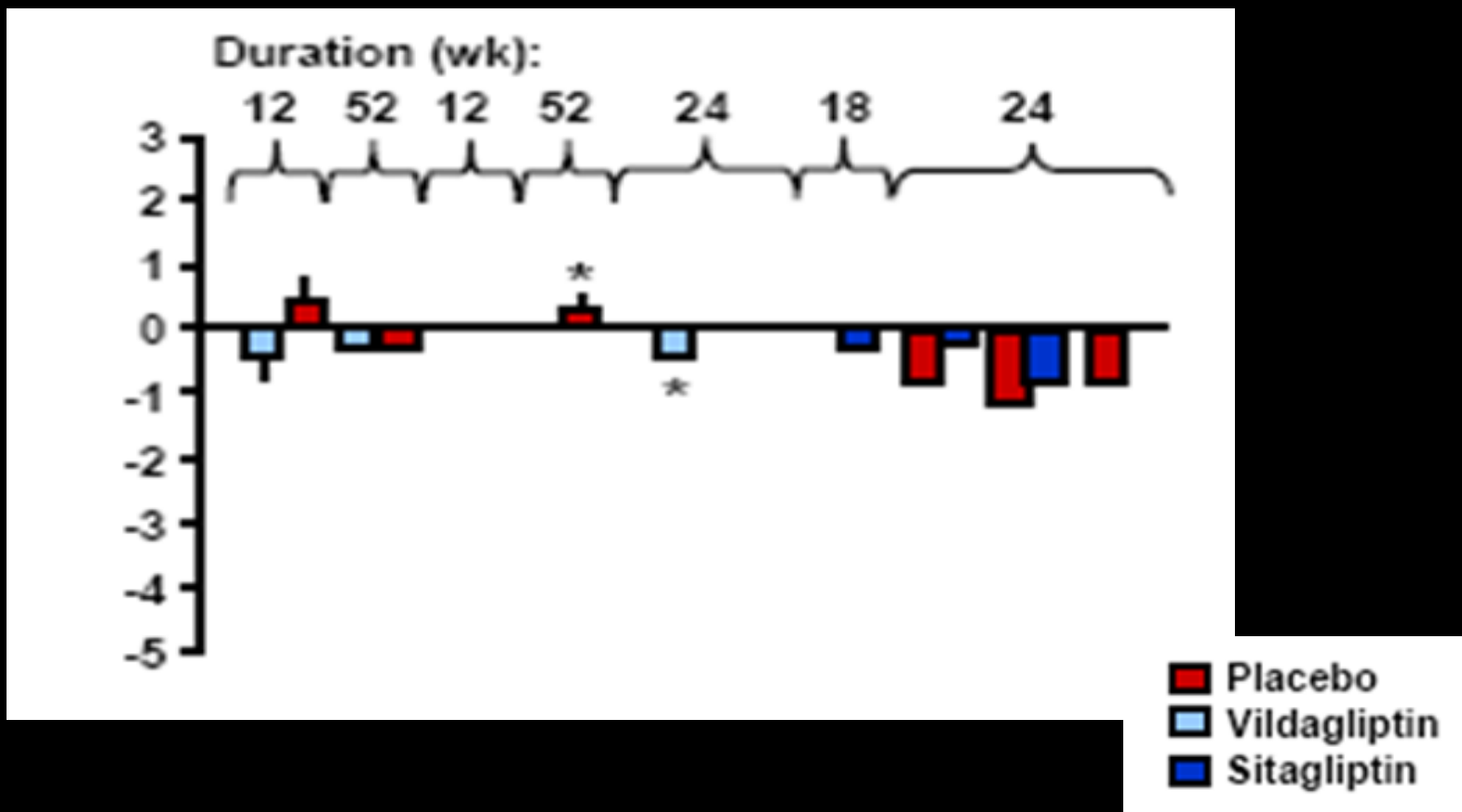
Tipos I DPP4

Eficacia

Seguridad

Take-home

● Control del Peso



Pratley RE. and Gilbert M. Targeting Incretins in Type 2 Diabetes: Role of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors. The Review of Diabetic Studies . Vol. 5 · No. 2 · 2008

