



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN NUEVA ASOCIACIÓN

VILDAGLIPTINA/METFORMINA

NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

Nombre Comercial y presentaciones:	EUCREAS® (Novartis) 50mg/850 mg, 60 comprimidos recubiertos (65,57 €) 50mg/1000 mg, 60 comprimidos recubiertos (65,57 €)
Condiciones de dispensación:	Con receta médica
Fecha de evaluación:	Marzo 2009
Fecha de comercialización:	Agosto 2008
Procedimiento de autorización:	Centralizado
Grupo terapéutico:	A10BD08 - Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales

INDICACIÓN APROBADA¹

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 en monoterapia, o que ya reciben tratamiento con la combinación de VI+ME en comprimidos individuales.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

VI actúa inhibiendo la acción de la enzima dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4), lo que aumenta los niveles de hormonas incretinas -GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (péptido insulínico dependiente de la glucosa)- estimulando la secreción de insulina y regulando la de glucagón, de forma dependiente de las concentraciones de glucosa. Por su parte, ME inhibe la gluconeogénesis y la glucogenólisis, reduce la producción hepática de glucosa, aumenta la sensibilidad a la insulina, mejora la captación y la utilización de glucosa periférica y retrasa la absorción de la glucosa intestinal.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Dependiendo de la dosis de ME que esté tomando el paciente, el tratamiento con VI/ME puede iniciarse con dos comprimidos diarios de 50/850 mg o de 50/1000 mg, uno por la mañana y otro por la noche. Los pacientes en tratamiento con VI y ME en comprimidos individuales pueden cambiarse al tratamiento con la asociación a dosis fijas manteniendo la misma dosis de cada componente. La administración de ME/VI con o justo después de las comidas puede reducir los síntomas gastrointestinales asociados a ME.

EFICACIA CLÍNICA

No se dispone de ningún ensayo clínico realizado con la asociación a dosis fija VI/ME. En su lugar, se han publicado algunos ensayos clínicos²⁻⁴ en los que se administraron VI y ME por separado (VI+ME), aunque las dosis administradas no siempre correspondían con las de las presentaciones comercializadas de VI/ME. Asimismo, se dispone de un estudio sobre la bioequivalencia de la asociación a dosis fija y la de sus componentes por separado⁵.

El artículo de bioequivalencia combina los datos farmacocinéticos de tres ensayos clínicos abiertos, que compararon la administración de la asociación a dosis fijas de VI 50 mg con ME (500 mg, 850 mg o 1000 mg), respecto a la de sus componentes por separado a las dosis correspondientes, estableciéndose su bioequivalencia⁵.

En un ensayo clínico realizado a doble ciego durante 12 semanas con 107 pacientes no controlados tras recibir tratamiento con ME (1.500-3.000 mg/d), se compararon los efectos de la adición de VI (50 mg) frente a la de placebo. El

estudio tuvo una fase de extensión de 40 semanas, de manera que 57 pacientes completaron un total de 52 semanas de tratamiento. En el grupo VI+ME se observó una reducción de la HbA1c de $7,6\pm 0,1\%$ a $7,1\pm 0,1\%$ ($P=0,004$) mientras que en el grupo placebo aumentó de $7,7\pm 0,1\%$ a $8,3\pm 0,1\%$ ($P=0,012$), siendo la diferencia significativa ($P<0,001$). Los autores concluyen que la combinación VI+ME mejora la función de las células β , aunque no se observaron cambios significativos en el índice HOMA-IR².

En un ensayo clínico a doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, con una duración de 24 semanas, se estudiaron un total de 544 pacientes con un control inadecuado de la DM2 según la HbA1c, que recibieron ME >1.500 mg/d, junto a VI 50 mg, VI 100 mg o placebo. A las 24 semanas se observaron diferencias en la disminución de la HbA1c de $-0,7\pm 0,1\%$ ($p<0,001$) con ME+VI 50 mg y de $-1,1\pm 0,1\%$ ($p<0,001$) con ME+VI 100 mg, respecto al grupo tratado con ME+placebo. Las reducciones en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) fueron de $-0,8\pm 0,3$ mmol/l para ME+VI 50 mg, de $-1,7\pm 0,3$ mmol/l para ME+VI 100 mg, mientras que su valor aumentó $0,7\pm 0,2$ mmol/l en el grupo ME+placebo. No se observaron cambios significativos ni en el peso ni en el perfil lipídico, salvo para los triglicéridos que aumentaron menos en los tratados con VI+ME que con el placebo³.

En cuanto a los estudios comparativos frente a otros antidiabéticos, se dispone de un ensayo de no-inferioridad, multicéntrico, a doble ciego, de 24 semanas de duración, realizado en 576 pacientes no controlados adecuadamente con ME (dosis media >2000 mg/d), en el que se comparó el efecto que supone la adición de VI (50 mg/12 h) frente a la de PI (30 mg/d). Se observó una reducción a partir del valor basal HbA1c ($8,4\pm 0,1\%$) de $-0,88\pm 0,5\%$ en los tratados con VI+ME y de $-0,98\pm 0,06\%$ en el grupo con PI+ME, situándose la diferencia entre ambos ($0,10\pm 0,08\%$; IC 95%: $-0,05$ a $0,26$) dentro del rango de no-inferioridad establecido en el protocolo del estudio. Con respecto a las variables secundarias, no se demostró la no-inferioridad en la reducción de la GPA ($-25,2$ y $-37,8$ mg/dl respectivamente; diferencia: $12,6$ mg/dl; IC 95%: $5,4$ a $19,8$). Los efectos sobre el perfil lipídico no fueron concluyentes. En el grupo tratado con VI+ME se observó un efecto neutro sobre el peso, mientras que éste aumentó ligeramente entre los tratados con PI+ME⁴.

En resumen, en los estudios controlados frente a placebo, la VI añadida a la terapia de base con ME ha mostrado una reducción modesta (aproximadamente del $0,5-1\%$) de la HbA1c respecto al placebo. En el único estudio disponible frente a un comparador activo, la combinación VI+ME mostró una eficacia no inferior a PI+ME, mientras que no hay ensayos comparativos de VI+ME frente a metformina+sulfonilurea (ME+SU).

SEGURIDAD

En los ensayos clínicos disponibles realizados con VI+ME, las reacciones adversas más frecuentes ($>1/100$, $<1/10$) fueron: temblor, cefalea, mareos y náuseas; la astenia fue poco frecuente ($>1/1000$, $<1/100$). La incidencia de hipoglucemia fue frecuente (1%) en los tratados con VI+ME y poco frecuente ($0,4\%$) en los tratados con placebo+ME. No se notificaron episodios graves en los grupos de tratamiento con VI¹. En el ensayo clínico comparativo, la tasa de hipoglucemias en el grupo tratado con VI+ME fue del $0,3\%$ frente a ningún caso en el de PI+ME. La incidencia de edema periférico asociado a VI+ME fue del $8,8\%$ frente al $6,1\%$ de PI+ME⁴.

Los datos de estudios preclínicos en animales de experimentación pusieron de manifiesto casos de muerte súbita y alteraciones del ritmo cardiaco, asociados a VI, lo que fundamenta un seguimiento de sus efectos sobre la conducción cardiaca⁶. Adicionalmente, el perfil de seguridad cardiovascular de VI en pacientes con insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal moderada/grave no está adecuadamente establecido.

La administración de VI se ha asociado con algunos casos de disfunción hepática (incluyendo hepatitis) y elevaciones de hasta 3 veces el límite superior de las transaminasas (ALT y AST), por lo que requiere vigilancia de la función hepática. Asimismo, se ha asociado a algunos casos de angioedema, especialmente cuando se administró con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)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 plazo⁷.

Precauciones especiales de empleo¹

- No se dispone de experiencia clínica con VI y ME en combinación triple con otros fármacos antidiabéticos.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La mayoría de las recomendaciones para el tratamiento de la DM2 no consideran el papel de los inhibidores de la DPP-4. En caso de fallo de las medidas no farmacológicas, y cuando el tratamiento con ME en monoterapia sea

insuficiente, para conseguir un control adecuado, se recomienda utilizar como alternativa el tratamiento con sulfonilurea+ME (SU+ME), reservando pioglitazona+ME (PI+ME) para los casos de contraindicación o intolerancia a SU⁸⁻¹². Se proponen los inhibidores de la DPP-4 entre los antidiabéticos orales que podrían añadirse al tratamiento con ME, insulina, su combinación, o la combinación de dos antidiabéticos orales, cuando estos tratamientos resulten insuficientes¹³; si bien, la EMEA no ha autorizado la combinación con insulina. En España, el Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (REDGEDAPS) en su reciente algoritmo de tratamiento de la DM2 recomienda la adición de un inhibidor de la DPP-4 (gliptina) al tratamiento con ME como una alternativa a las SU a igual nivel que una glitazona, glinida o un inhibidor de α -glucosidasas¹⁴.

No se dispone de ensayos clínicos de VI/ME frente a otras asociaciones antidiabéticas, especialmente SU+ME considerada habitualmente de elección. Considerando su bioequivalencia y extrapolando los resultados de los ensayos clínicos realizados con la combinación VI+ME, administrados por separado, su eficacia parece similar a 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 (0,16 €/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.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: VI+ME administrados por separado, SU+ME como combinación más recomendada y glitazona+ME en caso de intolerancia a SU.

Eficacia: superior a placebo, no inferior a PI+ME. No hay ensayos frente a SU+ME.

Las evidencias disponibles sobre la asociación VI/ME se concretan en un estudio de bioequivalencia que combina datos de tres ensayos clínicos realizados en personas sanas, no disponiéndose de comparaciones frente a otras asociaciones o combinaciones de otros antidiabéticos orales. No se dispone de estudios frente a la terapia combinada de SU+ME que, por su eficacia y seguridad, es la más recomendada. Los estudios realizados con VI+ME, administrados por separado, han mostrado una reducción modesta (aproximadamente del 0,5-1%) de la HbA1c respecto al placebo y una eficacia no inferior a PI+ME.

Seguridad: no concluyente frente a PI+ME.

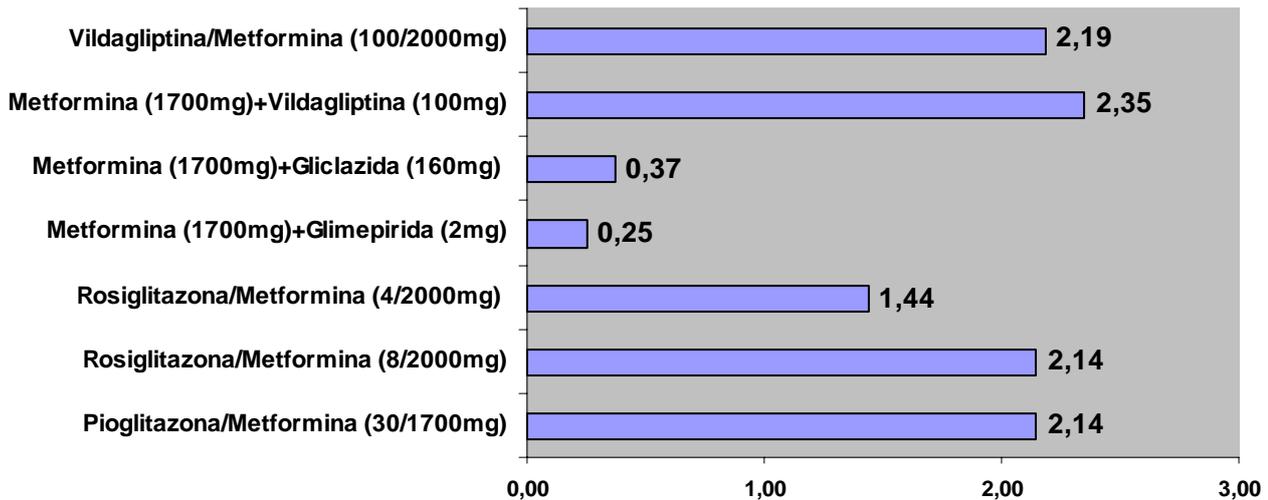
En la comparación directa la incidencia de hipoglucemia con VI+ME fue del 0,3% frente a ningún caso en el de PI+ME. La incidencia de edema periférico con VI+ME fue del 8,8% frente al 6,1% de PI+ME.

Se desconoce la repercusión a largo plazo de la inhibición de la enzima DPP-4 sobre el sistema inmunitario. Se recomienda el estudio de la seguridad hepática, renal y de aparición de lesiones cutáneas e infecciones graves. Adicionalmente, el perfil de seguridad cardiovascular de VI en pacientes con insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal moderada/grave no está adecuadamente establecido.

Pauta: la nueva asociación VI/ME presenta la ventaja potencial de administrar menos formas orales en cada toma.

Los estudios realizados corresponden a VI+ME, administrados de forma separada, y no siempre se administraron las dosis correspondientes a las de la asociación a dosis fijas, por lo que se desconoce el porcentaje de pacientes en los que la asociación VI/ME resulte adecuada.

Coste: la asociación VI/ME presenta un coste considerablemente superior (de 6 a 9 veces) al de la combinación de SU+ME que es el tratamiento más recomendado, mientras que su coste es similar al de PI+ME y resulta ligeramente (0,16 €/d) más económica que la administración de sus componentes por separado.



CONCLUSIONES

- 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 alcanzan un control glucémico adecuado en monoterapia con metformina a dosis máxima, o que ya están en tratamiento con la combinación de VI+ME administrados por separado.
- No se dispone de ningún ensayo clínico realizado con la asociación VI/ME, a excepción de un estudio para establecer su bioequivalencia (realizado en individuos sanos) respecto a la administración de sus componentes por separado.
- Los estudios disponibles corresponden a la administración de VI y ME por separado (VI+ME) que ha mostrado una eficacia modestamente superior a placebo+ME y no inferior a la de la combinación de pioglitazona con ME (PI+ME), en cuanto a la disminución de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}).
- Se desconoce si la inhibición de la DPP-4 puede repercutir a largo plazo sobre el sistema inmunitario. Se recomienda estudiar su seguridad hepática, renal y la posibilidad de aparición de lesiones cutáneas e infecciones graves. 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 aporta ventajas frente a las alternativas disponibles con anterioridad, por lo que no supone un avance terapéutico.

CALIFICACIÓN: NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO.

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ??

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

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.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Eucreas®. Laboratorio Novartis.
2. Ahrén B, Pacini G, Foley JE, Schweizer A. 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.
3. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. 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.
4. Bolli G, Dotta F, Rochotte E, Cohen SE. 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.
5. He YL, Paladini S, Sabia H, Campestrini J, Zhang Y, Leon S, et al. Bioequivalence of vildagliptin/metformin fixed-dose combination tablets and a free combination of vildagliptin and metformin in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008; 46(5): 259-67.
6. 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> [consultado marzo 2009].
7. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006739. DOI: 10.1002/14651858.CD006739.pub2.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes. National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008. Disponible en URL: www.nice.org.uk [consultado marzo 2009].
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes. National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). Draft for consultation, October 2008. Disponible en URL: www.nice.org.uk [consultado marzo 2009].
10. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*. 2008; 31(12): 1-11.
11. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy (update regarding the thiazolidinediones). *Diabetologia*, 2008; 51: 8-11.
12. 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 [consultado marzo 2009].
13. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian J Diab*. 2008; 32(Suppl 1): S53-66.
14. Algoritmo de tratamiento de la DM2. GEDAPS 2009. Disponible en: <http://www.redegedaps.org> [consultado marzo 2009].

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
<p>Bolli G, et al. Diabetes Obes Metab 2008; 10(1): 82-90.</p> <p>Ref. 4.</p> <p>Financiado por Novartis.</p>	<p>ECA doble ciego, multicéntrico, grupos paralelos, con comparador activo. Estudio de no inferioridad.</p> <p>Objetivo: comparar eficacia y tolerabilidad de VI con PI en pacientes con DM2 inadecuadamente controlados con ME en monoterapia.</p>	<p>Criterios de inclusión: pacientes con DM2 tratados con ME\geq1500 mg/d no controlados (HbA_{1c} 7,5-11,0%)</p> <p>n= 576</p> <p>Pacientes: 18-77 años; IMC: 22-45 Kg/m² ; GPA<15 mmol/l</p> <p>Criterios de exclusión DM1 o formas secundarias de diabetes; complicaciones metabólicas agudas; IM, angina inestable o bypass en 6 meses previos; ICC; hepatopatías como: cirrosis, hepatitis crónica activa; alteración pruebas de laboratorio.</p>	<p>Grupos: VI (100 mg/d)+ME (2032\pm454 mg/d) (n= 295)</p> <p>Frente a:</p> <p>PI (30 mg/d)+ME (2008\pm450 mg/d) (n=281)</p> <p>Duración: 24 semanas</p>	<p>Variable principal: Diferencia en reducción HbA_{1c} al final del estudio</p> <p>Margen de no inferioridad predefinido: HbA_{1c} 0,4%</p> <p>Variables secundarias: GPA; lípidos en ayunas; peso corporal.</p> <p>Se midieron los cambios medios ajustados respecto al inicio por análisis de covarianza.</p> <p>Efectos adversos (EA)</p>	<p>Reducción HbA_{1c}: VI no inferior a PI (diferencia reducción HbA_{1c} 0,10\pm0,08%; IC 95% -0,05 a 0,26)</p> <p>Reducción de GPA: VI respecto a PI (diferencia 0,7\pm0,2 mmol/l; 95% CI) no concluyente.</p> <p>Lípidos: En el grupo VI descienden CT, C-LDL y C-no- HDL; mientras que con PI aumentan estos niveles. TG disminuyen más con PI y C- HDL aumenta más con PI.</p> <p>Peso (diferencia respecto al basal): VI+ME: 0,3\pm0,2 PI+ME: 1,9\pm0,2 Diferencia entre grupos:-1,6 \pm 0,3 kg (p<0,001)"</p> <p>Hipoglucemia 0% grupo PI+ME; 0,3% grupo VI+ME.</p> <p>EA graves 2,0% grupo VI+ME; 4,6% grupo PI+ME. Edema periférico 8,8% grupo VI+ME; 6,1 % grupo PI+ME.</p>	<p>Eficacia ligera en términos de reducción HbA_{1c}.</p> <p>No es posible identificar el número de pacientes tratados con las dosis que corresponden a la asociación VI/ME a dosis fija.</p>	<p>Total: 3 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0</p>

(*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3

ECA: ensayo clínico aleatorizado; C-HDL: colesterol HDL; C-no HDL: colesterol no HDL; CT: colesterol total; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DM1: diabetes mellitus tipo 1; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; EA: efectos adversos; GPA: glucosa plasmática en ayunas; HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada; IM: infarto de miocardio; IMC: índice de masa corporal; ME: metformina; PI: pioglitazona; TG: triglicéridos; VI: vildagliptina.