

XXXII Congreso Nacional SEMI

Las Palmas, 26-28 octubre 2.011



- **Potenciales conflictos de intereses.**
 - **En temas relacionados con la diabetes he actuado como consultor con MSD, participado en ensayos clínicos con MSD y Sanofi-Aventis y he impartido presentaciones financiadas por Almirall, BMS, Esteve, Ferrer Grupo, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis y Servier.**



Inhibidores de la DPP-IV: Diferencias y similitudes

**XXXII Congreso Nacional SEMI
Las Palmas, 27 octubre 2011**

**Alfredo Michán Doña
Hospital del SAS de Jerez de la Frontera**

Inhibidores de la DPP-IV: Diferencias y similitudes.

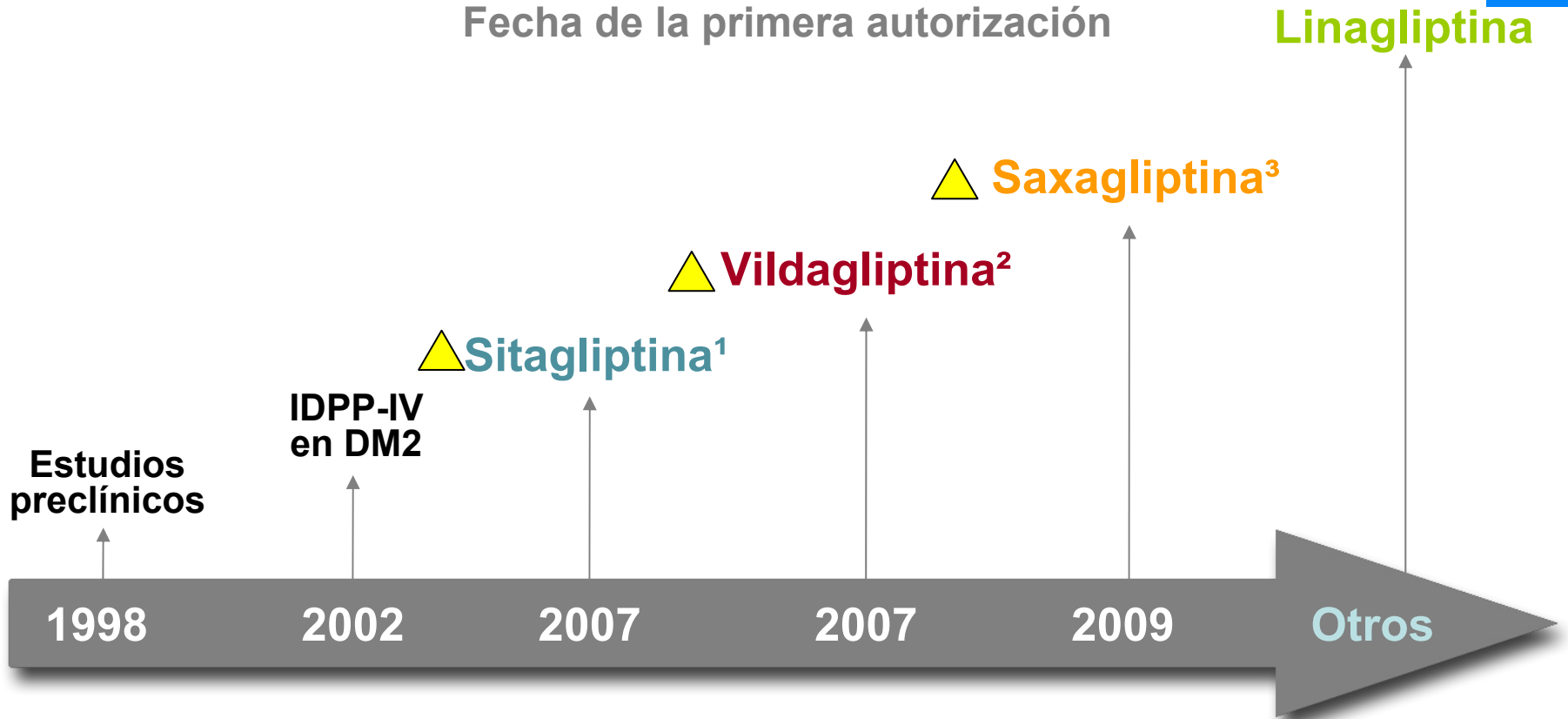


- **Introducción.**
- **Diferencias relacionadas con la molécula.**
- **Medida de la inhibición de la actividad plasmática de la DPP-IV.**
- **Diferencias en la selectividad.**
- **Acontecimientos adversos/toxicología específicos de la molécula.**
- **Metabolismo y eliminación.**
- **Eficacia.**
- **Indicaciones. Poblaciones especiales.**

Inhibidores de DPP-IV



Fecha de la primera autorización



iDPP-IV: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV.

1. European Public Assessment Report for Januvia Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf Consultado el 10 de mayo de 2011.
2. European Public Assessment Report for Galvus Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf Consultado el 10 de mayo de 2011.
3. European Public Assessment Report for Onglyza Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf Consultado el 10 de mayo de 2011.

Inhibidores de la DPP-IV: Diferencias y similitudes.



- **Diferencias relacionadas con la molécula.**
- **Medida de la inhibición de la actividad plasmática de la DPP-IV.**
- **Diferencias en la selectividad.**
- **Acontecimientos adversos/toxicología específicos de la molécula.**
- **Metabolismo y eliminación.**
- **Eficacia.**
- **Indicaciones. Poblaciones especiales.**

Inhibidores de la DPP-IV: Diferencias y similitudes.

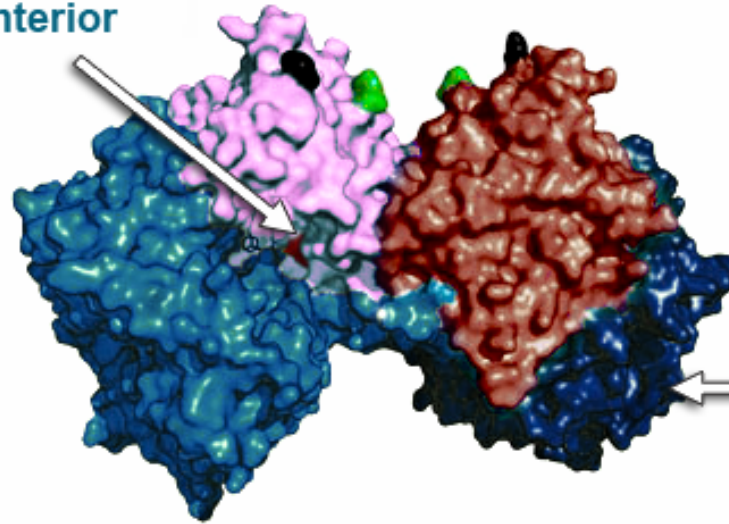


- **Diferencias relacionadas con la molécula.**
- Medida de la inhibición de la actividad plasmática de la DPP-IV.
- Diferencias en la selectividad.
- Acontecimientos adversos/toxicología específicos de la molécula.
- Metabolismo y eliminación.
- Eficacia.
- Indicaciones. Poblaciones especiales.

