



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	VILDAGLIPTINA
Nombre Comercial y presentaciones	▲ GALVUS® 50 mg (Novartis) 28 comprimidos (34,97 €) 56 comprimidos (55,95 €)
Grupo terapéutico	A10BH: Inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)
Condiciones de dispensación	Con receta médica
Procedimiento de autorización	Centralizado
Fecha de autorización	Octubre 2007
Fecha de comercialización	Septiembre 2008
Fecha de evaluación	Mayo 2008

INDICACIONES TERAPÉUTICAS ¹

Vildagliptina está indicada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), como doble terapia por vía oral en combinación con:

- metformina, en pacientes con un control insuficiente de la glucemia a pesar de recibir la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia;
- una sulfonilurea, en pacientes con un control insuficiente de la glucemia a pesar de recibir la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea y para los que la metformina no es adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia;
- una tiazolidindiona, en pacientes con un control insuficiente de la glucemia y para los que es adecuado el uso de una tiazolidindiona.

MECANISMO DE ACCIÓN ¹

Vildagliptina es un inhibidor de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4). Esta inhibición origina un aumento de los niveles de hormonas incretinas, entre ellas GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (péptido insulínico dependiente de la glucosa), lo que estimula la secreción de insulina y reduce la de glucagón, de forma glucosa dependiente.

Se ha sugerido que el tratamiento con vildagliptina mejora de forma significativa los marcadores de la función de las células β , incluyendo el HOMA- β (*homeostasis model assessment of β -cell function*), pero el efecto de vildagliptina en la preservación y función de la célula beta así como su efecto en la progresión de la enfermedad no es concluyente².

El efecto de retraso sobre el vaciado gástrico, conocido cuando aumentan los niveles de GLP-1, no se observa con el tratamiento con vildagliptina.

FARMACOCINÉTICA ^{1,3}

La biodisponibilidad absoluta es del 85%.

El metabolismo es la principal vía de eliminación de vildagliptina (69% de la dosis). La hidrólisis transforma vildagliptina en su principal metabolito inactivo, LAY151. Se metaboliza mínimamente por las enzimas del CYP 450. Aproximadamente el 85% de la dosis se excreta en orina (23% de forma inalterada) y el 15% en heces. La semivida de eliminación es aproximadamente 3 horas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN ¹

Cuando se utiliza en combinación con metformina o una tiazolidindiona, la dosis diaria recomendada de vildagliptina es de 100 mg, dividida en 50 mg por la mañana y 50 mg por la noche.

Cuando se utiliza en combinación con una sulfonilurea, la dosis recomendada de vildagliptina es de 50 mg una vez al día administrada por la mañana.

No se recomiendan dosis superiores a 100 mg..

EFICACIA CLÍNICA

El informe de autorización del medicamento³ incluye 4 estudios en monoterapia⁴⁻⁷. Aunque el uso de vildagliptina en monoterapia no está autorizado, la EMEA⁸ considera que estos estudios son necesarios ya que los de terapia combinada por sí solos no permiten establecer el efecto antidiabético individual de un nuevo fármaco.

Se han realizado 3 estudios en terapia oral combinada, con metformina⁹, con pioglitazona¹⁰, y con glimepirida¹¹ frente a placebo. Solo hay un ensayo¹² con comparador activo, que compara la terapia combinada de metformina+vildagliptina frente a metformina+pioglitazona. Existen otros estudios que analizan resultados en usos no autorizados: asociación con insulina¹³, combinación inicial con pioglitazona frente a pioglitazona y vildagliptina en monoterapia¹⁴, y monoterapia frente a acarbosa¹⁵.

Todos los estudios son aleatorizados, multicéntricos, y doble ciego, con una duración 24 semanas salvo uno de 52 semanas⁶. Los estudios en monoterapia incluyen pacientes con DM₂ no tratados previamente con antidiabéticos orales en los 3 meses previos al reclutamiento y durante más de 3 meses consecutivos en el pasado y los estudios de terapia combinada incluyen pacientes no adecuadamente controlados con dosis estables de antidiabéticos en el mes previo, salvo en el estudio de combinación inicial con pioglitazona¹⁶. En todos los estudios la variable principal de eficacia fue la reducción de los niveles plasmáticos de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) con respecto a los valores iniciales. Como variables secundarias se analizaron los cambios respecto al valor inicial en la glucemia plasmática en ayunas (GPA), los lípidos plasmáticos en ayunas y el peso corporal. Solo se han valorado variables intermedias por lo que no se conocen los efectos del tratamiento a largo plazo sobre las complicaciones de la DM₂.

• En monoterapia

Dos ensayos clínicos **controlados con placebo**^{4,5} evaluaron la eficacia de vildagliptina a dosis de 50 mg/día y 100 mg/día en una o dos dosis (986 pacientes). La reducción de los niveles plasmáticos de HbA_{1c} respecto al nivel inicial osciló entre -0,5% y -0,9% con las distintas dosis de vildagliptina frente al -0,3% y 0,0% con placebo.

Dos ensayos clínicos con **control activo**^{6,7} evaluaron la eficacia, en términos de no-inferioridad, de vildagliptina 50 mg/12h frente a **metformina** (780 pacientes, 52 semanas) y frente a **rosiglitazona** (786 pacientes, 24 semanas). En ambos estudios se establece como criterio de no inferioridad que el límite superior del IC95% de la diferencia entre grupos en el descenso de HbA_{1c} sea ≤0,4%. Vildagliptina fue inferior a metformina (0,48 (0,10) IC95% 0,28 a 0,65%) y no-inferior a rosiglitazona (0,2%; IC95% -0,01 a 0,39%). Sin embargo, esta última afirmación es cuestionable, ya que el límite superior del intervalo está muy próximo al margen de no-inferioridad predefinido (0,4%), y los resultados de un análisis por protocolo (menos favorable y necesario en ensayos de no inferioridad) no confirman este resultado³.

• Terapia combinada

-Vildagliptina + metformina frente a placebo + metformina⁹: En 544 pacientes con DM₂ no controlados con dosis de ≥1.500 mg de metformina, se comparó vildagliptina 50 mg+metformina y vildagliptina 100 mg+metformina frente a placebo+metformina. La dosis media de metformina en los tres grupos fue de 2.100 mg/día. Se observó una diferencia en la disminución de la HbA_{1c} respecto a placebo de -0,7±0,1% (p<0,001) con vildagliptina 50 mg y -1,1±0,1% (p<0,001) con vildagliptina 100 mg. La diferencia en la reducción de glucosa plasmática en ayunas (GPA) entre los grupos fue de -27 y -43,2 mg/dl, favorable a la combinación de los dos fármacos. No se observaron cambios significativos en el peso ni en el perfil lipídico, excepto en triglicéridos.

-Vildagliptina + pioglitazona frente a placebo + pioglitazona¹⁰: 463 pacientes no controlados adecuadamente con 30 mg/día de pioglitazona o 4 mg/día de rosiglitazona, fueron aleatorizados a recibir vildagliptina 50 mg+pioglitazona o vildagliptina 100 mg+pioglitazona o placebo+pioglitazona (dosis de pioglitazona en los tres grupos de 45 mg). El tratamiento combinado de vildagliptina+pioglitazona consiguió una diferencia respecto a pioglitazona+placebo en la disminución de HbA_{1c} de -0,5 y -0,7 % (p<0,001) con 50 mg y 100 mg, respectivamente. No se observaron diferencias significativas en la disminución de GPA ni en los parámetros lipídicos respecto al grupo placebo, pero si que hubo un incremento de peso con la dosis de 100 mg.

