

Vildagliptina (DCI)/Metformina (DCI)



No supone avance terapéutico: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.

NUEVA ASOCIACIÓN	
DENOMINACIÓN	
Vildagliptina (DCI)/Metformina (DCI)	
MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)	
Eucreas® (Novartis) Zomarist® (Esteve)	
GRUPO TERAPÉUTICO	
A10BD08 - Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales	
COSTE TRATAMIENTO DÍA/COMPARATIVO	
-Principio Activo	Coste diario en euros
Vildagliptina/Metformina	2,19 €
Vildagliptina+Metformina	2,36 €
Sitagliptina/Metformina	2,18 €
Gliclazida+Metformina	0,52 €
Glimepirida+Metformina	0,25 €
Rosiglitazona/Metformina	3,20 €
Pioglitazona/Metformina	2,14 €

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

RESUMEN

- La asociación a dosis fija de vildagliptina con metformina (VI/ME) ha sido autorizada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en pacientes que no consiguen un control glucémico adecuado tras recibir tratamiento con metformina (ME) a dosis máxima en monoterapia, o en los que reciben tratamiento con la combinación de VI+ME administrados por separado.
- Los estudios publicados con la nueva asociación se han realizado administrando VI y ME por separado (VI+ME). En dichos estudios se observa a corto plazo –en cuanto a la disminución de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c})– una eficacia superior a placebo+ME, y no inferior a la de la combinación de pioglitazona con ME (PI+ME).
- En los pacientes tratados con VI+ME, la incidencia de hipoglucemia fue mayor que los que recibieron ME o PI+ME; así mismo, se registró una mayor incidencia de edema periférico entre los tratados con VI+ME.
- Se desconocen las repercusiones de la inhibición continuada de la DPP-4 (mecanismo de acción de VI) sobre el sistema inmunitario. Adicionalmente, el perfil de seguridad cardiovascular de VI en pacientes con insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal moderada/grave no está adecuadamente establecido.
- A la vista de las evidencias disponibles, la comercialización de la asociación a dosis fijas VI/ME no parece aportar ventajas significativas frente a las alternativas disponibles con anterioridad, por lo que no supone un avance terapéutico.

Clasificación



No valorable. Información insuficiente: La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.



Modesta mejora terapéutica: La novedad aporta ventajas relacionadas con la comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.



No supone avance terapéutico: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.



Importante mejora terapéutica: La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.



Aporta en situaciones concretas: La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Las fichas de novedades terapéuticas, editadas por el CADIME, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía. La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

Centro Andaluz de Información de Medicamentos
CADIME. EASP.

Campus Universitario de Cartuja, Cuesta del Observatorio, 4
Ap. Correos 2070, 18080 Granada. Telf.: 958 027 400, Fax: 958 027 505

e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es
www.easp.es

QUÉ ES

La asociación a dosis fija de vildagliptina y metformina (VI/ME) ha sido autorizada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en pacientes que no alcanzan un control suficiente de la glucemia con la dosis máxima tolerada de metformina (ME) en monoterapia, o que ya reciben tratamiento con la combinación de VI+ME en comprimidos individuales (1).

CÓMO ACTÚA

VI inhibe la actividad del enzima dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4), aumentando los niveles de hormonas incretinas GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (péptido insulino-trópico dependiente de la glucosa y estimulando la secreción de insulina y regulando la de glucagón, todo ello de forma dependiente de las concentraciones de glucosa (1-3). Por su parte ME inhibe la gluconeogénesis y la glucogenólisis; reduciendo la producción hepática de glucosa; aumentando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y utilización de glucosa periféricas; y, retrasando la absorción de la glucosa intestinal (1).

EFICACIA

Los ensayos clínicos disponibles corresponden a la administración de VI y ME por separado (VI+ME), empleándose dosis que, en algunos casos, no se corresponden con las presentaciones de VI/ME (4-6). Los estudios se han realizado a corto plazo no empleándose en su evaluación criterios de morbilidad.

En un ensayo clínico de 12 semanas de duración, realizado con 107 pacientes inadecuadamente controlados con ME (1500-3000 mg/d), la adición de VI (50mg) redujo un 7,1-7,6% la HbA_{1c}, mientras que la adición de placebo aumentó este parámetro un 7,7-8,3% (4). En un ensayo realizado con 544 pacientes tratados con ME >1500 mg/d se añadieron VI 50 mg, VI 100 mg o placebo, observándose una disminución de la HbA_{1c} respecto al placebo, a las 24 semanas de tratamiento, del 0,7% con ME+VI 50 mg y del 1,1% con ME+VI 100 mg (5).