La enzima DPP-IV: estructura y función



Actividad
de la enzima
en el interior



Fijación a las
proteínas
plasmáticas
sobre la
cara inferior

Front Biosci. 2.008;13: 3.168-80

- Implicada en muchas funciones fisiológicas: Degradación enzimática de incretinas, actividad inmune y endocrina, adhesión celular...
- La actividad enzimática y las funciones de unión a proteínas son INDEPENDIENTES.
- En la estructura tridimensional de DPP-IV se distingue una cavidad interna (específica para proteólisis) y una superficie externa en la que reside la capacidad de unión a proteínas, de la que depende la actividad inmunológica.

Inhibidores de la DPP-IV: Diferencias y similitudes.



Clase química	β -Fenetilamina ¹	Cianopirrolidinas ²	
Nombre Genérico	▲ Sitagliptina	▲ Vildagliptina	▲ Saxagliptina
Estructura molecular ²			
Vida media ³⁻⁵	12,4 h	~2-3 h	2,5 h (saxagliptina) 3,1 h (metabolito principal)

A dosis terapéuticas todos son inhibidores reversibles competitivos²

DPP-IV: dipeptidil peptidasa-IV.

1. Kim, et al. J Med Chem. 2005; 48(1): 141-51.
2. Deacon C. Diab Obes Metab. 2011; 13: 7-18.
3. FT JANUVIA® / MSD.
4. FT Galvus® / Novartis.
5. FT Onglyza® / BMS/AstraZeneca.

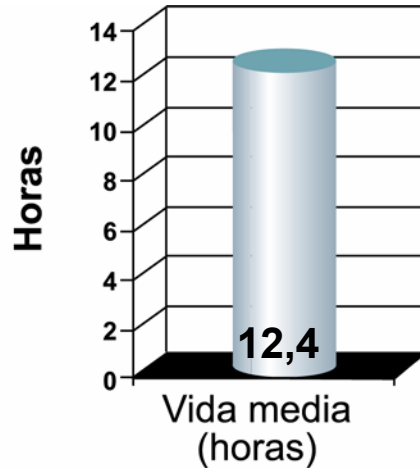
**Diferencias en su estructura molecular
y sus propiedades farmacológicas**

Inhibidores de la DPP-IV: Diferencias y similitudes.

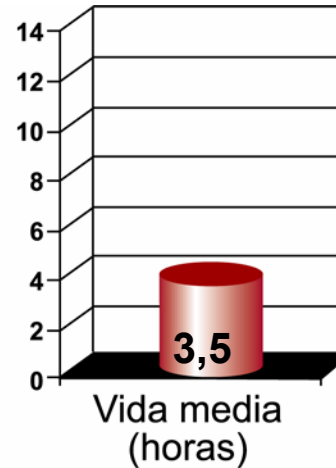


- Diferencias relacionadas con la molécula.
- **Medida de la inhibición de la actividad plasmática de la DPP-IV.**
- Diferencias en la selectividad.
- Acontecimientos adversos/toxicología específicos de la molécula.
- Metabolismo y eliminación.
- Eficacia.
- Indicaciones. Poblaciones especiales.

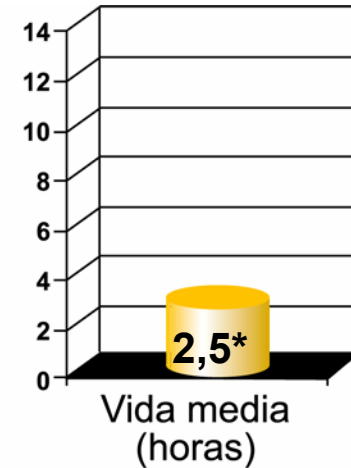
Inhibidores de la DPP-IV: Propiedades farmacológicas.



Sitagliptina



Vildagliptina



*Metabolito activo: 3,1 h

Saxagliptina

CI ₅₀ para DPP4 [#]	9,96 +/- 1,03 nm	5,28 +/- 1,04 nm	3,37 +/- 0,90 nm
Inhibición de DPP-4 con una sola dosis (%) al cabo de 24 horas	95%	35% (100mg) (50 mg: 79,3% a las 12,5 Horas)	70%
Posología	100 mg 1 vez al día	50 mg 2 veces al día	5 mg 1 vez al día

Potencia (por ejemplo, CI₅₀) no es igual a eficacia.

DPP-IV: dipeptidil peptidasa-IV. Resultados procedentes de diferentes ensayos.

Alba M, et al. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25: 2507-2514; Matsuyama-Yokono A, et al. *Biochem Pharmacol.* 2008; 76(1): 98-107; He YL, et al. *J Clin Pharmacol.* 2007; 47: 633-641; European Public Assessment Report for Galvus. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/galvus/H-771-en6.pdf>. Accessed June 1, 2010; Ahren B, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(5): 2078-2084; European Public Assessment Report for Onglyza. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/onglyza/H-1039-en6.pdf>. Accessed June 1, 2010; Boulton DW, et al. *Diabetes.* 2007; 56(suppl 1): A161.

Inhibidores de la DPP-IV: Diferencias y similitudes.