-Vildagliptina + glimepirida frente a placebo + glimepirida¹¹: En 515 pacientes con DM₂ mal controlados con sulfonilureas se comparó la eficacia de vildagliptina 50 mg+glimepirida y vildagliptina 100 mg+glimepirida frente a placebo+glimepirida (dosis glimepirida de 4 mg). El descenso de la HbA_{1c} respecto al grupo placebo fue de -0,64±0,13% y -0,70±0,13% (p<0,001) respectivamente. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el descenso de GPA ni en los parámetros lipídicos pero sí un modesto incremento en el peso corporal con la dosis de 100 mg. El porcentaje de abandonos (3,0%) y el de hipoglucemia (3,6%) fue mayor en el grupo de vildagliptina 100 mg que en el grupo de 50 mg, aunque la eficacia no fue mayor, por ello, la dosis de vildagliptina en asociación con sulfonilureas está limitada a 50 mg/día.³

- Vildagliptina + metformina frente a pioglitazona + metformina¹²: Un estudio de no-inferioridad, realizado en 576 pacientes con control glucémico inadecuado con metformina, comparó la eficacia de vildagliptina 100 mg+metformina frente a pioglitazona 30 mg+metformina (dosis metformina ≥1500 mg), predefiniéndose como margen de no-inferioridad una diferencia entre los grupos ≤ 0,4% para el descenso de HbA_{1c} y de 10,8 mg/dl para la reducción de GPA (límite superior del IC95% de la diferencia entre grupos). Los cambios en HbA_{1c} fueron de -0,88%±0,5% y -0,98%±0,06% en los grupos de vildagliptina y pioglitazona respectivamente, siendo la diferencia entre ellos de 0,1% (IC 95% -0,05 a 0,26), demostrando la no-inferioridad. Sin embargo, no se demostró la no-inferioridad en las reducciones de los niveles de 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 son concluyentes. En el grupo de vildagliptina se observó un efecto neutro en el peso.

-Vildagliptina + pioglitazona frente a pioglitazona o vildagliptina en monoterapia¹⁴: Se realizó un estudio (607 pacientes) para comparar una terapia inicial de combinación de vildagliptina+pioglitazona a dosis altas (100 mg + 30 mg) o dosis bajas (50 mg + 15 mg) frente a cada uno de estos fármacos en monoterapia. La terapia combinada redujo significativamente más que pioglitazona los niveles de HbA_{1c} con dosis altas (-1,9 ± 0,1%, p<0,001) y con dosis bajas (-1,7 ± 0,1%, p=0,039), así como los niveles de GPA. Se observan cambios significativos en algunos parámetros lipídicos y no se produce mayor aumento de peso con la combinación respecto a monoterapia con pioglitazona. El uso de una terapia inicial de combinación no está recomendado en las guías terapéuticas actuales, por lo que este estudio debería considerarse solo como información adicional.

En resumen, los estudios controlados con placebo que han estudiado el tratamiento con vildagliptina añadida a terapia de base con metformina, pioglitazona o glimepirida (estudios pivotaes para la autorización) han demostrado una reducción de -0,5 a -1% aproximadamente en el valor de HbA_{1c} respecto a placebo.

Sólo hay un estudio con comparador activo en el que se demuestra una eficacia similar de la combinación metformina+vildagliptina y metformina+pioglitazona. **No hay estudios de comparación con la terapia combinada de metformina+sulfonilurea, que por su eficacia y seguridad es la más recomendada.** Vildagliptina tiene un efecto neutro sobre el peso en combinación con metformina y sulfonilurea, pero combinada con pioglitazona produce un aumento de peso de forma dosis-dependiente.

SEGURIDAD

Efectos adversos

En ensayos en monoterapia⁴⁻⁷, las tasas de abandono por efectos adversos en los grupos de vildagliptina oscilaron entre 0 y 4,2% en comparación con 3,3 a 7,1% en los grupos control. En terapia oral combinada las tasas de abandono fueron de 2,4 a 4,8% en los grupos de vildagliptina y de 1,7 a 2,5% con placebo⁹⁻¹¹. En la comparación directa¹² las tasas de abandonos fueron similares (3,1 vs 3,2%).

Los efectos adversos de vildagliptina en monoterapia más frecuentes fueron: mareos, dolor de cabeza, edema periférico, estreñimiento, nasofaringitis, infecciones tracto respiratorio superior y artralgia; las reacciones graves más frecuentes se correspondieron con infecciones: gripe, bronquitis y nasofaringitis (1,4% vs 0,3% con placebo) y alteraciones del sistema nervioso (0,9% vs 0,6% con placebo)³.

Las reacciones adversas más frecuentes en terapia combinada fueron: temblor, cefalea, mareos y astenia. Además, cuando se combinó con metformina aparecieron náuseas, con sulfonilureas se declaró la aparición de estreñimiento y nasofaringitis, y en la combinación con pioglitazona se notificó como frecuente el aumento de peso, así como la aparición de edema periférico³.

La hipoglucemia no parece un problema grave cuando se usa vildagliptina en monoterapia¹ (0,4% de los pacientes tratados con 100 mg/día de vildagliptina en comparación con 0,2% de los tratados con comparador activo o placebo) o en doble terapia en combinación con metformina frente a placebo (0,55% vs 0,54%)⁹ o con pioglitazona frente a placebo (0,3% vs 1,9%)¹⁰. No se notificaron episodios hipoglucémicos graves en los brazos de tratamiento con vildagliptina¹.

No obstante, en terapia combinada con glimepirida¹¹ se encontró un aumento de la incidencia de hipoglucemia, sobre todo con la dosis de 100 mg/día (0,6% en placebo+GLIM vs 3,6% en VIL 100+GLIM) por ello, la dosis de

vildagliptina en asociación con sulfonilureas está limitada a 50 mg/día³. En la comparación directa¹² la tasa de hipoglucemia fue mayor en el grupo de vildagliptina (0,3% en VIL+MET vs 0% en PIO+MET).

Se observó una mayor incidencia de edema periférico con vildagliptina+metformina que con pioglitazona+metformina (8,8% vs 6,1%)¹² y también en la asociación vildagliptina+pioglitazona frente a placebo + pioglitazona (7% vs 2,5%)^{3,10}. Sin embargo, en el ensayo en que se comparaba la terapia combinada vildagliptina + pioglitazona a dosis altas o bajas, frente a pioglitazona y vildagliptina en monoterapia, la incidencia de edema no se incrementó con la asociación respecto a monoterapia con pioglitazona (pioglitazona 9,3%, vildagliptina 5,2% y vildagliptina + pioglitazona 6,1%)¹⁴.

Los datos de estudios preclínicos hacen necesario realizar un seguimiento detallado de la seguridad de vildagliptina respecto a sus efectos en la conducción cardíaca³. Por otro lado, el perfil de seguridad cardiovascular de vildagliptina en pacientes con insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal moderada/grave no está adecuadamente establecido.

Se han notificado casos de disfunción hepática (incluyendo hepatitis), que obligan a la monitorización de enzimas hepáticas, y también casos de angioedema, especialmente cuando se administró en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)¹.

La seguridad a largo plazo de la vildagliptina es desconocida. Además de las incretinas, otras hormonas gastrointestinales, neuropéptidos, citocinas y quimiocinas son sustratos de la DPP-4. Este enzima tiene un papel importante en el sistema inmunitario. Se desconoce si la inhibición de esta actividad podría tener efectos adversos a largo plazo². Por todo ello la EMEA en su plan de estudio de la seguridad postcomercialización³ recomienda el estudio de la seguridad hepática, renal y sobre la posibilidad de producir lesiones cutáneas e infecciones graves.

Contraindicaciones¹

- Hipersensibilidad a vildagliptina o a alguno de los excipientes.

