

ARTÍCULO COMENTADO

A randomized non-inferiority study comparing the addition of exenatide twice daily to sitagliptin or switching from sitagliptin to exenatide twice daily in patients with Type 2 diabetes experiencing inadequate glycaemic control on metformin and sitagliptin

CITA BIBLIOGRÁFICA

Violante R, Oliveira JH, Yoon KH, Reed VA, Yu MB, Bachmann OP, Lüdemann J, Chan JY. A randomized non-inferiority study comparing the addition of exenatide twice daily to sitagliptin or switching from sitagliptin to exenatide twice daily in patients with Type 2 diabetes experiencing inadequate glycaemic control on metformin and sitagliptin. *Diabet Med*. 2012 Feb 29. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03624.x. [Epub ahead of print]

AUTOR DEL COMENTARIO

María Mercedes Guerra García

Doctora en Farmacia. Farmacéutica de Atención Primaria

Servicio de Atención Primaria de Porriño. Área Sanitaria de Vigo.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo del estudio fue probar la hipótesis de que el control glucémico alcanzado al sustituir sitagliptina, utilizada en combinación con metformina, por exenatida dos veces al día más metformina (SWITCH), no es inferior a la adición de exenatida dos veces al día al tratamiento previo con sitagliptina y metformina (ADD).

INTRODUCCIÓN

Existen diferencias clave en la acción terapéutica de los análogos de la hormona incretina humana péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV). Entre los efectos derivados de ambos grupos terapéuticos se encuentran: la estimulación de la secreción de insulina dependiente de glucosa y la reducción de la secreción postprandial de glucagón.

Actualmente se desconoce si a un paciente no controlado adecuadamente con un inhibidor de DPP-4 (con o sin metformina) debe adicionársele exenatida dos veces al día en triple terapia o sustituir el inhibidor de la DPP-4 por exenatida. La combinación de un agonista del receptor GLP-1 con un inhibidor de DPP-4 podría producir efectos sinérgicos en el tratamiento.

DISEÑO DEL ESTUDIO Y MÉTODO

Ensayo clínico randomizado, doble ciego de 20 semanas de duración. Se incluyeron adultos de ambos sexos entre 18 y 75 años, con Índice de Masa Corporal (IMC) entre 20 y 45 Kg/m² e historial de Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 inadecuadamente controlada (HbA_{1c} entre 7,1% y 9,0%) y que recibían

tratamiento con sitagliptina (100mg/día) y metformina (≥ 1500 mg/día o la máxima dosis tolerada) durante al menos los 3 últimos meses. Los pacientes fueron randomizados a dos grupos de tratamiento: exenatida dos veces al día más metformina (a la misma dosis que venían recibiendo) y placebo (SWITCH), o exenatida dos veces al día, más metformina y sitagliptina (ADD).

La variable principal de eficacia fue la diferencia alcanzada entre el valor final de HbA_{1c} a las 20 semanas con respecto al valor basal al inicio del estudio. Como variables secundarias se midieron, entre otros, la proporción de pacientes que alcanzaron los objetivos de HbA_{1c} $<7,0\%$ y $\leq 6,5\%$ a las 20 semanas, peso corporal, circunferencia de la cintura, relación cintura-cadera, y los lípidos séricos. El tamaño de la muestra se calculó sobre la base de la medida principal de eficacia del cambio en la HbA_{1c}, desde el valor basal al punto final (semana 20). Asumiendo un abandono del 20%, una muestra de 240 pacientes permitiría justificar la no inferioridad con un margen del 0,4% y un intervalo de confianza (IC) del 95%. La medida de la eficacia se realizó mediante análisis por protocolo incluyendo todos los pacientes que completaron el estudio sin violaciones de los criterios de inclusión, exclusión o criterios de discontinuación del tratamiento, mientras que la seguridad se midió mediante análisis por intención de tratar. El estudio fue patrocinado por Lilly.