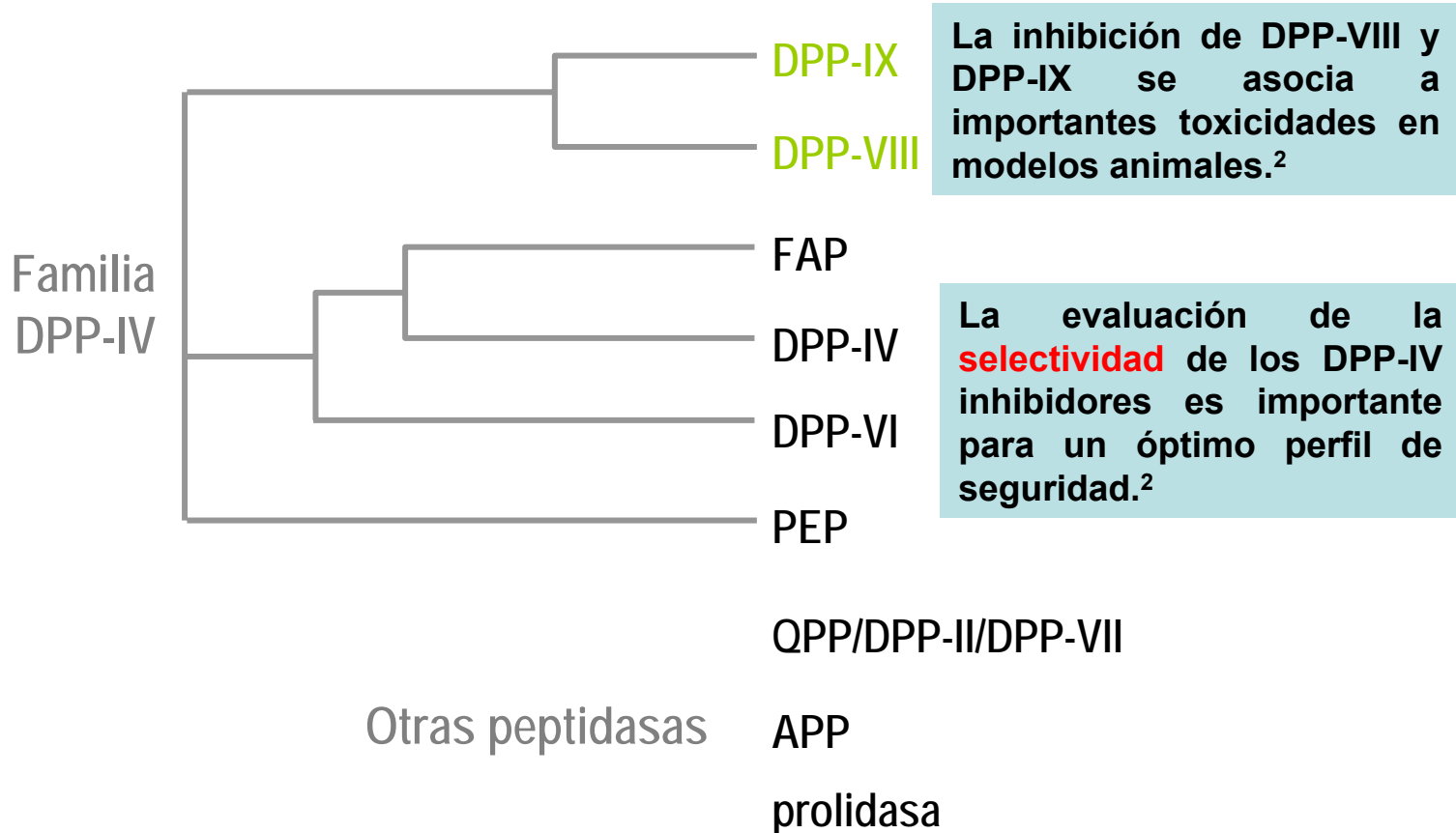


- Diferencias relacionadas con la molécula.
- Medida de la inhibición de la actividad plasmática de la DPP-IV.
- **Diferencias en la selectividad.**
- Acontecimientos adversos/toxicología específicos de la molécula.
- Metabolismo y eliminación.
- Eficacia.
- Indicaciones. Poblaciones especiales.

Inhibidores de la DPP-IV: Diferencias y similitudes.



DPP-IV es un miembro de la familia de proteasas estructuralmente relacionadas pero con funciones diferentes



Inhibidores de la DPP-IV: Diferencias y similitudes.



Selectividad

	Sitagliptina	Vildagliptina	Saxagliptina
CI ₅₀ para DPP-IV ¹	9,96 ± 1,03 nM	5,28 ± 1,04 nM	3,37 ± 0,90 nM
CI ₅₀ para DPP-VIII ¹ (DPP-VIII/DPP-IV)	26.800 ± 3.000 nM (2.700)	1.112 ± 50 nM (210)	244 ± 8 nM (72)
CI ₅₀ para DPP-IX ¹ (DPP-IX/DPP-IV)	48.500 ± 5.700 nM (4.900)	66,2 ± 7,3 nM (13)	104 ± 7 nM (31)

Sitagliptina es un inhibidor altamente selectivo de la DPP-IV²

DPP-IV: dipeptidil peptidasa-IV.

1. Matsuyama-Yokono A, et al. Biochem Pharmacol. 2008; 76(1): 98-107; 2. FT de JANUVIA® / MSD

Inhibidores de la DPP-IV: Diferencias y similitudes.



Selectividad sobre la DPP-IV vs. otras enzimas²

Fármaco	Selectividad	QPP /DPP-II	PEP	FAP α	DPP-VIII	DPP-IX
Sitagliptina	Alta	> 5.550	> 5.550	> 5.550	> 2.660	> 5.550
Vildagliptina	Moderada	> 100.000	60.000	285	270	32
Saxagliptina	Moderada	> 50.000	No comunicado	> 4.000	390	77

DPP-IV: dipeptidil peptidasa-4; FAP: proteína activadora de los fibroblastos; PEP: prolil endopeptidasa; QPP: *quiescent cell proline dipeptidase*.

Sitagliptina es un inhibidor altamente selectivo de la DPP-IV³

DPP-IV: dipeptidil peptidasa-4

Adaptado de: 1. Matsuyama-Yokono A, et al. *Biochem Pharmacol.* 2008; 76(1): 98-107; 2. Deacon C. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2011; 13: 7-18; 3. FT JANUVIA® / MSD.

Inhibidores de la DPP-IV: Diferencias y similitudes.



- Diferencias relacionadas con la molécula.
- Medida de la inhibición de la actividad plasmática de la DPP-IV.
- Diferencias en la selectividad.
- **Acontecimientos adversos/toxicología específicos de la molécula.**
- Metabolismo y eliminación.
- Eficacia.
- Indicaciones. Poblaciones especiales.

Inhibidores de la DPP-IV: Diferencias y similitudes.



Precauciones derivadas de datos toxicológicos preclínicos y clínicos

Para vildagliptina y saxagliptina se han observado lesiones de la piel, incluyendo ampollas y úlceras, en extremidades, en estudios toxicológicos no clínicos en monos... en los ensayos clínicos no se ha observado un aumento de la incidencia de lesiones de la piel... como cuidados de rutina del paciente diabético, se recomienda la **monitorización de los trastornos de la piel**, tales como ampollas o úlceras ^{1,2}. *Reacciones hipersensibilidad con sitagliptina y saxagliptina postautorización.*

Para saxagliptina: en los ensayos clínicos, se observó un ligero descenso del número absoluto de linfocitos.

... La media absoluta de linfocitos permaneció estable con un tratamiento diario de hasta 102 semanas de duración. Los descensos en el número de linfocitos no se asociaron a reacciones adversas clínicamente significativas. **Se desconoce la relevancia clínica** de este descenso en el número de linfocitos ².

Para **vildagliptina**: se han notificado casos raros de **disfunción hepática** (incluyendo hepatitis)... Deben realizarse controles de la función hepática antes de iniciar el tratamiento para determinar los valores basales del paciente. **Durante el tratamiento debe monitorizarse la función hepática** a intervalos de tres meses durante el primer año y después de forma periódica ¹.

Inhibidores de la DPP-IV: Diferencias y similitudes.



**Acontecimientos adversos/
Toxicología específicos de la molécula/grupo.**

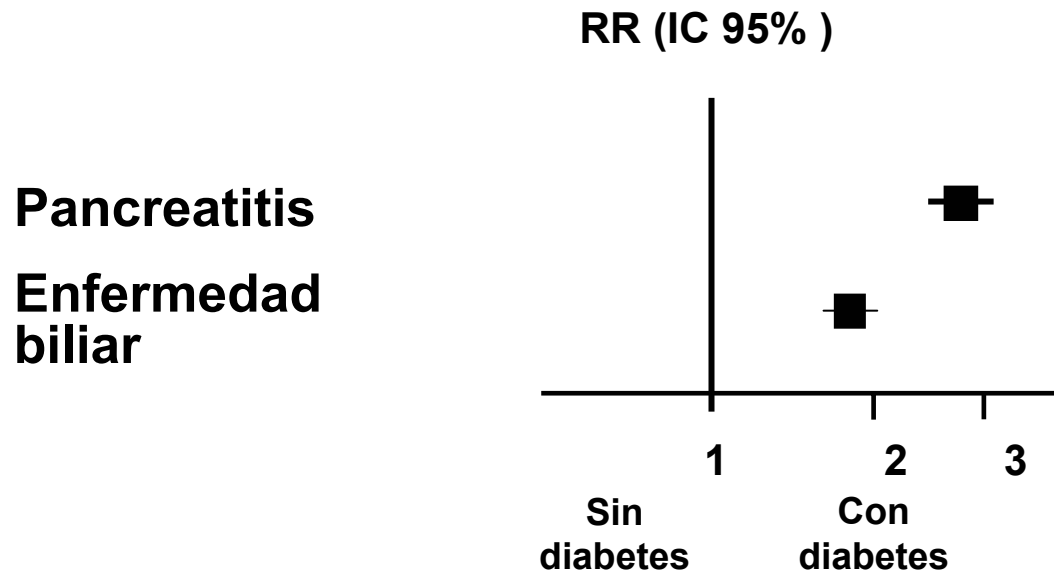
¿Qué pasa con las infecciones: respiratorias o no?