Precauciones especiales de empleo¹

- No debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.
- **Monitorización de enzimas hepáticas:** Deben realizarse controles de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con vildagliptina para determinar los valores basales del paciente. Durante el tratamiento con vildagliptina debe monitorizarse la función hepática a intervalos de tres meses el primer año y después de forma periódica. En caso de que persistan aumentos ≥ 3 veces el límite superior de la normalidad de la aspartato aminotransferasa (AST) o de la alanina aminotransferasa (ALT), se recomienda interrumpir el tratamiento con vildagliptina. También debe interrumpirse el tratamiento en los pacientes que presenten ictericia u otros signos que sugieran disfunción hepática.
- **Insuficiencia cardíaca:** La experiencia con vildagliptina es limitada en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase funcional I-II de la New York Heart Association (NYHA) y, por ello, vildagliptina ha de utilizarse con precaución en estos pacientes. No se recomienda el uso de vildagliptina en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase funcional NYHA III-IV debido a la falta de experiencia.
- **Trastornos de la piel:** En estudios toxicológicos en monos, se han observado lesiones de la piel, incluyendo ampollas y úlceras. Aunque en los ensayos clínicos no se ha observado un aumento de la incidencia de lesiones de la piel, se dispone de experiencia limitada en pacientes con complicaciones diabéticas de la piel. Por ello, como cuidados de rutina del paciente diabético, se recomienda la monitorización de los trastornos de la piel, tales como ampollas o úlceras.

Utilización en situaciones especiales^{1,3}

- **Insuficiencia renal:** En insuficiencia renal leve, no se requiere ajuste de dosis. En insuficiencia renal moderada o grave o pacientes sometidos a diálisis, la experiencia es limitada, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes.
- **Insuficiencia hepática:** No debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo pacientes con valores pre-tratamiento de ALT o AST > 3 veces el límite superior de la normalidad
- **Ancianos:** No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia en pacientes de 75 años de edad y mayores es limitada y esta población debe tratarse con precaución.
- **Embarazo y lactancia:** Vildagliptina no debe utilizarse durante el embarazo ni durante la lactancia.

Interacciones¹

Vildagliptina presenta un bajo potencial de interacción con otros medicamentos. Dado que vildagliptina no es un sustrato enzimático del citocromo P (CYP) 450 y no inhibe o induce las enzimas del CYP 450, no es probable que interactúe con principios activos que sean sustratos, inhibidores o inductores de estas enzimas.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Las últimas recomendaciones del tratamiento de la DM₂¹⁶⁻¹⁹ indican que en caso de fallo de las medidas no farmacológicas y cuando la monoterapia sea insuficiente, sería de elección la doble terapia con metformina+sulfonilureas, reservando la combinación de metformina+glitazonas para cuando las sulfonilureas están contraindicadas o no se toleran. Estas recomendaciones no incluyen todavía el papel de los inhibidores de la DDP-4 en el tratamiento de la diabetes.

Vildagliptina pertenece a una nueva clase de antidiabéticos orales, los inhibidores de la dipeptidilpetidasa-4. En Europa no se ha autorizado su uso en monoterapia ni en combinación con insulina, con lo cual podría pensarse que va competir con las sulfonilureas o las glitazonas por un lugar en la terapia doble de esta enfermedad. En septiembre de 2007 la asociación vildagliptina+metformina recibió un dictamen positivo para su autorización por la Agencia Europea del Medicamento.

No hay estudios comparativos de metformina+vildagliptina frente a metformina+sulfonilurea, que por su eficacia y seguridad sería la primera opción a instaurar si falla la monoterapia. No obstante, la terapia combinada vildagliptina + metformina ha demostrado ser no inferior a pioglitazona + metformina en la reducción del nivel de HbA_{1c}.

A pesar de que no hay estudios comparativos con el primero de los inhibidores de la DDP-4 comercializado, sitagliptina, se han publicado dos metanálisis^{2,20} que indican que la eficacia de vildagliptina es similar a la de sitagliptina, y, en monoterapia, serían ligeramente menos eficaces que otros hipoglucemiantes²¹.

El tratamiento con vildagliptina requiere de monitorización periódica de enzimas hepáticas por sus posibles efectos hepatotóxicos. La seguridad cardiovascular también plantea dudas por su posible efecto sobre la conducción cardiaca observado en estudios preclínicos. Además, no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia cardiaca III/IV. En ese sentido, la incidencia de edema periférico fue superior con la combinación vildagliptina + pioglitazona respecto a pioglitazona en monoterapia. Estos datos, junto con la información de seguridad cardiovascular disponible para la rosiglitazona²² deberían llevar a extremar la precaución de su uso combinado con glitazonas.

Por otro lado, la vildagliptina tiene un efecto neutro sobre el peso cuando se asocia a sulfonilureas o metformina, pero lo aumenta de forma dosis dependiente en combinación con pioglitazona. En cuanto a la incidencia de hipoglucemia en los ensayos clínicos aumenta únicamente en combinación con sulfonilureas. En este caso, la dosis de vildagliptina se deberá limitar a 50 mg/día. Asimismo, se han descrito casos de angioedema (principalmente en pacientes en tratamiento con IECA).

Por último, existe un número importante de sustratos sobre los que actúa la enzima DPP-4, que hacen necesario conocer más datos sobre su perfil de seguridad a largo plazo, especialmente en cuanto a sus posibles efectos adversos en el sistema inmunitario.

Ningún ensayo ha sido lo suficientemente largo para estudiar variables de relevancia clínica en diabetes. Es necesario conocer el impacto sobre los factores de riesgo cardiovascular, la incidencia de las complicaciones micro y macrovasculares asociadas a la diabetes y en último término, sobre la mortalidad.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador:

En **monoterapia** (indicación no aprobada): metformina, sulfonilureas, glitazonas, sitagliptina.

En monoterapia, la reducción en la HbA_{1c} es menor (0,73%) a lo esperado con otros fármacos: metformina (1,14%), sulfonilureas (1,52%) o pioglitazona (0,97%) y rosiglitazona (1,16%)²¹ y similar a sitagliptina (0,74%)^{2,20}. Se ha comparado en estudios directos frente a metformina y a rosiglitazona y sólo respecto a ésta última ha demostrado ser no-inferior.

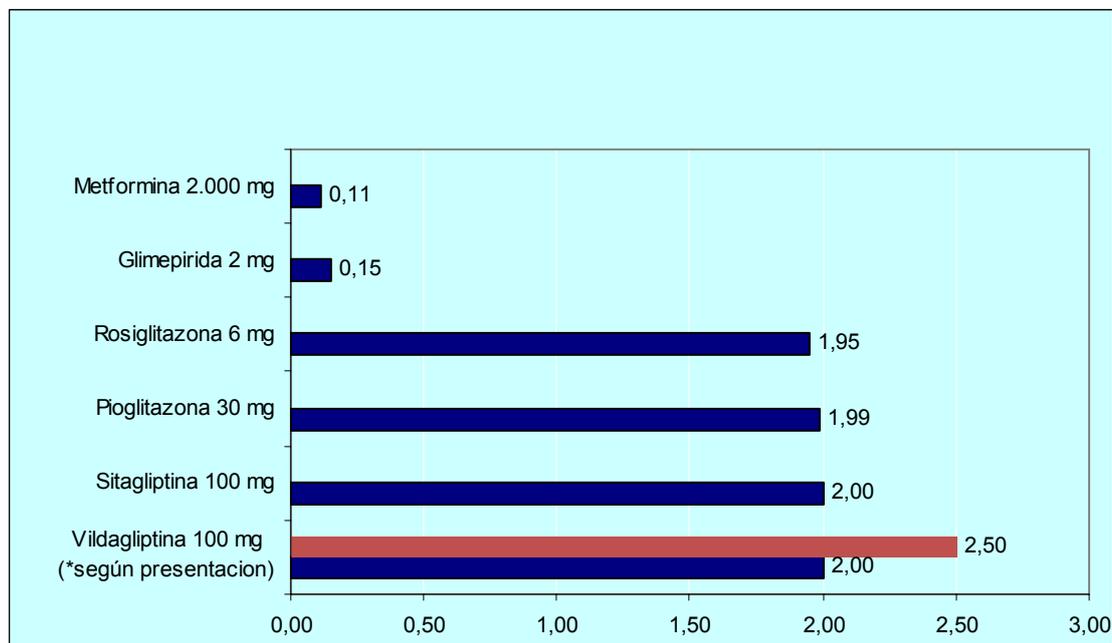
En **terapia combinada** los comparadores serían: metformina+sulfonilurea, metformina+glitazona, glitazona+sulfonilurea y las asociaciones de sitagliptina con metformina, sulfonilureas o glitazonas. Si bien el comparador principal se considera la asociación metformina+sulfonilurea, el único estudio de comparación directa en doble terapia se ha realizado frente a metformina + pioglitazona y en base a este estudio se hace el análisis comparativo:

