

Eficacia y seguridad de evogliptina en población Latinoamericana

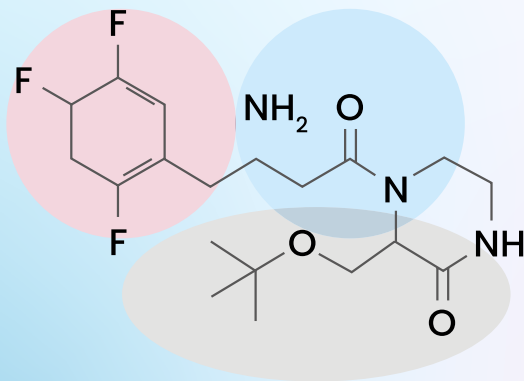
Estudio EVOLUTION-Brasil

Este material es una adaptación de la publicación "Eficacia y seguridad de la evogliptina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en población brasileña: un estudio puente aleatorizado". Artículo original: Cercato C et al. Diabetol Metab Syndr.2019;11(107):1-8.

La razón de EVOLUTION Brasil

Evogliptina es un nuevo iDPP4, aprobado para el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). El programa de estudios clínicos de Fase I a III que ha permitido conocer su comportamiento farmacocinético y farmacodinámico y demostrar su eficacia y seguridad a una dosis de 5 mg/día, fue desarrollado principalmente en población asiática.

Para validar los resultados de los estudios previamente realizados, confirmar la dosis de 5 mg/d y extrapolar los beneficios de evogliptina a la población Latinoamericana, se planteó la realización de un estudio puente en Brasil: el estudio EVOLUTION-Brasil. Esta estrategia sigue la directriz de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) sobre la aceptabilidad de datos clínicos extranjeros para medicamentos de una clase conocida que son sensibles a factores étnicos.



VOGLIPTINA
DPP4 IC₅₀ = 0.666nM

Descripción del estudio

Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado, de doble simulación y paralelo que se llevó a cabo en 10 centros de Brasil.

POBLACIÓN	DISEÑO
<ul style="list-style-type: none"> DM2 con control glicémico inadecuado con dieta y ejercicio. Edad: 20 a 75 años. HbA1c: 7,5% -10.5%. IMC: 20 y 40 kg/m² Sin hipoglicemiantes 12 semanas previas. 	<p>Tiempo: 12 semanas</p> <p>4 grupos, 1 dosis diaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evogliptina (EVO) 2,5 mg EVO 5 mg, EVO 10 mg y Sitagliptina (SITA) 100 mg

VARIABLES*
<p>Eficacia primaria: cambios en HbA1c (%)</p> <p>Eficacia secundaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cambios en niveles de GPA (mg / dL). Cambios en PC Tasa de respuesta (HbA1c < 7,0% y <6,5%). <p>Seguridad: eventos adversos (EA), signos vitales, hallazgos del examen físico, electrocardiograma, laboratorio (hematología, química y análisis de orina).</p>

HbA1C: hemoglobina glicosilada; GPA: glucosa plasmática en ayunas; PC: peso corporal. * Evaluadas a semana 12 y comparadas con inicio del estudio



Estudio EVOLUTION-Brasil

La muestra fue estimada para identificar una reducción media clínicamente relevante de HbA1c $\geq 0.5\%$, con desviación estándar (DE) del 0,68%, nivel de significancia del 5% y tasa de abandono del 15%. No se realizaron comparaciones entre grupos. El intervalo de confianza fue del 90% (IC del 90%) para cada grupo con el fin de verificar el potencial beneficio clínico de cada tratamiento individual y validar la dosis previamente aprobada (5 mg una vez al día) y la seguridad. Se realizaron análisis por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP).

Resultados

126 sujetos fueron aleatorizados y completaron el estudio, con características demográficas y clínicas basales similares entre los grupos de estudio

Objetivo primario de eficacia:

En la siguiente tabla resumimos los cambios a la semana 12 vs inicio del estudio para cada una de las variables definidas, considerando media y mediana:

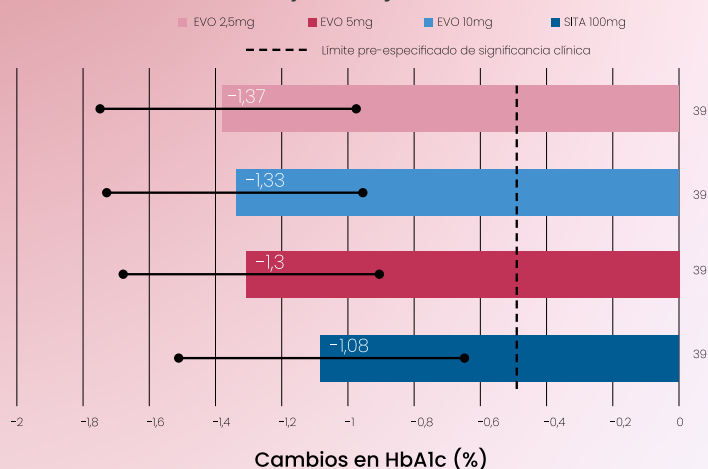
Tabla1 - Resultados a la semana 12: HbA1c, glucosa plasmática en ayunas y peso corporal