Dieta + ejercicio

↓ A1c > 7%

Metformina

↓ A1c > 7%

**Añadir Sulfonilurea*
o glitazona, o glinida, o inhibidor
DPP-4, o inhibidor α -
glucosidasas**

↓ A1c > 7%

**Añadir insulina basal
o tercer fármaco oral o agonista
GLP-1***

↓ A1c > 7%

**Insulina en
monoterapia
(dos o más
inyecciones)**

→ A1c > 7%

**Metformina
+ insulina
(dos o más
inyecciones)**

Criterios mayores de Insulinización

- Hiperglucemia severa
- Cetosis
- Pérdida de peso
- Embarazo



El objetivo de A1c < 7% (o < 53 mmol/mol) se debe individualizar según las características del paciente.

* El segundo o tercer fármaco oral se elegirá en función de las características del paciente y las ventajas e inconvenientes de cada fármaco. En algunos casos se puede optar por añadir insulina basal en el segundo escalón. Ocasionalmente, como alternativa a la insulinización, puede utilizarse un agonista de GLP1 en asociación con metformina y/o sulfonilurea si IMC > 30 kg/m² (35 según la guía NICE 2008)

Seguridad

Fisio/Mek accion

Tipos I DPP4

Eficacia

Seguridad

Take-home

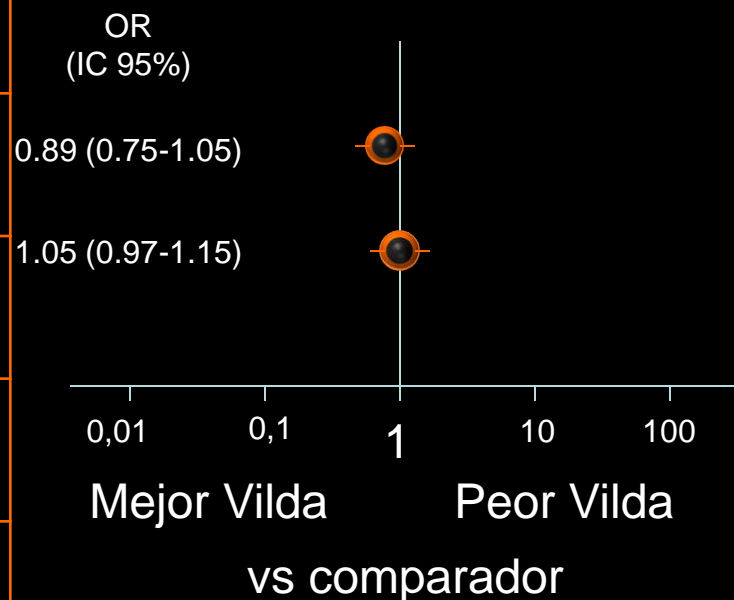
	Sita	Comparador	Vilda	Comparador
Hipoglucemia (%)	1,8	1,5	1,4	1,2
Nauseas (%)	2,1	1,4	3,4	5,2
Diarrea (%)	3,6	2,8	4	9,9
Cefalea (%)	3,6	3,1	6,3*	4,4*
Nasofaringitis (%)	5,3*	4,5*	7,3	7,3
Infecciones urinarias (%)	3,1	2,6	3,6	1,3

* Diferencias significativas (p<0,05)

- Meta analisis de estudios con Vildagliptina de mas 2 años de duracion
33 estudios fase II/III N= 7634 pacientes (vilda) 5667 (comparador)

Eventos Adversos ≥ 3%	Vilda		Todos los comparadores
Nasofaringitis (%)	Vilda n/N (%)	8,9	Comparador n/N (%) 8,5
Inf vias resp altas(%)	Vilda 50mg 348/1486(23.4)	5,1	404/1618(25.0) 5,4
Bronquitis (%)	Vilda 100mg/d 1967/5601(35.1)	4,4	1562/4373(35.7) 4,4
Influenza (%)		4,3	4,6
Infecciones urinarias (%)		3,2	3,0

Odds ratios para infecciones




U.S. Department of Health & Human Services www.hhs.gov

FDA U.S. Food and Drug Administration A-Z Index Search go

Home | Food | Drugs | Medical Devices | Vaccines | Blood & Biologics | Animal & Veterinary | Cosmetics | Radiating Emission Products

experience of the reference product the following additional side effects have been reported (frequency not known): hypersensitivity reactions including anaphylaxis, angioedema, rash, urticaria, cutaneous vasculitis, and exfoliative skin conditions including Stevens-Johnson syndrome, pancreatitis.