- Eficacia:** IGUAL o MARGINAL. Se ha demostrado la no-inferioridad de la combinación metformina+vildagliptina frente a metformina+pioglitazona, consiguiendo reducciones de 0,88% y 0,98% en HbA_{1c}.
- Seguridad:** INFERIOR o NO CONCLUYENTE. Perfil de seguridad similar a la combinación metformina+pioglitazona, con similar porcentaje de abandonos por efectos adversos y de hipoglucemias, aunque se observa una mayor incidencia de edema periférico y efectos gastrointestinales. Baja incidencia de hipoglucemias. Efecto neutro en el peso y perfil lipídico. Riesgo de hepatotoxicidad que requiere

monitorización de enzimas hepáticas. Seguridad cardiovascular desconocida. Debido a su mecanismo de acción es necesario disponer de datos a largo plazo en efectos adversos nuevos (infecciones, lesiones cutáneas en preclínica...).

3. **Pauta:** IGUAL. Dos veces al día.
4. **Coste:** SUPERIOR.

COSTE (€)/DDD



CONCLUSIONES

- La vildagliptina es el segundo inhibidor de la dipeptidilpeptidasa-4 (DDP-4) disponible en el mercado. La inhibición de esta enzima aumenta los niveles de hormonas incretinas, que estimulan la liberación de insulina y disminuyen la liberación de glucagón. Su uso tan sólo ha sido autorizado para el tratamiento combinado con metformina, sulfonilureas o glitazonas cuando la monoterapia con estos fármacos resulte insuficiente.
- La combinación de vildagliptina + metformina no se ha comparado con la combinación sulfonilurea + metformina, que es la considerada de elección por su eficacia y seguridad. El tratamiento combinado con vildagliptina + metformina demostró ser no inferior a la combinación de pioglitazona + metformina en la reducción del nivel de HbA_{1c}. Tampoco se ha establecido la eficacia a largo plazo en variables con resultados de morbilidad cardiovascular.
- El perfil de seguridad de vildagliptina no está suficientemente establecido, principalmente en relación con sus efectos a nivel hepático, cardiovascular y otros derivados de la inhibición de la enzima DDP-4, algunos relacionados con el sistema inmunitario.

FRASE RESUMEN: Continuar utilizando la asociación metformina + sulfonilurea, el tratamiento considerado de elección, cuando se precise la terapia combinada con dos fármacos en la diabetes tipo 2.

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE AVANCE TERAPEUTICO”

POSIBILIDADES DE CALIFICACIÓN:

- Importante mejora terapéutica
- Modesta mejora terapéutica
- Aporta en situaciones concretas
- No supone un avance terapéutico
- No valorable: información insuficiente

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.

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

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.
- Unax Lertxundi Etxebarria. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- 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.
- 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 Galvus®. Laboratorio Novartis. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/galvus/H-771-PI-es.pdf>. [consultado junio 2008].
2. 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.
3. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Galvus® DCI: vildagliptina. EMEA/H/771; 2007. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/galvus/H-771-en6.pdf>. [consultado junio 2008].
4. Dejager S, Razac S, Foley E, Schweizer A. Vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Horm Metab Res.* 2007; 39: 218-223.
5. Pi-Sunyer F, Schweizer A, Mills D, Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 76(1):132-8.
6. Schweizer A, Couturier A, Foley J, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2007; 24(9):955-61.
7. Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, Mills D, Schweizer A. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30 (2): 217-223.
8. Committé for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. EMEA. Mayo 2002. www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000en.pdf
9. Bosi E, Camisasca EP, 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.
10. Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, Rochotte E, Dejager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes mailing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2007; 9:166-174.
11. Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, Ebeling P, Gudbjörnsdottir S, Camisasca RP, et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab.* 2008 Feb 18. [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00859.x.
12. 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 : 82-90.
13. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2007;50:1148-1155.
14. Rosenstock J, Kim SW, Baron MA, Camisasca RP, Cressier F, Couterier A, et al. Efficacy and tolerability of inicial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:175-185.

15. Pan C, Yang W, Barona JP, Wang Y, Niggl M, Mohideen P, Wang Y, Foley JE. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabet Med*. 2008;25(4):435-41. Epub 2008 Mar 13.
16. National Institute for Clinical Excellence. Management of type 2 diabetes-Management of blood glucose. Inherited Clinical Guideline G, September 2002. Disponible en: www.nice.org.uk. Consultado en marzo 2008.
17. Nacional Institute for Clinical Excellence. Type 2 diabetes (update): nacional clinical guideline for the management in primary and secondary care. NICE guideline. Draft for consultation, September 2007. Disponible e : www.nice.org.uk. Consultado marzo 2008.
18. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Colman 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*. 2006; 29(8):1963-72.
19. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Colman 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). *Diabetología*. 2008; 51:8-11.
20. Amori RE, Lau J, Pittas A. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298(2):194-206.
21. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness and Safety of Oral Medications for Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*.2007;147:386-399.
22. Rosiglitazona y riesgo cardiovascular: nuevas contraindicaciones y restricciones de uso. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. ref 2008/2 de 28 de enero de 2008.

Otras evaluaciones de interés:

-NHS New Drug Evaluation: Vildagliptin, March 2008.

-Vildgliptine (Galvus®); vildagliptine+metformine (Eucreas®). Diabète de type 2: Aussi peu efficace que la sitagliptine. *Rev Prescrire*. 2008; 28 (294) : 246.

-Three new drugs for type 2 diabetes. *Drug and Therapeutic Bulletin*. 2008; 46 (7):49-52.