RESULTADOS

En el análisis por protocolo, el grupo de pacientes (n=111) tratado con sitagliptina y metformina con mal control glucémico previo (valor basal medio HbA_{1c}=7,94%) a los que se les adicionó exenatida (ADD) al tratamiento previo experimentó reducciones mayores de HbA_{1c} (-0,68%) que aquellos en los que la sitagliptina fue sustituida por exenatida (n=97) (SWITCH) en los que partiendo de un valor medio de HbA_{1c}=7,84% alcanzaron reducciones de -0,38%. La diferencia alcanzó significación estadística (P=0,012). La diferencia media observada entre ambos grupos en el cambio de HbA_{1c} (IC del 95%) del valor inicial a la semana 20 de tratamiento fue de 3 mmol/mol (0,8 a 5,8) [0,30% (0,07-0,53)]. Dado que el límite superior del IC fue mayor de 0,4%, la no inferioridad de SWITCH frente a ADD no fue confirmada. Utilizando el análisis por intención de tratar se mantuvieron las diferencias entre los grupos con reducciones de HbA_{1c} de -0,59% para el grupo ADD y -0,22% para el grupo SWITCH.

Ambos grupos de tratamiento experimentaron pérdida de peso (grupo ADD: -2,58Kg y grupo SWITCH: -2,20Kg) sin que la diferencia alcanzase significación estadística. Tampoco hubo diferencias entre los grupos en lo relacionado al perímetro de cintura, índice cintura-cadera o cambios en los lípidos.

En lo referente a las reacciones adversas graves, éstas aparecieron en un 3,1% del grupo SWITCH y 4,7% del grupo ADD. Estos eventos incluyeron un caso cada uno de ellos (0,8%) de angina inestable, cáncer de vejiga, enfermedad arterial coronaria y cáncer de páncreas entre otros para el grupo SWITCH y hernia lumbar, estenosis espinal lumbar, dolor de espalda entre otros para el grupo ADD con la misma

incidencia. El caso de cáncer de páncreas acontecido 9 días después de la última dosis del tratamiento no fue, en opinión del investigador, debido al mismo.

DISCUSIÓN DE LOS AUTORES

Según los autores, el tratamiento adicional con exenatida (ADD) proporciona mejor control glucémico, en términos de reducción de HbA_{1c}, que la sustitución (SWITCH) a las 20 semanas y mejor control glucémico post-prandial. Los autores especulan sobre la posibilidad de que esto pueda ser debido, en parte, a que la diferencia de vida media entre exenatida y sitagliptina, utilizadas ambas en la terapia ADD, supone un efecto adicional sinérgico.

Si bien no se han realizado estudios para evaluar el coste-efectividad del tratamiento en combinación de análogos de la GLP-1 e inhibidores de la DPP-4, el mayor coste de estos nuevos medicamentos tendrá que ser considerado en relación con los beneficios para el paciente en términos de mejora de la glucemia el control, la reducción de eventos adversos y la mayor pérdida de peso. Los resultados de este estudio son consistentes con el enfoque clínico de que agregar es mejor que el sustituir por otro antidiabético oral.