Respecto a comparaciones frente a otros antidiabéticos, se dispone de un ensayo de no inferioridad, de 24 semanas de duración, realizado con 576 pacientes inadecuadamente controlados con ME (>2000 mg/d), en el que la adición de VI (50mg/12h) produjo una reducción del 0,88% de la HbA_{1c} basal (8,4%), que se consideró como no inferior a la observada con pioglitazona (0,98%) (6).

SEGURIDAD

Los efectos adversos más frecuentes descritos con VI+ME en los ensayos clínicos fueron: temblor, cefalea, mareos y náuseas. Las manifestaciones de hipoglucemia fueron del 1% en los tratados con VI+ME, frente al 0,4% con placebo+ME; no obstante, no se observaron episodios graves entre los tratados con VI (1). En el estudio comparativo, VI+ME se asoció a una tasa de hipoglucemias del 0,3%, sin que se asociara ningún caso a PI+ME. La incidencia de edema periférico fue del 8,8% con VI+ME, frente al 6,1% con PI+ME (6).

En algunos estudios con VI en animales de experimentación se han observado casos de muerte súbita y alteraciones del ritmo cardiaco, por lo que se recomienda vigilar sus efectos sobre la conducción cardiaca (2,3,7). Adicionalmente, su perfil de seguridad cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal moderada/grave no está adecuadamente establecido. Asimismo, el tratamiento con VI se ha asociado con algunos casos de alteración hepática (hepatitis) y elevaciones de las transaminasas, por lo que se requiere vigilar la función hepática. (1).

La seguridad a largo plazo de la VI no está establecida. Junto a las incretinas, otras hormonas gastrointestinales, neuropéptidos, citocinas y quimiocinas son sustratos de la enzima DPP-4; además, juega un importante papel en el sistema inmunitario. Se desconoce si la inhibición de su actividad podría originar efectos adversos a largo plazo (2,3,8).

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

Cuando las medidas no farmacológicas –dieta y ejercicio– son insuficientes para

conseguir el control glucémico adecuado, la mayoría de las guías recomiendan el tratamiento con ME en monoterapia. Cuando ésta resulta insuficiente, proponen la adición de una sulfonilurea (SU+ME), reservándose PI como alternativa en casos de intolerancia o contraindicación a SU (9-11). En España, el Grupo de Estudio para la Diabetes en Atención Primaria (GEDAPS) en su algoritmo más reciente, considera los inhibidores de la DPP-4 (gliptinas) como una alternativa a las SU, glitazonas, glinidas, o inhibidores de glucosidasa (12); recomendación que también incluye la actualización de la guía sobre DM2 del *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* británico; en la que, adicionalmente, se considera a las gliptinas (sitagliptina y VI) como alternativas al tratamiento con glitazonas, cuando el incremento de peso constituya un problema grave (11).

LUGAR EN TERAPÉUTICA

No se dispone de ensayos clínicos de VI/ME frente a otras asociaciones antidiabéticas, especialmente SU+ME considerada habitualmente de elección. Teniendo en cuenta los resultados de los ensayos clínicos realizados con la combinación VI+ME, su eficacia parece similar a la de la asociación PI+ME. Debiendo considerarse que se desconoce la seguridad a largo plazo de VI, y que la inhibición de la DPP-4 podría tener repercusiones inmunitarias. La única ventaja identificable de la asociación a dosis fija VI/ME sería su coste ligeramente inferior (0,17€/d) al de la combinación de sus componentes por separado. Por tanto, a la vista de las evidencias disponibles, la comercialización de la asociación a dosis fijas VI/ME no aporta ventajas frente a las alternativas disponibles, por lo que no supone un avance terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha técnica de Eucreas. Laboratorio Novartis. Disponible en URL: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTécnicas.do?metodo=detalleForm>
- 2- Vildagliptina. Fich Noved Ter 2008; n°5.
- 3- Nuevos tratamientos para la diabetes mellitus tipo 2 ¿Qué aporta el efecto incretina? Bol Ter Andal 2009; 25(2): 5-8.
- 4- Ahrén B et al. Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-iv inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year. *Diabetes Care* 2005; 28(8): 1936-40.
- 5- Bosi E et al. Effects of vildagliptin on glucosa control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007; 30(4): 890-5.
- 6- Bolli G et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double blind study. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(1): 82-90.
- 7- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Eucreas. EMEA/H/807; 2009. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/eucreas/H-807-en6.pdf>
- 8- Richter B et al. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 9- Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía rápida. Disponible en URL: http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/e_06_06_Diabetes_tipo_2.pdf
- 10- Nathan DM et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy (update regarding the thiazolidinediones). *Diabetologia* 2009; 52(1): 17-30.
- 11- National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: newer agents. NICE short clinical guideline 87. May 2009. Disponible en URL: www.nice.org.uk
- 12- Algoritmo de tratamiento de la DM2. GEDAPS 2009. Disponible en: <http://www.redegedaps.org>