Anexo 2. Tabla de Síntesis de la evidencia

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población y Pauta de Tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
MONOTERAPIA : ESTUDIOS CONTROLADOS CON PLACEBO						
<p>2301</p> <p>Dejager S. et al. Horm Metab Res. 2007; 39: 218-23. (ref 4)</p> <p>Financiado por Novartis</p>	<p>EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo.</p> <p>Duración: 24 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de vildagliptina (VIL) en monoterapia en pacientes con DM2 sin tratamiento previo así como la dosis-respuesta.</p>	<p>N=632 pacientes con DM₂</p> <p>Criterios de inclusión 18 a 80 años Sin tratamiento previo con ADO en las 12 semanas previas al reclutamiento y durante más de tres meses consecutivos en el pasado HbA_{1c}: 7,5-10 %, media 8,4% GPA<270 mg/dl IMC de 22 a 45 kg/m²</p> <p>4 grupos: -VIL 50= Vildagliptina 50 mg/24 h (n=163) -VIL 50+50= Vildagliptina 50 mg /12 h (n=152) - VIL 100= Vildagliptina 100 mg/24 h (n=157) -Placebo (n=160)</p> <p>Criterios de exclusión: DM₁ o formas secundarias de diabetes, complicaciones metabólicas agudas debidas a la diabetes en los 6 meses previos: infarto de miocardio, angina inestable o bypass coronario; insuficiencia cardiaca congestiva (NYHA clase III o IV), enfermedades hepáticas o anormalidades analíticas (hepática, renal o tiroidea, así como TG>700 mg/dl)</p>	<p>Eficacia <u>Variable principal:</u> Reducción en % HbA_{1c} respecto al valor basal.</p> <p><u>Variables secundarias:</u> Cambios en GPA, lípidos plasmáticos en ayunas y peso respecto a los valores basales.</p> <p>Seguridad Aparición de EA relacionados con el tratamiento.</p>	<p>Cambio en HbA_{1c} respecto al basal: -VIL 50: -0,8 ± 0,1% -VIL 50+50: -0,8 ± 0,1% - VIL 100: -0,9 ± 0,1% -Placebo: -0,3 ± 0,1%</p> <p>Diferencia frente a placebo: -VIL 50: -0,5 ± 0,2% (p= 0.006) - VIL 50+50: -0,5 ± 0,2% (p= 0.006) - VIL 100: -0,6 ± 0,2% (p=0.001)</p> <p>GPA. No se observaron diferencias significativas.</p> <p>Lípidos. No hay diferencias estadísticamente significativas en los parámetros lipídicos excepto para colesterol total en VIL 50+50 (p<0,048 vs placebo)</p> <p>Peso (respecto al basal) (kg): - VIL 50: -1,8 ± 0,4 (p<0.001) - VIL 50+50: -0,3 ± 0,4 (p= 0,474) - VIL 100: -0,8 ± 0,4 (p=0.034) - Placebo: -1,4 ± 0,4 (p<0.001)</p> <p>% abandonos por EA : - VIL 50: 1,8 % - VIL 50+50: 1,3 % - VIL 100: 3,8 % - Placebo: 3,8 %</p> <p>% Hipoglucemia (% pacientes): - VIL 50: 1,2 % - VIL 50+50: 0,0% - VIL 100: 0,6% - Placebo: 0,0 %</p> <p>EA más frecuentes (≥5%) en el grupo de vildagliptina: Nasofaringitis, dolor de cabeza, mareos e infección del tracto respiratorio superior.</p>	<p>-Análisis por ITT, incluyendo a todos los pacientes con un valor de HbA_{1c} ≥7,4% que tomaron una dosis del fármaco y tenían una medida basal y otra posterior (n=380).</p> <p>-En el análisis de los datos de seguridad se incluyeron los datos de todos los pacientes que tomaron una dosis del fármaco y tenían valoración de seguridad post-basal (n=625).</p> <p>- 16% de los pacientes estaban diagnosticados en las dos semanas previas al reclutamiento. En el grupo placebo la duración media de la enfermedad es de 1,6 años frente a 2,1 en VIL 50 y VIL 50+50 y 2,4 en VIL 100.</p>	<p>Total: 3 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 0 -Enmascaram.: 0</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población y Pauta de Tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
<p>2384</p> <p>Pi-Sunyer F et al. Diabetes Res Clin Pract. 2007;76(1):132-8.</p> <p>(ref 5)</p> <p>Financiado por Novartis</p>	<p>EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo.</p> <p>Duración: 24 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de vildagliptina en monoterapia en pacientes con DM2 sin tratamiento previo y evaluar la relación dosis-respuesta.</p>	<p>N=354 pacientes con DM₂,</p> <p>Criterios de inclusión: 18-80 años, HbA_{1c} 7,5-10% (media=8,4%) sin tratamiento con ADO en las 12 semanas anteriores y durante más de 3 meses consecutivos IMC de 22-45 kg/m² GPA<270 mg/dl.</p> <p>4 grupos: -VIL 50 = Vildagliptina 50 mg/24 h (n=88) -VIL 50+50 = Vildagliptina 50 mg/12 h (n=83) - VIL 100 = Vildagliptina 100 mg/24 h (n=91) -Placebo (n=92)</p> <p>Criterios de exclusión: DM₁ o formas secundarias de diabetes, complicaciones metabólicas agudas, infarto miocardio, angina inestable o bypass arterio-coronario en 6 meses previos, insuficiencia cardíaca congestiva (clase III o IV, NYHA), enfermedad hepática o anomalías en la función hepática, renal, tiroidea o TG >700 mg/dl.</p>	<p>Eficacia <u>Variable principal:</u> Reducción en % HbA_{1c} respecto al valor basal.</p> <p><u>Variables secundarias:</u> Cambios en GPA, lípidos plasmáticos en ayunas y peso respecto a los valores basales.</p> <p>Seguridad Aparición de EA relacionados con el tratamiento.</p>	<p>Cambio en HbA_{1c} respecto al basal: - VIL 50: -0,5% ± 0,1 (p=0,011) - VIL 50+50: -0,7% ± 0,1 (p=0,001) - VIL 100: -0,8% ± 0,1 (p=0,001) -Placebo: -0,0% ± 0,1</p> <p>Diferencia frente a placebo: - VIL 50: -0,5 ± 0,2% - VIL 50+50: -0,7 ± 0,2% - VIL 100: -0,9 ± 0,2%</p> <p>GPA(mg/dl): - VIL 50: -9 ± 5,4 (p=0,101) - VIL 50+50: -21,6 ± 5,4 (p=0,001) - VIL 100: -19,8 ± 5,4 (p<=0,001) - Placebo: -1,8 ± 5,4</p> <p>Lípidos: No se observan efectos significativos.</p> <p>Peso (respecto al basal) (kg): - VIL 50: -0,4 ± 0,4 (p=0,027) - VIL 50+50: -0,0 ± 0,4 (p=0,005) - VIL 100: -0,4 ± 0,3 (p=0,033) - Placebo: -1,4 ± 0,4</p> <p>% abandonos por EA: - VIL 50: 1,2% - VIL 50+50: 0% - VIL 100: 1,1% - Placebo: 3,3%</p> <p>Hipoglucemia: ningún caso confirmado</p> <p>EA más frecuentes en grupos de VIL: infecciones tracto respiratorio y nasofaringitis, hipertensión, dolor de cabeza.</p>	<p>-Análisis por ITT, incluyendo a todos los pacientes que tomaron una dosis del fármaco y tenían una medida basal y otra posterior (n=340).</p>	<p>Total: 3 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 0 -Enmascaram.: 0</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población y Pauta de Tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
MONOTERAPIA : ESTUDIOS CON CONTROL ACTIVO						
2309 Scheweizer A. et al. Diabetic Medicine. 2007;24: 955- 961. (ref 6) Financiado por Novartis	EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego de no-inferioridad. Duración: 52 semanas Objetivo: Evaluar en términos de no-inferioridad la eficacia y seguridad de vildagliptina frente a metformina en pacientes con DM2 sin tratamiento previo. <u>Margen de no inferioridad predefinido: 0,4%</u>	N=780 pacientes con DM ₂ . Crterios de inclusión: 18 a 78 años Sint tratamiento previo con ADO en las 12 semanas previas al reclutamiento y durante más de tres meses en el pasado HbA _{1c} : 7,5-11 %, media 8,7% GPA<270 mg/dl. 2 grupos: - VIL100= Vildagliptina 50 mg/12 h (n=526) -MET= Metformina 1000 mg/12 h (n=254) Crterios de exclusión: DM ₁ o formas secundarias de diabetes, complicaciones metabólicas agudas debidas a la diabetes en los 6 meses previos, insuficiencia cardiaca congestiva que haya requerido tratamiento farmacológico, infarto de miocardio, angina inestable o bypass coronario, enfermedades hepáticas o anormalidades analíticas (hepática, renal o tiroidea, así como TG> 700 mg/dl).	Eficacia Variable principal: Reducción en % HbA _{1c} respecto al valor basal. Variables secundarias: Cambios en GPA, lípidos plasmáticos en ayunas y peso respecto a los valores basales. Seguridad Aparición de EA relacionados con el tratamiento.	Cambio en HbA_{1c} respecto al basal: - VIL: -1,0 ± 0,1% (p<0.001) - MET: -1,4 ± 0,1% (p<0.001) Diferencia VIL frente a MET: -VIL-MET: (IC 95% : 0.28-0,65) GPA (mg/dl): -VIL: -16,2 ± 1,8 (p<0,001) -MET: -34,2 ± 2,6 (p<0,001) Lípidos: No hay diferencias significativas Peso (kg): -VIL: 0,3 ± 0,2 (p= 0,17) (vs basal) -MET: -1,9 ± 0,3 (p<0,001) (respecto a basal y VIL) % Abandonos por EA: -VIL: 4,2% -MET: 7,1% % Hipoglucemia (% pacientes): -VIL: 0,6% -MET: 0,4 % EA más frecuentes en cada grupo: VIL: dolor de cabeza y nasofaringitis MET: diarreas y nauseas	-Análisis por ITT, incluyendo a todos los pacientes que tomaron una dosis del fármaco y tenían una medida basal y otra posterior (n=760). No se realiza análisis por protocolo. VIL no demuestra no inferioridad repecto a metformina -En el análisis de datos de seguridad se incluyeron todos los pacientes que tomaron una dosis y tenían una valoración de seguridad postbasal (n=771). El porcentaje de pérdidas es de 28% en VIL y 25% en MET. Pérdidas por falta de eficacia: -VIL: 6,7% -MET: 1,2%	Total: 3 puntos -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 0 -Enmascaram.: 0