Cambios a la Sem 12 vs Inicio	HbA1c en % (media)	HbA1c en % (mediana)	Glucosa Plasmática en Ayunoas en mg/dL (media)	Glucosa Plasmática en Ayunoas en mg/dL (mediana)	Peso corporal en kg (PC)
Evogliptia 2.5mg	- 1,26	- 0,9	+10,89	+3	-0,08
Evogliptia 5mg	- 1,12	- 1,1	-18,94	-27	-1,19
Evogliptia 10mg	- 1,29	- 1,3	-21,17	-20	-1,03
Sitagliptina 100 mg	- 1,15	- 1,4	-39,90	-27	-1,13

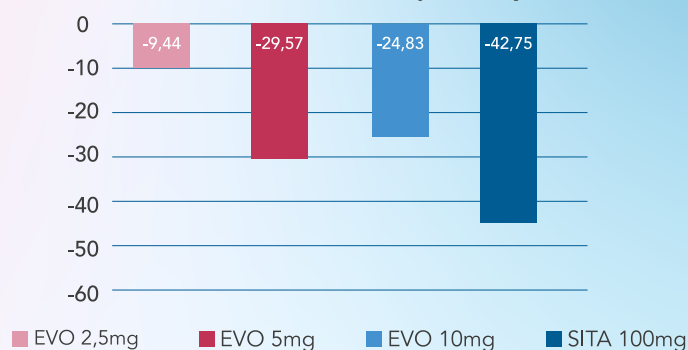
Las reducciones medias de los niveles de HbA1c y GPA al final de la semana 12 fueron ajustadas por niveles basales, confirmando el beneficio clínico significativo de todos los tratamientos del estudio, mostrando valores superiores al límite del IC del 90% $< - 0,5\%$. Estos resultados los graficamos para la población ITT en las siguientes graficas. Resultados similares fueron obtenido en la población PP.

Estudio EVOLUTION-Brasil

HbA1c: Cambios a la semana 12.
Media ajustada y 90%CI (ITT)



Nivel de Glicemia en Ayunas (FPG)
Cambios a la semana 12 . Media ajustada y 90%CI (ITT)



La proporción de pacientes que alcanzaron una HbA1c <7,0% al final del tratamiento del estudio, fue del 22,9% en el grupo EVO 2,5 mg, 30,6% para EVO 5 mg, 27,8% para EVO 10 mg y 41,0% en el grupo SITA 100 mg. Aquellos con HbA1c <6,5% fueron: 5,8%, 5,6%, 19,4% y 18,0% para EVO 2,5 mg, EVO 5 mg, EVO 10 mg y SITA 100 mg, respectivamente.

Seguridad:

Eventos adversos reportados en al menos 5 % de la población de seguridad.

Término preferido (MedDra)	EVO 2,5 mg (n=35)	EVO 5 mg (n=36)	EVO 10 mg (n=36)	SITA 100 mg (n=39)
Cefalea	0	5	1	1
GGT elevada	4	0	0	0
Hipertensión	3	2	0	3
Diarrea	3	1	1	2
Síntomas gripales	1	2	3	3
Infección urinaria	1	2	3	2
Inadecuado control de DM2	2	1	0	1
Mareo	0	1	2	1
Eosinofilia	0	2	0	1
Dolor abdominal	1	1	2	0
Dislipidemia	1	0	2	0
Lumbalgia	0	1	2	0
Infección vía aérea superior	1	2	0	0
Dispepsia	0	0	2	0
Náuseas	1	1	1	2
Hiperglicemia	1	0	0	2

Estudio EVOLUTION-Brasil

Los principales aportes del estudio EVOLUTION

- ✓ Se comprobó el beneficio clínico de 5 mg/d de evogliptina así como el de los otros tratamientos, mediante la reducción de niveles de HbA1c.
- ✓ Las reducciones observadas de los niveles de HbA1c fueron superiores al 1% en todos los grupos de estudio; cifras mayores a las informadas previamente para iDPP4 en monoterapia (que varían entre 0,5 a 0,8).
- ✓ Los niveles de GPA mostraron reducciones significativas en los sujetos tratados con EVO 5 mg.
- ✓ Las tasas de respuesta y reducción del peso corporal corresponden a las observadas con DPP4is en monoterapia.
- ✓ Este estudio no fue diseñado para permitir comparaciones estadísticas entre grupos. Se incluyó un grupo tratado con Sitagliptina 100 mg para responder la pregunta "¿Responde la población estudiada a un iDPP4 de eficacia probada?" Mediante la observación de los resultados de este grupo.
- ✓ Las reducciones ajustadas de los niveles de ambas variables confirmaron estos hallazgos descritos.
- ✓ El tratamiento una vez al día con EVO 5 mg fue seguro y bien tolerado. Los EA notificados con mayor frecuencia fueron similares a los observados con otras iDPP4.

Los resultados del estudio EVOLUTION Brasil validan la dosis de evogliptina 5mg, una vez al día, en población Latinoamericana, así como los resultados de los estudios realizados en Corea durante su desarrollo clínico.

Adaptación y distribución autorizada bajo licencia Creative Commons Attribution 4.0, disponible en: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.