COMENTARIOS PROPIOS

Se presenta un ensayo clínico de *no inferioridad* randomizado en el que no se describe la secuencia de aleatorización ni el método de cegamiento. La duración del estudio es sorprendentemente corta (20 semanas) si tenemos en cuenta el carácter crónico de la enfermedad. Utilizando el análisis por intención de tratar, se observa que la adición de exenatida a sitagliptina (más metformina) en triple terapia proporciona descensos mayores de HbA_{1c} (-0,59%) que si se sustituye sitagliptina por exenatida (más metformina) (-0,22%). Para la adecuada interpretación de los resultados debe tenerse en cuenta la diferencia entre las dos formas de análisis presentadas en este ensayo. El análisis por protocolo se limita a incluir en el análisis únicamente a los pacientes que hayan completado el estudio, de los que se disponga de todos los datos previstos y en los que no se hayan observado irregularidades o violaciones del protocolo. El análisis por protocolo se acerca más al efecto del tratamiento en las condiciones ideales de uso, esto es, un ensayo clínico. El análisis por intención de tratar, sin embargo, proporciona una estimación del efecto, de cada uno de los tratamientos, más cercana a lo que presumiblemente ocurriría en la práctica clínica, donde también existen errores de diagnóstico o incumplimiento terapéutico y por ello, constituye la forma más deseable de presentación de los resultados. Al mismo tiempo, la significación estadística debe valorarse conjuntamente con la relevancia clínica de este hallazgo (descenso de HbA_{1c} de -0,59% frente a -0,22%) y con las limitaciones propias de la medición, únicamente, de variables intermedias. No se miden variables finales orientadas al paciente.

El tamaño muestral y el tiempo de seguimiento son insuficientes para evaluar eventos adversos infrecuentes y potencialmente graves. La frecuencia de 0,8% de angina inestable, cáncer de vejiga,

enfermedad arterial periférica, estenosis lumbar periférica o cáncer de páncreas, supone una incidencia de 8 casos por cada 1.000 pacientes tratados, a pesar del pequeño tamaño de muestra, que se estimó en base a la variable principal del estudio (diferencia entre dos valores de HbA_{1c}) y no para encontrar eventos de baja frecuencia. Se detectó durante el estudio un caso de cáncer pancreático que, a juicio del investigador, no se asoció al uso de ningún tratamiento en estudio. La asociación entre exenatida y sitagliptina con la aparición de cáncer pancreático ya ha sido descrita y publicada por Elashoff y col. y actualmente constituye un área de incertidumbre (1).

Si bien es cierto, como señalan los autores, que los costes mayores de estos nuevos medicamentos deben tenerse en cuenta junto con los posibles beneficios, también lo es que éstos deben evaluarse mediante variables duras y a largo plazo, todo ello conjuntamente con los potenciales daños (que los hay) y sus costes asociados así como la calidad de vida. Como acertadamente relata Nathan, editorialista de las más prestigiosas revistas científicas, en *Time for Clinically Relevant Comparative Effectiveness Studies in Type 2 Diabetes*, a propósito de un estudio semejante a éste, y publicado en el mismo número de *Annals of Internal Medicine*, dada la magnitud de la epidemia de diabetes, la necesidad de controlar la glucemia de forma efectiva durante largos períodos de tiempo es crítico para comparar los fármacos y las estrategias terapéuticas. Como reconocimiento de la importancia que, en el ámbito de la Salud Pública, tiene la investigación de la efectividad comparada, en Estados Unidos se ha legislado y otorgado fondos para su desarrollo, debiendo investigarse y ponderarse los efectos de los diferentes tipos de antidiabéticos sobre la glucemia a largo plazo, los factores de riesgo cardiovascular y su perfil de seguridad, tolerabilidad y costes (2).

CONCLUSIÓN

La hipótesis de no inferioridad de la sustitución de sitagliptina por exenatida frente a la alternativa de la adición en triple terapia no pudo confirmarse por lo que los autores sugieren que la adición de exenatida dos veces al día con sitagliptina y metformina proporciona a los pacientes un mejor control glucémico.

Finalmente, los profesionales debemos tener presente que la prescripción prudente, más allá de ser un signo de austeridad, constituye un acto de inteligencia clínica. Estudios como éste no son adecuados para comparar la efectividad, seguridad y coste-efectividad del cada vez más complejo arsenal terapéutico. Necesitamos estudios comparativos, clínicamente relevantes, a largo plazo, para determinar cual es el mejor abordaje terapéutico en la creciente epidemia de la DM tipo 2.

1. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. 2011;141:150-156.

2. Nathan D. Time for Clinically Relevant Comparative Effectiveness Studies in Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med*. 2011; 154:131-32.