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población y Pauta de Tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
<p>2327</p> <p>Rosenstock J et al. Diabetes Care. 2007;30(2):217-23. (ref 7)</p> <p>Financiado por Novartis</p>	<p>EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con rosiglitazona, de no-inferioridad</p> <p>Duración: 24 semanas</p> <p>Objetivo: Comparar, en términos de no-inferioridad, la eficacia y tolerabilidad de vildagliptina frente a rosiglitazona en pacientes con DM2 sin tratamiento previo.</p> <p><u>Margen de no inferioridad predefinido: 0,4%</u></p>	<p>N=786 pacientes con DM₂,</p> <p>Criterios de inclusión: 18 a 80 años, HbA_{1c} 7,5-11% (media=8,7%), Sin tratamiento con ADO en las 12 semanas anteriores y durante más de 3 meses consecutivos en el pasado IMC de 22-45 kg/m² GPA<270 mg/dl</p> <p>2 grupos: -VIL 100 = Vildagliptina 50 mg/12 h (n=519) - ROSI= Rosiglitazona 8 mg/24 h (n=267)</p> <p>Criterios de exclusión: DM₁ o formas secundarias de DM, complicaciones metabólicas agudas, infarto miocardio, angina inestable o bypass arterio-coronario en 6 meses previos, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad hepática, contraindicaciones al uso de rosiglitazona o anormalidades analíticas en la función hepática, renal, tiroidea o TG >700 mg/dl.</p>	<p>Eficacia <u>Variable principal:</u> Reducción en % HbA_{1c} respecto al valor basal a las 24 semanas.</p> <p><u>Variables secundarias:</u> Cambios en GPA, lípidos plasmáticos en ayunas y peso respecto a los valores basales.</p> <p>Seguridad Aparición de efectos adversos relacionados con el tratamiento (EA). Otros: edema.</p>	<p>Cambio en HbA1c respecto al basal: -VIL 100= -1,1% ± 0,1% (p<0,001) -ROSI = -1,3% ± 0,1% (p<0,001)</p> <p>Diferencia entre grupos: 0,2% (IC95:-0,01 a 0,39)</p> <p>GPA (mg/dl): descenso menor con VIL (-23,4 ± 1,8) vs ROSI (-41,4± 3,6; p<0,001 vs VIL)</p> <p>Lípidos: VIL produce descensos significativos en TG, CT, LDL, no-HDL, CT/HDL.</p> <p>Peso (kg): sin cambios en VIL (-0,3% ± 0,2) y aumento en ROSI (+1,6% ± 0,3; p<0,001 vs VIL)</p> <p>% abandonos por EA: -VIL100: 2,9% -ROSI: 3,4%</p> <p>% Hipoglucemia (% pacientes): -VIL100: 0,2% -ROSI: 0,4%</p> <p>EA más frecuentes en el grupo de VIL: nasofaringitis (6,8%), mareo (6%), dolor de cabeza (5%) e infecciones tracto respiratorio (4,5%). Edema periférico (2,1%).</p> <p>EA más frecuentes en el grupo de ROSI: nasofaringitis (7,5%), dolor de cabeza (5,2%), mareo (4,1%), edema periférico (4,1%).</p>	<p>- Análisis por ITT, incluyendo todos los pacientes que tomaron una dosis del fármaco y tenían una medida basal y otra posterior. (n=697)</p> <p>No se realiza análisis por protocolo, pero el informe de la EMEA menciona dicho análisis con un IC95% con límite superior al 0,4%. Este tipo de análisis hubiera llevado a la conclusión de que VIL no es no inferior a rosiglitazona.</p> <p>- Análisis seguridad: pacientes que tomaron una dosis del fármaco y tenían al menos una valoración post-basal de seguridad. (n=782)</p>	<p>Total: 3 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 0 -Enmascaram.: 0</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población y Pauta de Tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
TERAPIA COMBINADA						
2303 Bosi, E. et al. Diabetes Care. 2007; 30: 890- 5. (ref 9) Financiado por Novartis	EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo. Duración: 24 semanas Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de vildagliptina en combinación con metformina en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico con metformina.	N=544 pacientes con DM₂ , Criterios de inclusión: 18 a 78 años Inadecuado control glucémico con tratamiento de metformina durante al menos 3 meses y con una dosis estable de ≥ 1500 mg diarios durante al menos las cuatro semanas previas. HbA _{1c} : 7.5-11, media 8.4% GPA < 270 mg/dl IMC de 22 a 45 kg/m ² . 3 grupos: -VIL 50+ MET: Vildagliptina 50 mg/24h + metformina (n=177) -VIL 100 + MET: Vildagliptina 100 mg/24 h + metformina (n=185) -Placebo+ MET: Placebo + metformina (n=182) Criterios de exclusión: DM ₁ o formas secundarias de diabetes, complicaciones metabólicas agudas debidas a la diabetes en los 6 meses previos, insuficiencia cardiaca congestiva que haya requerido tratamiento farmacológico, infarto de miocardio, angina inestable o bypass coronario, enfermedades hepáticas tales como cirrosis hepatitis crónica así como enfermedad o disfunción renal.	Eficacia Variable principal: Reducción en % HbA _{1c} respecto al valor basal Variables secundarias: Cambios en GPA, lípidos plasmáticos en ayunas y peso respecto a los valores basales. Seguridad Aparición de EA relacionados con el tratamiento.	Cambio en HbA_{1c} respecto al basal: - VIL 50+ MET -0,5 \pm 0,1% -VIL 100+ MET -0,9 \pm 0,1% -Placebo+ MET 0,2 \pm 0,1% Diferencia frente a placebo: - VIL 50+ MET: -0,7 \pm 0,1% ($p < 0,001$) -VIL 100+ MET: -1,1 \pm 0,1% ($p < 0,001$) GPA (mg/dl): - VIL 50+ MET: -14,4 \pm 5,4 ($p=0,003$) -VIL 100+ MET: -30,6 \pm 5,4 ($p=0,001$) - Placebo+ MET 12,6 \pm 3,6 ($p=0,002$) Lípidos: No se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento (< 3%), excepto en triglicéridos. Peso (kg): -VIL 50+ MET: -0,4 \pm 0,3 -VIL 100+ MET: 0,2 \pm 0,3 - Placebo+ MET -1,0 \pm 0,3 ($p < 0,001$) % Abandonos por EA: -VIL 50+ MET: 4,5% -VIL 100+ MET: 4,4% - Placebo+ MET 2,2% % Hipoglucemia (% pacientes): -VIL 50+ MET: 0,56% -VIL 100+ MET: 0,54% - Placebo+ MET 0,54% - No hay diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en la frecuencia de EA, sólo los efectos gastrointestinales fueron menos frecuentes en el VIL 50+ MET	-Análisis por ITT, incluyendo todos los pacientes que tomaron una dosis del fármaco y tenían una medida basal y otra posterior (n=416). -Pacientes en tratamiento con MET con una dosis estable de 2100 mg/día una media de 17 meses.	Total: 3 puntos -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 0 -Enmascaram.: 0