European Medicines Agency



Summaries of positive opinion are published without prejudice to the Commission Decision, which normally be issued within 67 days from adoption of the Opinion.

Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies Sitagliptin, the first in a new class of diabetic drugs called dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, is approved as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus.

- **AERS: Adverse Events Reporting System (FDA)** Septiembre 2009
Pacientes tratados con sitagliptina Octubre de 2006 y febrero de 2009
88 casos de pancreatitis aguda post-comercialización
2 casos de pancreatitis hemorrágica o necrotizante

- **EMA** junio 2009
Actualizó ficha de Sitagliptina e incluyó pancreatitis en el apartado post-comercialización de efectos secundarios.

Fisio/Mek accion

Tipos I DPP4

Eficacia

Seguridad

Take-home

Increased Risk of Acute Pancreatitis and Biliary Disease Observed in Patients With Type 2 Diabetes

Estudio retrospectivo de bases de datos de seguridad clinica y tratamientos farmacologicos

1999-2005 : 7 mill no DM2 / 352.633 DM2

Pancreatitis

T.Incidencia (x 1000000) DM2 (422) No DM2 (149)

RR 2.83 (IC 2.61-3.09)

Enf Biliar

T.Incidencia (x 100000) DM2 (1411) no DM2 (737)

RR 1.91 (IC 1.84-1.99)

● **Estudio observacional**
Sitagliptina/Exenatide/Metformina/Glibenclamida
 Jun 2005 - Jun 2008 N= 27996 pacientes (Exen) 16267 (Sitagliptina)

Table 4. Absolute and relative risk of hospitalization associated with a primary diagnosis of acute pancreatitis among exenatide or sitagliptin initiators compared with metformin or glyburide initiators by propensity score-matched drug pair, Ingenix Research Datamart, 6/1/2005–6/30/2008

	No. cases	No. patients	Absolute risk (%)	Relative risk	95% CI
Drug pair 1					
Exenatide	37	27 996	0.13	1.0	0.6–1.7
Metformin/glyburide	36	27 983	0.13	1.0	Ref
Drug pair 2					
Sitagliptin	19	16 267	0.12	1.0	0.5–2.0
Metformin/glyburide	19	16 281	0.12	1.0	Ref

CI, confidence interval

Limitaciones o conclusiones

Dore D. et al. Risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. *Curr Med Res Opin* 2009;25(4)

Fisio/Mek accion

Tipos I DPP4

Eficacia

Seguridad

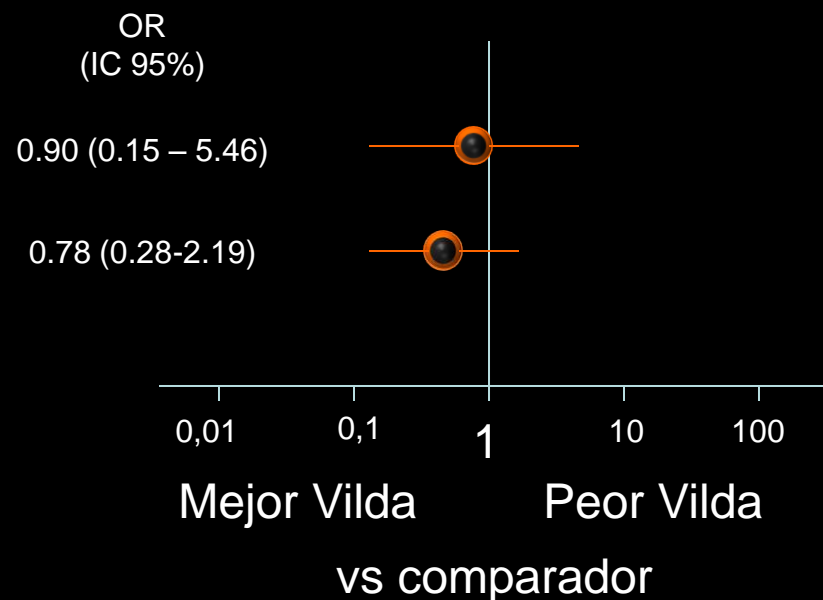
Take-home

- Meta analisis de estudios con Vildagliptina de mas 2 años de duracion
- 33 estudios fase II/III N= 7634 pacientes (vilda) 5667 (comparador)

Pancreatitis

	Vilda n/N (%)	Comparador n/N (%)
Vilda 50mg/d	2/1486(0.13)	3/1618(0.19)
Vilda 100mg/d	7/5601(0.12)	8/4373(0.18)

Odds ratios para infecciones



- **Meta analisis de estudios con Vildagliptina de mas 2 años de duracion**
36 estudios fase II/III N= 11273 pacientes (vilda) 6539 (comparador)
- Los paciente en tratamiento con Vilda presentaron **elevacion no significativa** de enzimas hepaticas
- Enfermedad Hepática fue **muy poco frecuente** y con similar distribucion en ambos grupos
- **NO** hay casos notificados de enfermedad hepática grave o fallo hepático

Take-home messages

Fisio/Mek accion

Tipos I DPP4

Eficacia

Seguridad

Take-home

1. **Mecanismo** INCRETINA esta **alterado** en pacientes con DM2
2. Los IDPP4 son **farmacos eficaces** en Monoterapia y terapia combinada
3. **No contraindicados** en IR leve y hepatica Leve moderada
4. Efectos **neutro** en el **peso**
5. El perfil de de **seguridad y tolerabilidad es silmilar** a los comparadores
6. Pendientes de resultados y posible uso en Monoterapia.

Dieta + ejercicio

↓ A1c > 7%

Metformina

↓ A1c > 7%

**Añadir Sulfonilurea*
o glitazona, o glinida, o inhibidor
DPP-4, o inhibidor α -
glucosidasas**

↓ A1c > 7%

**Añadir insulina basal
o tercer fármaco oral o agonista
GLP-1***

↓ A1c > 7%

**Insulina en
monoterapia
(dos o más
inyecciones)**

→ A1c > 7%

**Metformina
+ insulina
(dos o más
inyecciones)**

Criterios mayores de Insulinización

- Hiperglucemia severa
- Cetosis
- Pérdida de peso
- Embarazo



El objetivo de A1c < 7% (o < 53 mmol/mol) se debe individualizar según las características del paciente.

* El segundo o tercer fármaco oral se elegirá en función de las características del paciente y las ventajas e inconvenientes de cada fármaco. En algunos casos se puede optar por añadir insulina basal en el segundo escalón. Ocasionalmente, como alternativa a la insulinización, puede utilizarse un agonista de GLP1 en asociación con metformina y/o sulfonilurea si IMC > 30 kg/m² (35 según la guía NICE 2008)

1. **Intervención en Estilos de vida** (comida saludable, pérdida de peso i actividad física)

2. Metformina (control glucémico, reducción de eventos macrovasculares)
No hipoglucemia, no incremento ponderal

3. Segundo agente (ORAL) para el control glucemico

SU

Hipog.
↑ peso

Glinida

Hipog.
↑ peso
Acc.
rápida

GTZ

No Hipog.
↑ peso
Seguridad
CV?

Inh-a-gluc

No hipog
No ↑ peso
↓CV?
EA GI

I.DPP4

No hipog
No ↑ peso
Cel β

A. GLP1*

No hipog
↓ peso
Cel β
Nausea

Insulina
basal
Hipog.
↑ peso
No limite

Modificado de Nauck. EASD 2008

Fisio/Mek accion

Tipos I DPP4

Eficacia

Seguridad

Take-home



gracias