¿Y con las pancreatitis?

Pancreatitis aguda en la Diabetes Tipo 2



n= 337.067 pacientes con DM2 comparados con pacientes sin DM2 con igual edad y sexo



DM2 incrementa el riesgo de pancreatitis 2,8 veces, y la enfermedad biliar 1,9 veces.

Si la edad <45 años, DM2 incrementa el riesgo de pancreatitis 5,2 veces.

IC 95%=intervalo de confianza 95%; RR=riesgo relativo; ICD=Clasificación internacional de enfermedades; DM2=Diabetes tipo 2; Enfermedad biliar = piedras, colecistitis aguda o colecistectomía

Noel et al. *Diab Care* 2009; 32: 834-8

Pancreatitis en ensayos clínicos



n / Pacientes-año de exposición
(Tasa de incidencia por 100 pacientes-año)*

Acontecimiento Adverso	Sitagliptina 100 mg	No-Expuestos	Diferencia entre grupos (IC 95%)
Pancreatitis/pancreatitis aguda	4** / 4708 (0,08)	4 / 3942 (0,10)	-0,02 (-0,20; 0,14)
Pancreatitis	3 / 4708 (0,06)	0 / 3943 (0,00)	0,06 (-0,04; 0,19)
Pancreatitis aguda	1 / 4709 (0,02)	4 / 3942 (0,10)	-0,08 (-0,25; 0,03)

n=Basada en el número de pacientes con ≥ 1 eventos/años de seguimiento.

*Paciente-años de exposición fue calculado como el tiempo total en el período de tratamiento + 14 días para los pacientes que no tuvieron un acontecimiento, y como el tiempo total hasta el momento de la primera prueba para los pacientes que tuvieron un acontecimiento.

** Un paciente tenía historia de pancreatitis recurrente, 2 tenían pancreatitis asociada con piedras en la vesícula y 1 tenía hipertrigliceridemia grave

No se reportaron casos de pancreatitis hemorrágica o necrotizante ni muertes asociadas con pancreatitis.

IC 95%=intervalo de confianza del 95%

La tasa de incidencia por 100 pacientes/año para pancreatitis crónica fue de 0,04 en el grupo de sitagliptina y 0,03 en el grupo de no expuestos, con una diferencia entre grupos (IC 95%) de 0,02 (-0,11; 0,13) p NS.

Engel. Int J Clin Pract 2.010; 64: 948-90.

Inhibidores de la DPP-IV: Diferencias y similitudes.



- Diferencias relacionadas con la molécula.
- Medida de la inhibición de la actividad plasmática de la DPP-IV.
- Diferencias en la selectividad.
- Acontecimientos adversos/toxicología específicos de la molécula.
- **Metabolismo y eliminación.**
- Eficacia.
- Indicaciones. Poblaciones especiales.

Inhibidores de la DPP-IV: Diferencias y similitudes.



Metabolismo y vía de eliminación

Fármaco	Metabolismo	Vía de eliminación
Sitagliptina¹	Sin metabolismo significativo (16%)* 79% de la dosis se elimina sin modificar	87% vía renal
Vildagliptina²	69% sufre metabolismo por hidrolización (metabolito inactivo) P450 independiente	85% vía renal
Saxagliptina³	Metabolización hepática vía citocromo P450 (metabolito activo)	75% vía renal

**In vitro* → los datos sugieren que sitagliptina ni inhibe ni induce las isoenzimas del CYP450. *In vivo* → bajo potencial de interacciones con medicamentos sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9.¹

1. FT JANUVIA® / MSD.
2. FT Galvus® / Novartis.
3. FT Onglyza® / BMS/AstraZeneca

Inhibidores de la DPP-IV: Diferencias y similitudes.



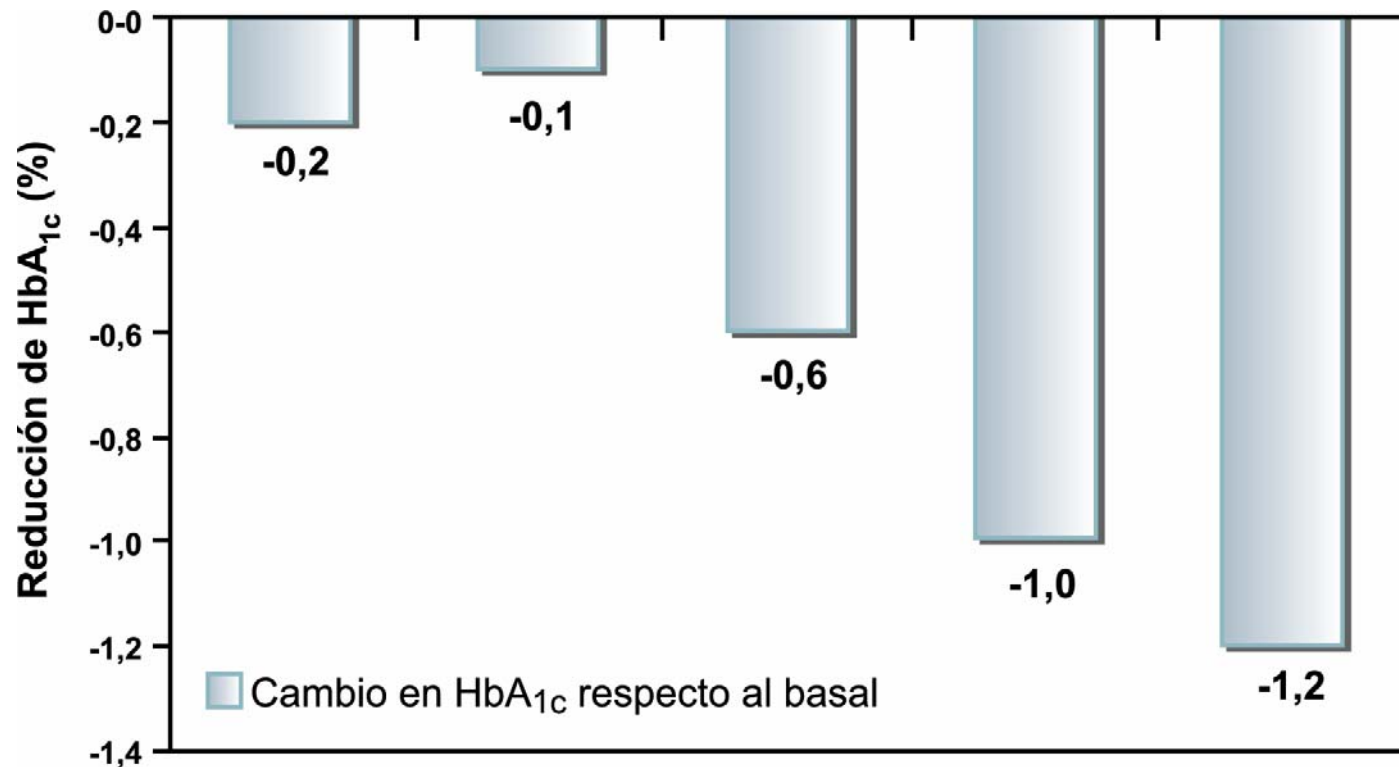
- Diferencias relacionadas con la molécula.
- Medida de la inhibición de la actividad plasmática de la DPP-IV.
- Diferencias en la selectividad.
- Acontecimientos adversos/toxicología específicos de la molécula.
- Metabolismo y eliminación.
- **Eficacia.**
- Indicaciones. Poblaciones especiales.

Inhibidores de la DPP-IV: Diferencias y similitudes.



Mayor HbA_{1c} basal es predictiva de mayores reducciones con las intervenciones farmacológicas

HbA _{1c} basal, %	6,0-6,9	7,0-7,9	8,0-8,9	9,0-9,9	10,0-11,8
Pacientes	n = 410	n = 1.620	n = 5.269	n = 1.228	n = 266

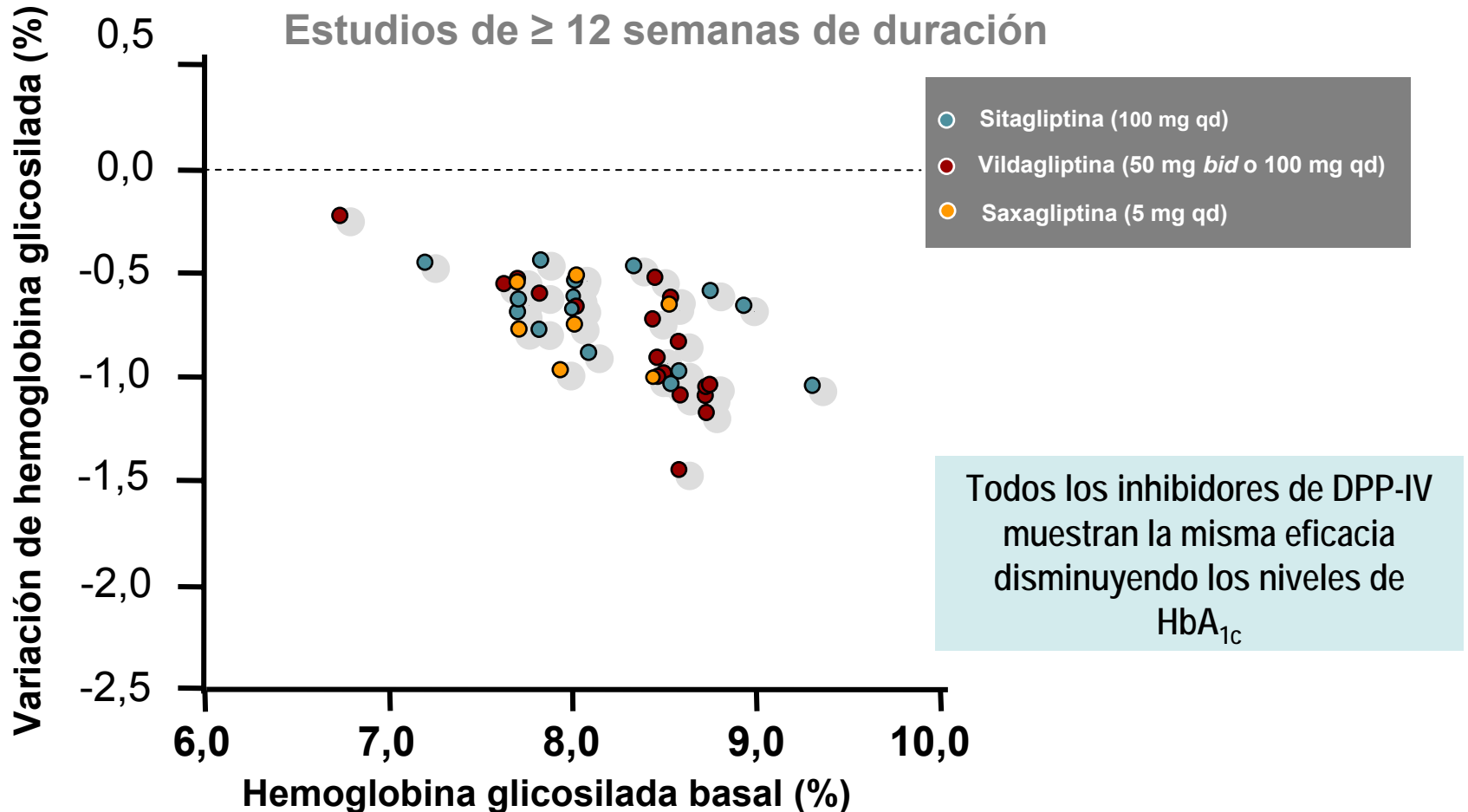


Bloomgarden ZT. Diabetes Care 2.006; 29: 2.137-9.

Inhibidores de la DPP-IV: Diferencias y similitudes.



Eficacia de los IDPP-IV según los niveles de HbA_{1c} basal

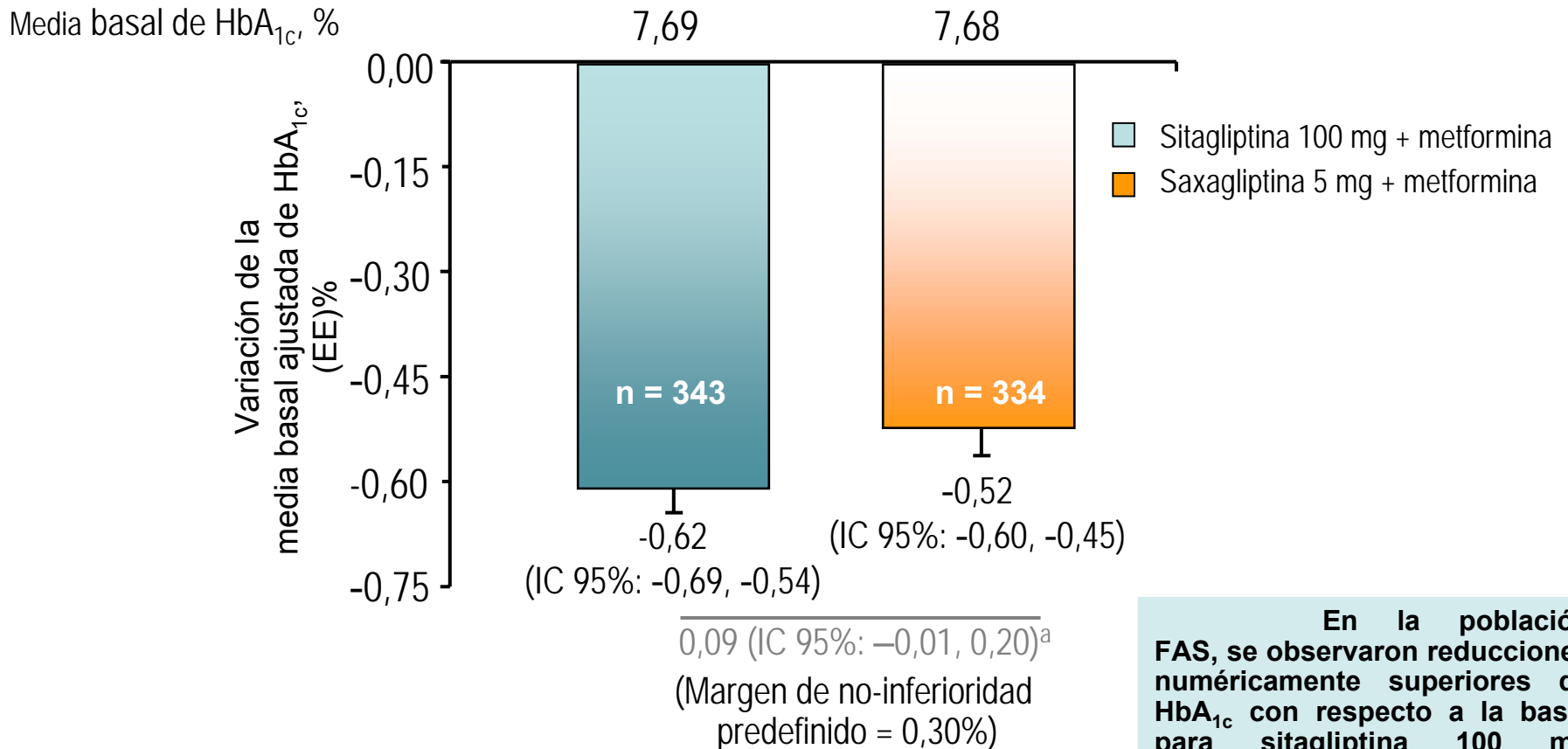


Deacon C. Diab Obes Metab 2.011; 13: 7-18.



Saxagliptina no fue inferior a sitagliptina para reducir la HbA_{1c} a las 18 semanas

Criterio principal (población por protocolo; sobre tratamiento de fondo con metformina)



En la población FAS, se observaron reducciones numéricamente superiores de HbA_{1c} con respecto a la basal para sitagliptina 100 mg comparada con saxagliptina 5 mg. Diferencia entre grupos: 0,17% (IC 95%: 0,06-0,28).

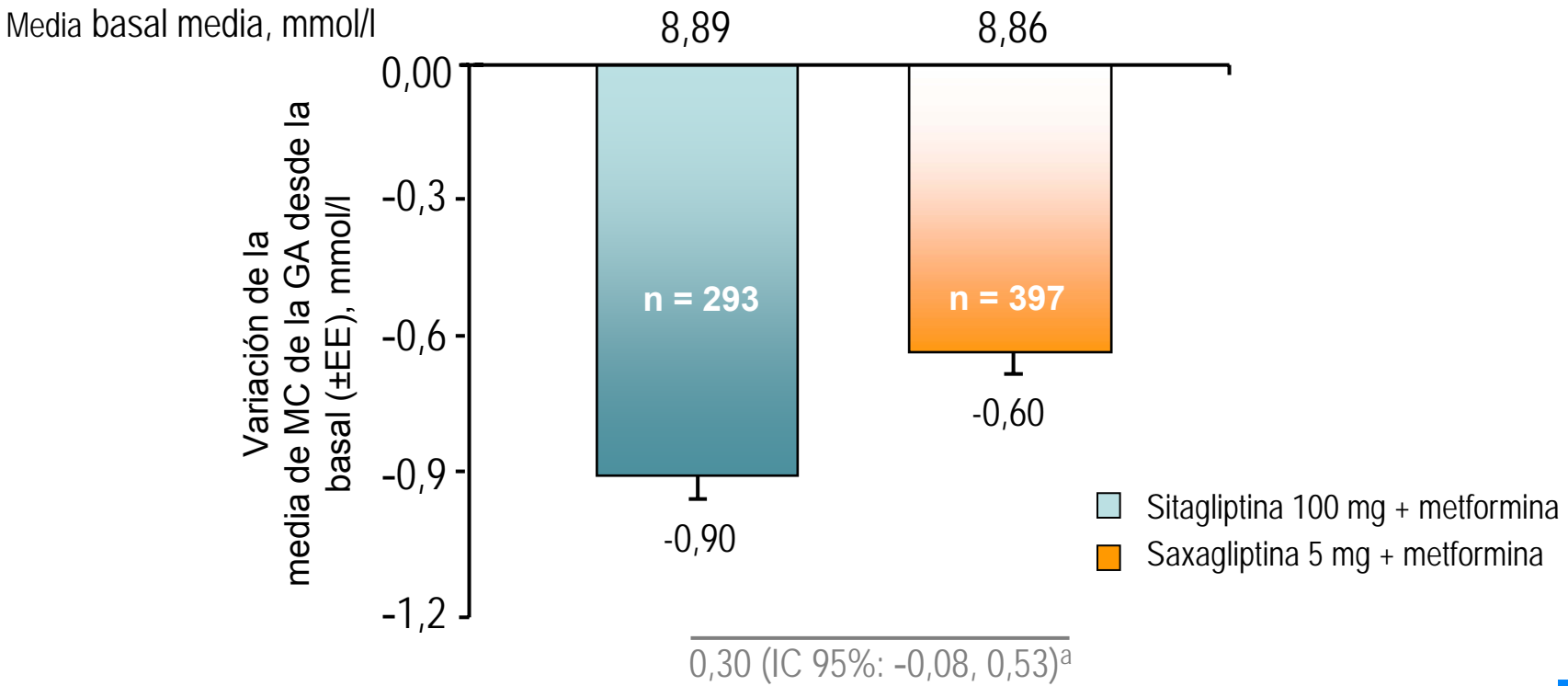
IC: intervalo de confianza; FAS: grupo de análisis completo; EE: error estándar.

^aDiferencia entre variaciones ajustadas de los valores basales frente a sitagliptina + metformina.

Scheen AJ, et al. Diabetes Metab Res Rev. 2010; 26(7): 540-549.

Sitagliptina produjo reducciones numéricamente mayores de las Glucemias en ayunas que las de saxagliptina a las 18 semanas

Criterio secundario (población FAS; en tratamiento con metformina)



FAS: grupo de análisis completo; EE: error estándar; GA: glucosa en ayunas; IC: intervalo de confianza; MC: mínimos cuadrados.
^aDiferencia entre tratamientos frente a sitagliptina + metformina.
Scheen AJ, et al. Diabetes Metab Res Rev. 2010; 26(7): 540-549.



Inhibidores de la DPP-IV: Diferencias y similitudes.



- Diferencias relacionadas con la molécula.
- Medida de la inhibición de la actividad plasmática de la DPP-IV.
- Diferencias en la selectividad.
- Acontecimientos adversos/toxicología específicos de la molécula.
- Metabolismo y eliminación.
- Eficacia.
- **Indicaciones. Poblaciones especiales.**

Indicaciones aprobadas para las terapias basadas en incretinas (EMA-AGEMED)



	Sitagliptina ¹	Vildagliptina ²	Saxagliptina ³
Modo de administración:	1 al día	2 al día 1 x día (con SU reducción de dosis)	1 al día
Monoterapia:	Sí*	No	No
Asociado a metformina	Sí	Sí	Sí
Asociado a sulfonilurea	Sí	Sí	Sí
Asociado a glitazonas	Sí	Sí	Sí
Triple terapia con merformina + sulfonilurea	Sí	No	No
Triple terapia con merformina + glitazonas	Sí	No	No
Añadido a insulina	Sí	No	No

*En caso de contraindicación o intolerancia a metformina

EMA: Agencia Europea de Medicinas

AGEMED: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

1. FT JANUVIA® / MSD.

2. FT Galvus® / Novartis.

3. FT Onglyza® / BMS/AstraZeneca

Inhibidores de la DPP-IV: Diferencias y similitudes.



Inhibidores de DPP-IV: uso en poblaciones especiales

Fármaco	Insuficiencia renal			Insuficiencia hepática	
	Leve (Acl Cr \geq 50 ml/min)	Moderada (Acl Cr \geq 30- < 50 mg/ml)	Grave/terminal (Acl Cr < 30 ml/min)	Leve/moderada	Grave
Sitagliptina¹ (disponible en UE, EEUU)	√	No recomendado (UE) ½ dosis (EEUU)	No recomendado (UE) ¼ dosis (EEUU)	√	No recomendado
Vildagliptina² (disponible en UE)	√	No recomendado	No recomendado	No recomendado	No recomendado
Saxagliptina³ (disponible en UE, EEUU)	√	½ dosis (UE) ½ dosis (EEUU)	½ dosis/No recomendado* (UE) ½ dosis (EEUU)	√ (moderada; precaución)	No recomendado

*No recomendado si enfermedad renal terminal con diálisis³.

Vildagliptina precisa monitorización hepática en todos los pacientes².

UE: Unión Europea; Acl Cr: aclaramiento de creatinina

1. FT JANUVIA® / MSD. 2. FT Galvus® / Novartis. 3. FT Onglyza® / BMS/AstraZeneca. 4. Deacon C. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2011; 13: 7-18.

Inhibidores de la DPP-IV: Diferencias y similitudes.



Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Para sitagliptina **no se precisa un ajuste de dosis en función de la edad**. Los datos de seguridad disponibles en pacientes de edad ≥ 75 años son limitados y debe actuarse con precaución¹.

Para vildagliptina **no se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada**².

Para saxagliptina **no se recomienda ningún ajuste de dosis basado únicamente en la edad**. La experiencia en pacientes de 75 años o mayores es muy limitada y debe tenerse precaución cuando se trate a esta población³.

No está recomendado el uso de inhibidores de la DPP-IV en **niños y adolescentes (menores de 18 años)** debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia^{1,2,3}.

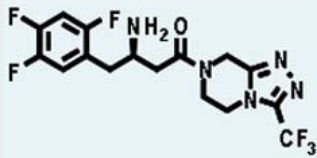
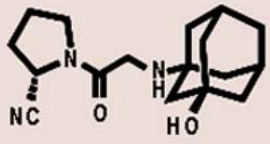
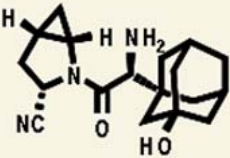
1. FT JANUVIA® / MSD.

2. FT Galvus® / Novartis.

3. FT Onglyza® / BMS/AstraZeneca.

Inhibidores de la DPP-IV: Diferencias y similitudes.



	Sitagliptina	Vildagliptina	Saxagliptina
Molécula			
Disponible en	UE y EEUU	UE	UE y EEUU
Inhibición DPP-IV	95%	50 mg: 79,3% a las 12,5 horas	70%
Selectividad (+++)	+++	++	++
Efectos 2.º		Piel/hígado	Piel/linfocitos
Metabolismo	No metab. signif. (16%) 79% de la dosis se elimina sin modificar	69% sufre metab. por hidrolización (metab. inactivo) P450 independ.	Metab. hepática vía cit. P450 (metab. activo)
Eliminación	87% vía renal	85% vía renal	75% vía renal
Eficacia	Todos los inh DPP-IV misma eficacia (HbA1c)	Todos los inh DPP-IV misma eficacia (HbA1c)	Todos los inh DPP-IV misma eficacia (HbA1c)
Indicaciones	7	3	3
Poblaciones especiales	IR leve I hepática leve-moderada	IR leve	IR leve IR moderada y grave I hepática leve-moderada (?)

Conclusiones

1. FT JANUVIA® / MSD.
2. FT Galvus® / Novartis.
3. FT Onglyza® / BMS/AstraZeneca.

Inhibidores de la DPP-IV: Diferencias y similitudes.



Metaanálisis (MACE)

Valoración del efecto de los inhibidores de DPP-IV en la incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores (**M**aior **A**dverse **C**ardiovascular **E**vents).

Inhibidores de la DPP-IV: Diferencias y similitudes.



Metaanálisis (MACE)

Búsqueda en Medline y Embase de todos los ensayos clínicos aleatorizados hasta el 1 de marzo de 2.011 de “vildagliptina”, “sitagliptina”, “saxagliptina”, “alogliptina”, “linagliptina” y “dutogliptina”.

Se recogieron los resultados no publicados en la página web www.clinicaltrials.gov

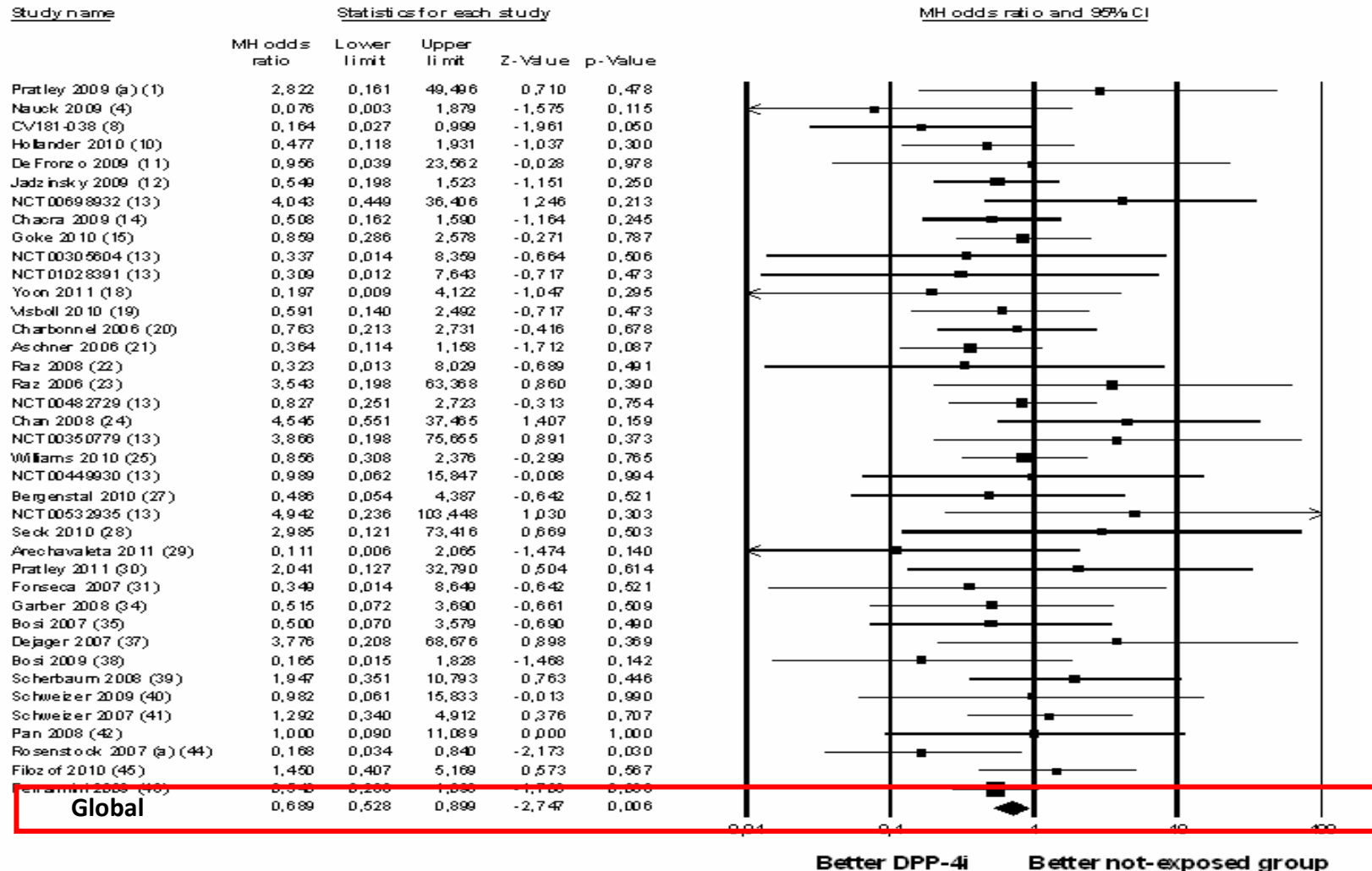
El meta-análisis se realizó incluyendo los ECAs de una duración de al menos 24 semanas de DM2, que comparen inhibidores DPP-IV con placebo o en terapia con hipoglucemiantes orales y/o insulina.

Inhibidores de la DPP-IV: Diferencias y similitudes.

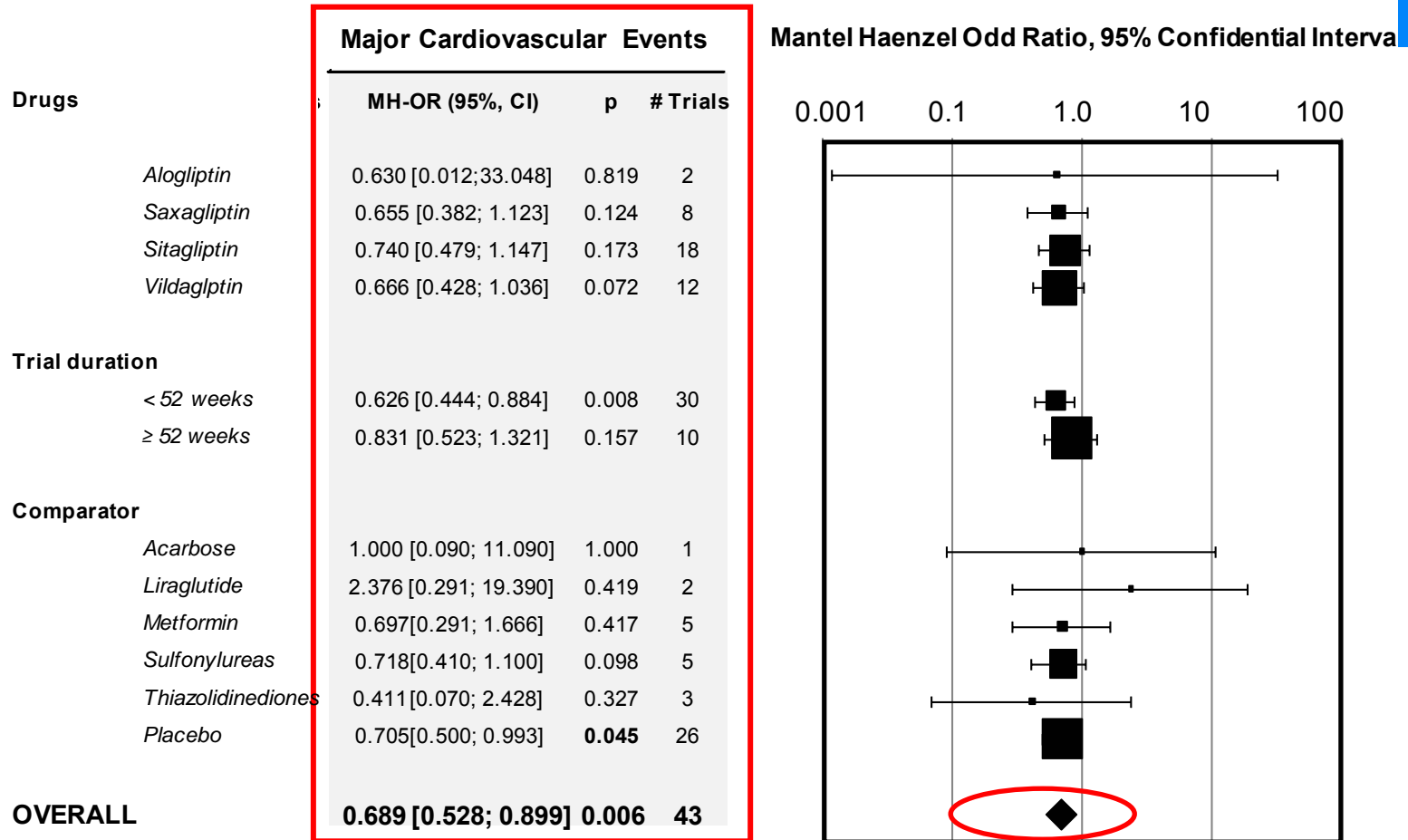


Resultados Metaanálisis (MACE)

Major Cardiovascular Events



Inhibidores de la DPP-IV: Diferencias y similitudes.



Comparados con placebo u otra terapia los inhibidores de la DPP-IV asociados con una reducción del riesgo de MACE (MH-OR 0.689 [0.528; 0.899], p=0.006), independientemente de la duración del ECA, tipo de inhibidor o comparador.

Inhibidores de la DPP-IV: Diferencias y similitudes.



Ensayos Clínicos

Sitagliptina	n= 14.000	TECOS	Diciembre 2.014
Saxagliptina	n= 16.500	SAVOR	Mayo 2.015
Linagliptina	n= 6.000	CAROLINA	Septiembre 2.018
Alogliptina	n= 5.400	EXAMINE	Diciembre 2.014