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población y Pauta de Tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
<p>2304</p> <p>Garber A et al. Diabetes Obes Metab. 2007;9(2):166- 74. (ref 10)</p> <p>Financiado por Novartis</p>	<p>EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo.</p> <p>Duración: 24 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad, de vildagliptina en combinación con una dosis máxima de pioglitazona en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico con glitazona en monoterapia.</p>	<p>N=463 pacientes con DM₂,</p> <p>Criterios de inclusión: 18 a 80 años, Monoterapia al menos 3 meses antes con dosis estable ≤4 mg ROSI o ≤30 mg PIO en las últimas 4 semanas IMC de 22-45 kg/m² GPA<270 mg/dl HbA_{1c}=7,5-11% (media=8,7%).</p> <p>2 grupos: -VIL 50 + PIO = Vildagliptina 50 mg/24 h + PIO (n=147) - VIL 100 + PIO = Vildagliptina 50 mg/12 h+ PIO (n=158) - Placebo + PIO (n=158) (PIO= Pioglitazona 45 mg/día)</p> <p>Criterios de exclusión: DM₀ formas secundarias de DM, infarto miocardio, angina inestable o bypass arterio- coronario en 6 meses previos, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad hepática, uso en los 3 meses previos de ADO distintos a glitazonas o anomalías analíticas en la función hepática, renal, tiroidea o TG >700 mg/dl.</p>	<p>Eficacia <u>Variable principal:</u> Reducción en % HbA_{1c} respecto al valor basal</p> <p><u>Variables secundarias:</u> Cambios en GPA, lípidos plasmáticos en ayunas y peso respecto a los valores basales.</p> <p>Seguridad Aparición de EA relacionados con el tratamiento.</p>	<p>Cambio en HbA_{1c} respecto al basal: - VIL 50 + PIO = -0,8% ± 0,1% (p<0,001 vs placebo) - VIL 100 + PIO = -1,0% ± 0,1% (p<0,001 vs placebo) - Placebo + PIO= -0,3% ± 0,1%</p> <p>GPA: no diferencias significativas entre los tres grupos.</p> <p>Lípidos: ningún parámetro cambia más del 9% en ningún grupo.</p> <p>Peso: Respecto a placebo se observa un incremento relativo con VIL 100 (1,3±0,4 kg, p=0,003) pero no con VIL50 (0,1±0,4kg, p=0,849)</p> <p>% abandonos por EA: VIL 50 + PIO: 4,8% VIL 100 + PIO: 3,2% Placebo: 2,5%</p> <p>% Hipoglucemia (% pacientes): VIL 50 + PIO: 0% VIL 100 + PIO: 0,6% Placebo: 1,9%</p> <p>EA más frecuentes: -VIL50+PIO: edema periférico (8,2%), dolor de cabeza, mareos, nausea -VIL100+PIO: edema periférico (7,0%), artralgia, infección tracto urinario, aumento peso. - Placebo + PIO: Mareos, dolor de cabeza, náuseas y edema periférico (2,5%).</p>	<p>- Análisis por ITT, incluyendo todos los pacientes que tomaron una dosis del fármaco y tenían una medida basal y otra posterior. (n=398)</p> <p>- Análisis seguridad: pacientes que tomaron una dosis del fármaco y tenían al menos una valoración de seguridad post- basal.</p> <p>- Los pacientes tomaban una glitazona una media de 15-17 meses antes del estudio y 28-39% tomaban la dosis máxima antes del reclutamiento.</p>	<p>Total: 3 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 0 -Enmascaram.: 0</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población y Pauta de Tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
<p>2305</p> <p>Garber AJ. et al. Diabetes Obesity and Metabolism. 2008; 1-9. (ref 11)</p> <p>Financiado por Novartis</p>	<p>EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo.</p> <p>Duración: 24 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de la combinación vildagliptina/glimepirida en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico con sulfonilureas.</p>	<p>N=515 pacientes con DM₂</p> <p>Criterios de inclusión: 18 a 80 años Tratamiento con sulfonilureas durante al menos tre meses manteniendo una dosis estable, al menos, las cuatro semanas previas al reclutamiento HbA_{1c}: 7,5-11 %, media 8,5% GPA<270 mg/dl IMC de 22 a 45 kg/m².</p> <p>3 grupos: -VIL 50+ GLIM= Vildagliptina 50 mg/24 h + GLIM (n=170) -VIL 100 + GLIM= Vildagliptina 100 mg/24 h + GLIM (n=169) - Placebo + GLIM= placebo + GLIM (n=176)</p> <p>GLIM: glimepirida 4 mg/día</p> <p>Criterios de exclusión: DM₁ o formas secundarias de diabetes, infarto de miocardio, angina inestable o bypass coronario en los 6 meses previos. Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA clase III o IV); enfermedades hepáticas así como empleo de otro tipo de ADO, diferente a las sulfonilureas, en los 2 meses previos. Anormalidades analíticas (hepática, renal o tiroidea), así como TG> 700 mg/dl</p>	<p>Eficacia <u>Variable principal:</u> Reducción en % HbA_{1c} respecto al valor basal.</p> <p><u>Variables secundarias:</u> Cambios en GPA, lípidos plasmáticos en ayunas y peso respecto a los valores basales.</p> <p>Seguridad Aparición de EA relacionados con el tratamiento.</p>	<p>Cambio en HbA_{1c} respecto al basal: - VIL 50+ GLIM: -0,58 ± 0,1% - VIL 100 + GLIM: -0,63 ± 0,09% - Placebo + GLIM: 0,07 ± 0,09%</p> <p>Diferencia frente a placebo: -VIL 50+ GLIM: -0,64 ± 0,13% (p < 0,001) - VIL 100 + GLIM: -0,70 ± 0,13% (p < 0,001)</p> <p>GPA y Lípidos: No hay cambios significativos respecto al grupo placebo.</p> <p>Peso (kg): - VIL 50+ GLIM : -0,1±0,3 (p=0,409 vs placebo) -VIL 100 + GLIM : 1,3±0,3 (p<0,001 vs placebo) - Placebo+ GLIM : -0,4±0,3</p> <p>% Abandonos por EA: VIL 50 + GLIM: 2,4 % VIL 100 + GLIM: 3,0% Placebo+ GLIM: 1,7%</p> <p>% Hipoglucemia (% pacientes): VIL 50 + GLIM :1,2% VIL 100 + GLIM : 3,6% Placebo+ GLIM : 0,6%</p> <p>EA mas frecuentes -VIL : astenia, nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior. -placebo: gripe, diarrea, insomnio y dolor en extremidades.</p>	<p>-Análisis por ITT, incluyendo a todos los pacientes que tomaron una dosis del fármaco y tenían una medida basal y otra posterior (n=408).</p> <p>-Análisis seguridad: pacientes que tomaron una dosis del fármaco y tenían al menos una valoración de seguridad post-basal.</p> <p>- En el grupo placebo una proporción mayor de pacientes abandonaron prematuramente el tratamiento (25%) frente a los otros grupos (14-16%).</p> <p>-La dosis de glimepirida preestablecida era de 4 mg/24 horas, aunque en caso de hipoglucemias se podía reducir a 2 mg/24 horas. De acuerdo a esta premisa redujeron la dosis de glimepirida 3 pacientes en el grupo de VIL100+GLIM, y uno en cada uno de los otros grupos respectivamente.</p>	<p>Total: 4 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 1 -Enmascaram.: 0</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población y Pauta de Tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
<p>Bolli G. et al. Diabetes Obesity and Metabolism. 2008;10: 82-90. (ref 12)</p> <p>Financiado por Novartis</p>	<p>EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego de no-inferioridad.</p> <p>Duración: 24 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluar en términos de no-inferioridad la eficacia y seguridad de vildagliptina frente a pioglitazona en pacientes con DM2 mal controlados con metformina.</p> <p><u>Margen de no inferioridad predefinido:</u> - HbA_{1c}: 0,4% - GPA: 10,8 mg/dl</p>	<p>N=576 pacientes con DM₂</p> <p>Criterios de inclusión: de 18 a 77 años en tratamiento con metformina ≥ 1500 mg/día HbA_{1c}: 7,5-11 %, media 8,4% GPA<270 mmol/dl IMC de 22 a 45 kg/m².</p> <p>2 grupos: - VIL100+MET= Vildagliptina 50 mg/12 h+ metformina (n=295) -PIO 30 +MET= Pioglitazona 30 mg/24 h + metformina (n=281)</p> <p>Criterios de exclusión: DM₁ o formas secundarias de diabetes, complicaciones metabólicas agudas debidas a la diabetes en los 6 meses previos: infarto de miocardio, angina inestable o bypass coronario. Insuficiencia cardiaca congestiva (NYHA clase I-IV), enfermedades hepáticas así como anormalidades analíticas (hepáticas, renal, tiroidea y TG>700 mg/dl)</p>	<p>Eficacia <u>Variable principal:</u> Reducción en % HbA_{1c} respecto al valor basal.</p> <p><u>Variables secundarias:</u> Cambios en GPA, lípidos plasmáticos en ayunas y peso respecto a los valores basales.</p> <p>Seguridad Aparición de EA relacionados con el tratamiento.</p>	<p>Cambio en HbA_{1c} respecto al basal: - VIL100+ MET: -0,88 \pm 0,5% - PIO 30 + MET: -0,98 \pm 0,06%</p> <p>Diferencia VIL+MET frente a PIO+MET: 0,1 \pm 0,08% (IC 95% : -0.05-0,26)</p> <p>GPA (mg/dl): - VIL 100+ MET: -25,2 \pm 1,8 - PIO 30+ MET: -37,8 \pm 3,6</p> <p>Diferencia VIL+MET frente a PIO+MET: 12,6 \pm 3,6 mg/dl (IC 95% : 5,4-19,8)</p> <p>Lípidos: En el grupo de VIL descendieron las concentraciones de colesterol total, LDL y no-HDL colesterol, mientras que en PIO aumentaron estos niveles. TG disminuyen mas con PIO y HDL aumenta más con PIO.</p> <p>Peso respecto al basal (Kg): -VIL+ MET: 0,3 \pm 0,2 - PIO + MET: 1,9 \pm 0,2 Diferencia entre grupos:-1,6 \pm 0,3 kg ($p < 0,001$)</p> <p>% Abandonos por EA: - VIL100 + MET: 3,1 % - PIO 30 + MET: 3,2 %</p> <p>% Hipoglucemia (% pacientes): - VIL100 + MET: 0,3% - PIO 30 + MET: 0%</p> <p>EA más frecuentes: -VIL+MET: Edema periférico (8,8%), dolor de cabeza, mareo -PIO+MET: Edema periférico (6,1%), dolor de cabeza, nasofaringitis y tos.</p>	<p>-Análisis por protocolo (n=510)</p> <p>-Pacientes en tratamiento con MET con una dosis estable de 2020 mg/día una media de 43 meses.</p> <p><u>Se demostró la no inferioridad en la variable principal pero no en la glucemia en ayunas.</u></p>	<p>Total: 3 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 0 -Enmascaram.: 0</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población y Pauta de Tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)
<p>2355</p> <p>Rosenstock J. et al. Diabetes Obesity and Metabolism. 2007; 9: 175- 85. (ref 14)</p> <p>Financiado por Novartis</p>	<p>EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con control activo.</p> <p>Duración: 24 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de la combinación vildagliptina+pioglitazona frente a pioglitazona o vildagliptina en pacientes con DM2 sin tratamiento previo.</p>	<p>N=607 pacientes con DM₂</p> <p>Criterios de inclusión: 18 a 80 años Sin tratamiento con ADO en las 12 semanas previas al reclutamiento y durante más de tres meses consecutivos en el pasado HbA_{1c}: 7,5-11 %, media 8,4% GPA<270 mmol/dl IMC de 22 a 45 kg/m².</p> <p>4 grupos: -VIL= Vildagliptina 100 mg/24 h (n=154) -PIO= Pioglitazona 30 mg/24 h (n=161) - VIL+PIO 100/30= Vildagliptina+Pioglitazona 100/30 mg /24 h (n=148) - VIL+PIO 50/15= Vildagliptina+Pioglitazona 50/15 mg /24 h (n=144)</p> <p>Criterios de exclusión: DM₁ o formas secundarias de diabetes, complicaciones metabólicas agudas debidas a la diabetes en los 6 meses previos: infarto de miocardio, angina inestable o bypass coronario; insuficiencia cardiaca congestiva; enfermedades así como cualquier contraindicación a la pioglitazona o anomalías analíticas (hepática, renal o tiroidea, así como TG> 700 mg/dl).</p>	<p>Eficacia <u>Variable principal:</u> Reducción en % HbA_{1c} respecto al valor basal.</p> <p><u>Variables secundarias:</u> Cambios en GPA, lípidos plasmáticos en ayunas y peso respecto a los valores basales.</p> <p>Seguridad Aparición de EA relacionados con el tratamiento.</p>	<p>Cambio en HbA_{1c} respecto al basal: - VIL+PIO 100/30: -1,9 ± 0,1% (p< 0.001 vs PIO) - VIL+PIO 50/15: -1,7 ± 0,1% (p= 0.039 vs PIO) - PIO: -1,4 ± 0,1% - VIL : -1,1 ± 0,1% (p< 0.001 vs 100/30)</p> <p>GPA (mg/dl): - VIL+PIO 100/30: -50,4 ± 3,6 (p< 0.001 vs PIO) - VIL+PIO 50/15: -43,2 ± 3,6 (p=0,022 vs PIO) - PIO: -34,2 ± 3,6 - VIL : -23,4 ± 1,8</p> <p>Lípidos. Se observan cambios significativos en el grupo VIL/PIO 100/30 (vs PIO) para algunos parámetros lípidos : colesterol total, LDL y no-HDL-colesterol</p> <p>Peso (kg): - VIL+PIO 100/30: 2,1 ± 0,3 (NS vs PIO) - VIL+PIO 50/15: 1,4 ± 0,3 - PIO: 1,5 ± 0,3 - VIL : 0,2 ± 0,3</p> <p>% Abandonos por EA: - VIL+PIO 100/30: 4,7% - VIL+PIO 50/15: 6,3% - PIO: 6,8% - VIL : 2,6%</p> <p>% Hipoglucemia (% pacientes): -VIL+PIO 100/30: 0% -VIL+PIO 50/15: 0,7% - PIO: 0% -VIL: 0,7%</p> <p>EA más frecuentes en los cuatro grupos: Incremento de peso, dolor de cabeza, edema periférico.</p>	<p>-Análisis por ITT, incluyendo a todos los pacientes que tomaron una dosis del fármaco y tenían una medida basal y otra posterior (n=592).</p> <p>-Se hicieron tres análisis: 1. Demostrar la superioridad de VIL/PIO 100/30 frente a PIO. 2. Superioridad de VIL/PIO 100/30 frente a VIL. 3. Superioridad de la combinación a menor dosis VIL/PIO 50/15 frente a PIO.</p>	<p>Total: 4 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 0 -Enmascaram.: 1</p>

ADO: Antidiabéticos orales. DM₂: diabetes mellitus tipo 2, DM₁: diabetes mellitus tipo 1, GPA: glucosa plasmática en ayunas, dif: diferencia, EA: Efecto adverso, HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada, MET: Metformina, PIO: pioglitazona, VIL: Vildagliptina, TG: Triglicéridos, NS: no significativa, ITT: análisis por intención de tratar. (*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación <