



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN NUEVA ASOCIACIÓN

▲ METFORMINA/PIOGLITAZONA

NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

Nombre Comercial y presentaciones: COMPETACT® (Lilly)
850mg/15mg, 56 comprimidos recubiertos (59,88 €)
Condiciones de dispensación: Con receta médica. Requiere Visado de Inspección
Fecha de evaluación: Marzo 2009
Fecha de comercialización: Febrero 2008
Procedimiento de autorización: Centralizado
Grupo Terapéutico: A10BD05 (Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales)

INDICACIONES APROBADAS¹

La asociación a dosis fijas de metformina y pioglitazona (ME/PI) está indicada en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), especialmente en aquellos con sobrepeso que no consiguen un control glucémico suficiente tras recibir tratamiento con la dosis máxima oral de ME en monoterapia.

Contraindicaciones^{1,2}

La asociación ME/PI está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática, respiratoria o cardíaca y enfermedades que puedan causar hipoxia tisular (shock, infarto de miocardio reciente). Debido a la excreción renal de la ME, la asociación está contraindicada en casos de insuficiencia renal y pacientes geriátricos. La asociación también está contraindicada en embarazo y lactancia.

MECANISMO DE ACCIÓN^{1,3}

Esta asociación combina dos antidiabéticos con mecanismos de acción complementarios. La ME es una biguanida que disminuye la producción hepática endógena de glucosa; mientras que la PI, del grupo de las tiazolidindionas o glitazonas, actúa reduciendo la capacidad de la insulina para estimular la captación de glucosa por la grasa corporal y el tejido muscular (resistencia a la insulina).

FARMACOCINÉTICA

Estudios realizados en voluntarios sanos han mostrado que la asociación ME/PI es bioequivalente a la administración de ME y PI por separado (rango de 80-125%, IC 90%)². La ingesta de ME/PI con alimentos no mostró tener efecto sobre el área bajo la curva ni sobre los niveles plasmáticos máximos de PI en voluntarios sanos. Sin embargo, la administración de ME con alimentos disminuyó dichos valores. Además, el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima se retrasó 1,9 h en el caso de la PI y 0,8 h con ME^{1,2}.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Cada comprimido contiene 850 mg de ME y 15 mg de PI, y la posología habitual es de 1 comprimido 2 veces al día; administrado durante o después de las comidas para reducir los síntomas gastrointestinales asociados a la ME¹.

No se han realizado estudios para determinar la dosis óptima de PI para asociar a ME, aunque en casi todos los ensayos clínicos realizados se administró en forma de dosis diaria de 30 ó 45 mg; no obstante, en la presentación comercializada (ME/PI), la dosis se administra en dos tomas debido a la necesidad de dividir la dosis de ME².

EFICACIA CLÍNICA

De esta nueva asociación (ME/PI) sólo se dispone de dos estudios de farmacocinética realizados en un total de 92 pacientes para demostrar la bioequivalencia. El resto de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se han realizado administrando ambos medicamentos por separado (ME+PI), siendo la dosis de ME variable según las necesidades de

los pacientes, aunque no siempre se especifica el rango de dosis administrada⁴. Por su parte, la PI ha sido estudiada tanto a dosis fijas^{2,3,6} como variables, según las necesidades de los pacientes: 15, 30 y 45 mg/día^{7,8}.

En un estudio realizado en 328 pacientes con DM2 se administró ME en monoterapia (dosis sin especificar) o junto a PI (30 mg) durante 16 semanas. En el grupo tratado con ME+PI se observó una disminución significativa de los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA_{1C}): -0,64% frente a un aumento del 0,19% en el grupo tratado con ME sola, disminuyendo también significativamente la glucosa plasmática en ayunas (FPG). Los pacientes tuvieron la opción de participar en un estudio de extensión abierto en el que recibieron su dosis habitual de ME y 30 mg/día de PI, dosis que podía aumentarse hasta 45 mg si no se alcanzaba el control glucémico⁵.

En otro ECA realizado en 827 pacientes durante 24 semanas de duración, no publicado pero incluido en el informe de evaluación de la EMEA, se comparó la administración de ME (dosis no especificada) y PI (30 ó 45 mg) mostrando una reducción significativa de los valores de la HbA_{1C} (-0,80 con la dosis de 30 mg y -1,01% con la dosis de 45 mg)².

El tercer ECA pivotal, de no inferioridad, multicéntrico, doble ciego y con grupos paralelos, tuvo una duración de dos años. Los resultados de este ensayo se han recogido en tres publicaciones: una recoge los datos al finalizar el primer año de estudio⁹, otra al finalizar el estudio⁷ y la última analiza los datos del perfil lipídico¹⁰. En el ensayo participaron 630 pacientes con DM2 con mal control glucémico, a los que se administró una dosis diaria de PI (15-45 mg) o gliclazida (desde 80 mg/día hasta 160 mg/2 veces al día), junto a su dosis habitual de ME. Cabe destacar que a las 16 semanas de tratamiento, el 70% de los pacientes del grupo de ME+PI recibían dosis de 45 mg de PI; mientras que sólo el 33% de los tratados con ME+gliclazida recibían dosis máximas de 320 mg de gliclazida. Con relación a la variable principal de eficacia (reducción de HbA_{1C}) no se observaron diferencias significativas a lo largo del estudio^{7,9}. Al finalizar el mismo fueron de -0,89% con ME+PI y -0,77% en el grupo ME+gliclazida (p =0,2)⁷.

Junto a los anteriores ensayos pivotaes, se han realizado otros estudios. Así, se dispone de un ECA abierto, que incluyó a 203 pacientes y tuvo una duración de 26 semanas, en el que se comparó ME+PI (30-45 mg/día) frente a ME+glimepirida (2-8 mg/día). La eficacia sobre el control glucémico (HbA_{1C}, FPG) fue similar en ambos grupos, si bien en el grupo tratado con glimepirida se observó un control glucémico más rápido⁸.

En otro ECA se comparó el tratamiento con ME (1.500-3.000 mg/día) administrada concomitantemente con PI (15 mg/día) o con rosiglitazona (4 mg/día) en 96 pacientes. El objetivo principal del estudio era evaluar el efecto diferencial de ambos tratamientos sobre los niveles plasmáticos de homocisteína y lipoproteína a; aunque también se evaluaron los cambios en el perfil glucémico. Así, al cabo de un año, en ambos grupos se observó una disminución significativa con respecto a los valores basales de HbA_{1C}, FPG, glucosa plasmática postprandial e insulina plasmática, no existiendo diferencias significativas (en cuanto a seguridad y eficacia sobre el control glucémico) entre los tratados con PI o con rosiglitazona⁶.

SEGURIDAD

Reacciones adversas

En los ensayos clínicos a doble ciego realizados con la combinación de ME+PI frente a placebo, se han notificado como reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): anemia, anomalías de la visión, aumento de peso, artralgia, cefalea, hematuria y disfunción eréctil¹.

El tratamiento con ME produce con frecuencia trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, etc.) y alteraciones del gusto y, muy raramente ($< 1/10.000$), reacciones cutáneas (eritema, prurito, urticaria), disminución de la absorción y niveles séricos de vitamina B₁₂ y acidosis láctica. Se han notificado algunos casos de alteraciones de la función hepática o hepatitis, que remiten al interrumpir la administración de ME. En cuanto a la PI, puede ocasionar infección de las vías respiratorias superiores, hipoestesia, aumento de peso, sinusitis e insomnio. Se ha observado que la PI, y en general las glitazonas, presentan una mayor tasa de fracturas en mujeres en las porciones distales de miembros superiores e inferiores, que son localizaciones diferentes a las que aparecen en la osteoporosis^{1,3,11}.

De acuerdo con los resultados de una revisión Cochrane, el riesgo relativo de aparición de edema asociado a PI (2,86; $p < 0,00001$) es casi el triple que con otros tratamientos³. En los ensayos clínicos controlados con comparador activo se ha notificado edema (leve o moderado) en el 6,3% de los pacientes tratados con ME+PI; mientras que la adición de una sulfonilurea (gliclazida) a la ME produjo edema sólo en el 2,2% de los casos. Estos datos, junto a la notificación tras su comercialización de 35 casos de edema macular (junto a edema periférico, en muchos casos) en pacientes tratados con PI, motivó la modificación por la EMEA de la ficha técnica y el prospecto^{2,7}.

Se dispone de un meta-análisis realizado con 19 ensayos en casi 16.400 pacientes, y publicado en 2007, sobre el riesgo cardiovascular asociado al uso de PI cuyos resultados muestran que, frente a placebo, el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca grave aumenta en los pacientes tratados con PI (1,41, $p=0,002$), aunque no se asocia a un incremento de la mortalidad¹². En el ECA de 2 años en el que se comparó ME+PI frente a ME+glitazida, se observaron casos de insuficiencia cardiaca en un 1,6% y 0,6%, respectivamente. Por otro lado, el algoritmo de tratamiento de la DM2 elaborado en 2006 por la *American Diabetes Association* y la *European Association for the Study of Diabetes*¹³ se ha revisado en 2008, para clarificar los últimos datos sobre posibles efectos adversos de las tiazolidindionas o glitazonas. Diversos meta-análisis muestran que el riesgo potencial de infarto de miocardio aumenta con rosiglitazona y disminuye con PI; sin embargo, ambas glitazonas comparten el riesgo de aparición de insuficiencia cardiaca congestiva por retención de fluidos. En un reciente consenso se concluye que los datos actuales sobre riesgo cardiovascular y de fracturas de las tiazolidindionas, no parece que precisen retirar a este grupo de medicamentos como segunda alternativa; no obstante, hasta que no se disponga de más información -mediante ensayos clínicos adecuados- se recomienda emplearlas con precaución, especialmente en los pacientes con riesgo de sufrir insuficiencia cardiaca¹¹.

El laboratorio fabricante ha comunicado a la EMEA su intención de realizar un seguimiento de determinados problemas de seguridad relacionados con la asociación ME/PI como la acidosis láctica, disfunción hepática, insuficiencia cardiaca, aumento de peso y/o edema periférico, edema macular y neoplasia¹⁴. No hay que olvidar los 14 casos de neoplasia de vejiga observados en el grupo tratado con PI frente a los 6 en el grupo control en el estudio PROactive¹⁵. De hecho, actualmente están en curso diversos ensayos destinados a evaluar los efectos adversos del tratamiento con PI sobre el hígado, la densidad ósea, el ictus, el infarto de miocardio o la mortalidad; así como un estudio para evaluar la morbi-mortalidad cardiovascular de PI respecto a la ME¹⁴.

Para algunos autores, los riesgos de fractura y de insuficiencia cardiaca por retención de fluidos, junto a las notificaciones de casos de edemas maculares con disminución de la agudeza visual, trastornos hepáticos graves y la preocupante incidencia de neoplasia vesical, hacen que la relación beneficio/riesgo sea considerada desfavorable, tanto para la PI sola como asociada^{14,16}.

Interacciones y precauciones de uso¹

- La rifampicina puede disminuir la eficacia hipoglucemiante de la PI.
- El alcohol y los medios de contraste yodados pueden inducir insuficiencia renal con el consiguiente riesgo de acidosis láctica debido a la ME.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La dieta y el ejercicio físico constituyen la base del tratamiento de la DM2; si con estas medidas no se consigue un control adecuado, se iniciaría el tratamiento con ME^{11,13,17}. En aquellos pacientes en que la monoterapia resulte insuficiente, el segundo escalón de tratamiento considera la adición de insulina o sulfonilureas^{11,13,18}. La guía británica de *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) así como la *American Diabetes Association* y la *European Association for the Study of Diabetes* establecen comenzar a asociar ME con una sulfonilurea, considerando las tiazolidindionas una alternativa si la hipoglucemia provocada por la sulfonilurea supone un problema, ya que las glitazonas tienen menor tendencia a causar hipoglucemia^{13,17,19}.

Para algunos autores, los riesgos de fractura y de insuficiencia cardiaca por retención de fluidos, junto a las notificaciones de casos de edemas macular con disminución de la agudeza visual, trastornos hepáticos graves y la preocupante incidencia de neoplasia vesical, hacen que la relación beneficio/riesgo sea considerada desfavorable, tanto para la PI sola como asociada^{14,16}.

No se han realizado ECA con ME/PI frente a otras asociaciones antidiabéticas con ME a dosis fijas. En líneas generales, los resultados de los ECA muestran que ME+PI presenta una eficacia sobre el control glucémico similar a la observada con ME+sulfonilureas o que ME+rosiglitazona.

Esta nueva asociación en principio parece ofrecer la ventaja de favorecer el cumplimiento (aunque requiere dos administraciones diarias) al mismo precio, ya que el coste de la asociación ME/PI es igual que por separado (ME+PI). Sin embargo, se desconoce el porcentaje de pacientes en los que podría ser adecuada la asociación de ME/PI a dosis fijas.

Considerando la información disponible, no parece que la asociación ME/PI suponga un avance terapéutico respecto a las alternativas previamente disponibles.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

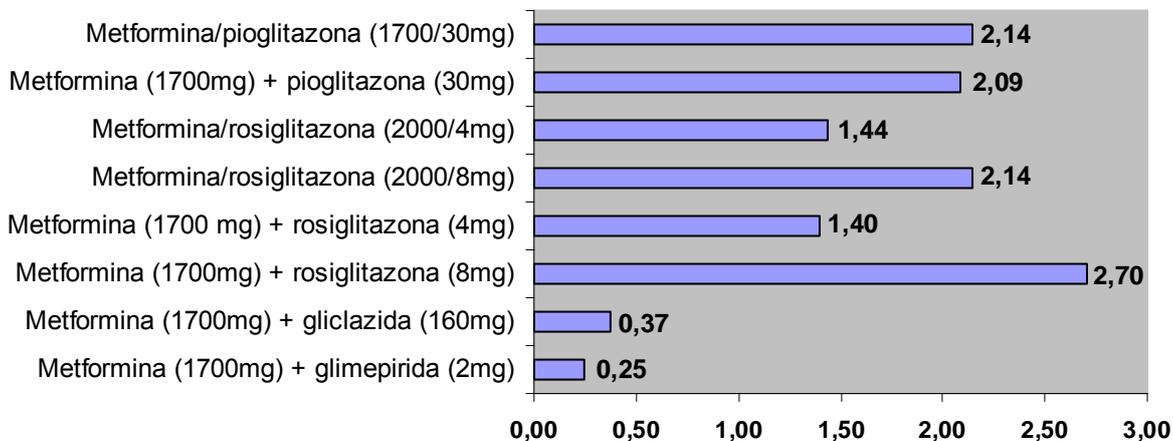
Fármaco comparador: ME+PI administradas por separado

Eficacia: Las evidencias disponibles sobre la asociación ME/PI consisten en estudios de bioequivalencia, no disponiéndose de estudios frente a otras asociaciones a dosis fijas o a la administración por separado de otros antidiabéticos orales. El tratamiento con ME+PI no parece más eficaz en reducir los valores de HbA1C que ME+sulfonilureas ni que ME+rosiglitazona.

Seguridad: El tratamiento con ME+PI produce insuficiencia cardiaca, aumento de peso y edema con mayor frecuencia que ME+sulfonilureas. Además, como todas las glitazonas, la PI presenta una mayor tasa de fracturas en mujeres.

Pauta: La nueva asociación ME/PI presenta la ventaja potencial de administrar menos formas orales en cada toma; no obstante, no se dispone de evidencias que apoyen una mejora del cumplimiento. Dado que en los estudios realizados con ME y PI, éstos se han administrado de forma separada (y no siempre a dosis fijas), se desconoce en qué porcentaje de pacientes es adecuada la asociación ME/PI a dosis fijas.

Coste: No hay diferencias frente al tratamiento por separado.

**CONCLUSIONES**

- La asociación a dosis fijas de metformina con pioglitazona (ME/PI) ha sido autorizada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, en aquellos pacientes que no consiguen un control suficiente con la dosis máxima oral de ME en monoterapia.
- Ambos antidiabéticos, disponibles con anterioridad, poseen mecanismos de acción complementarios: la ME disminuyendo la producción endógena de glucosa y la PI reduciendo la resistencia a la insulina.
- La ME/PI se aprobó basándose en dos estudios de equivalencia y tres ensayos aleatorizados (ECA) pivotaes en los que se valoraba su administración por separado (ME+PI). En términos de eficacia, ME+PI ha mostrado no ser inferior a ME+sulfonilureas o ME+rosiglitazona en cuanto al control glucémico, siendo la hemogloblina glucosilada la variable principal. En cuanto a su seguridad, la ME+PI ha mostrado asociarse con mayor frecuencia a insuficiencia cardiaca, aumento de peso y edema.
- Existe la ventaja potencial de que ME/PI reduce la administración de formas farmacéuticas orales; si bien, los ECA realizados con ME+PI no se han realizado a dosis fijas de ambos antidiabéticos, e incluso en muchos de ellos ni siquiera se especifica la dosis de ME administrada.

FRASE RESUMEN. A la vista de la información disponible, no parece que la asociación ME/PI suponga un avance terapéutico con respecto a las alternativas previamente disponibles.

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 Porrás 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 Competact® (pioglitazona/metformina). Laboratorios Lilly. Disponible en URL: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> [consultado el 23-09-2008]
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Competact. EMEA H/C/655; (Rev. 3), 2007. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm> [consultado el 23-09-2008]
3. Ritchter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazona para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). [consultado el 07-10-2008]
4. Deeks ED, Scott LJ. Pioglitazone/Metformin. *Drugs*. 2006;66(14):1863-80.
5. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. *Clin Ther*. 2000;22(12):1395-409.
6. Derosa G, D'Angelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F et al. Metformin-pioglitazone and metformin-rosiglitazone effects on non-conventional cardiovascular risk factors plasma level in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31(4):375-83.
7. Charbonnel B, Scherthaner G, Brunetti P, Matthews DR, Urquhart R, Tan MH, et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2005;48(6):1093-104.
8. Umpierrez G, Issa M, Vlajnic A. Glimepiride versus pioglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: results of a randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(4):751-9.
9. Matthews DR, Charbonnel B, Hanefeld M, Brunetti P, Scherthaner G. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005;21(2):167-74.
10. Betteridge DJ, Vergès B. Long-term effects on lipids and lipoproteins of pioglitazone versus gliclazide addition to metformin and pioglitazone versus metformin addition to sulphonylurea in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2005;48(12):2477-81.
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(1):8-11.

12. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2007;298(10):1180-8.
13. Nathan DM et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(12):1-11.
14. Pioglitazone/metformina. *Dialogo Farm*. 2007;(6):290-1.
15. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-89.
16. Pioglitazone + metformine (Competact®). *Rev Prescr*. 2007; 27(283):332.
17. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28(1):88-136.
18. Goday-Arno A, Franch J, Mata M. Criterios de control y pautas de tratamiento combinado en la diabetes tipo 2. Actualización. 2004. *Med Clin (Barc)*. 2004;123(5):187-97.
19. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008. Disponible en URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG66diabetes_fullguideline.pdf [consultado el 18-11-2008].

INFORME DE METFORMINA / PIOGLITAZONA: TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS							
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) (*)
Einhorn D et al, Clin Ther. 2000; 22(12): 1395-409 (PNFP-027)	ECA, doble ciego, multicéntrico, grupos paralelos Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de ME+PI en pacientes con DM2	328 pacientes con DM2 no controlados con ME sola durante ≥30 días 249 completaron el ECA, de los cuales 154 continuaron un estudio abierto de extensión edad media: 56 años Inclusión: HbA _{1c} ≥ 8% Péptido C en ayunas > 1,0 ng/ml IMC: 25-45 kg/m ² Exclusión: Retinopatía diabética, nefropatía, neuropatía, insuficiencia renal o hepática, cetoacidosis, anemia, trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares inestables.	ME+placebo (n= 160) ME+PI (30 mg) (n= 168) 16 semanas de tratamiento	HbA_{1c} (Variable principal) FPG <i>(Variable secundaria)</i> Péptido-C <i>(Variable secundaria)</i> RAM:	Diferencia entre medias de ambos tratamientos: -0,83% (p≤ 0,05), favorable para ME+PI Diferencia entre medias de ambos tratamientos favorable para ME+PI Diferencia entre medias de ambos tratamientos favorable para ME+PI Las RAM (leves o moderadas) fueron similares en ambos grupos, con una incidencia <5%. En el grupo ME+PI fue mayor la incidencia de edema (5,9% vs 2,5%), pero no requirió la retirada de ningún paciente por edema o insuficiencia cardíaca congestiva. No hubo casos de hepatotoxicidad, ictericia o elevación de ALT en este estudio.	No se especifica la dosis de ME empleada en ninguno de los dos brazos Habría sido oportuno añadir los límites de edad para ser incluido en el ensayo y especificar si se excluyeron embarazadas (posiblemente se excluyeron). Tampoco hay referencia a los límites de IMC. Los pacientes siguieron una dieta de adelgazamiento individualizada Hubo un 24% de pérdidas, que parece algo elevado para un estudio de 16 semanas de duración. El ensayo (con fase activa) parece de poca duración para un tto. crónico. Los resultados de la	Total: 3 puntos Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0

						fase de extensión sugieren que el efecto terapéutico se mantiene a las 72 semanas.	
<p>EMA H/C/655; (Rev. 3), 2007 (PNFFP-342)</p>	<p>ECA, doble ciego</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de ME+PI en pacientes con DM2</p>	<p>827 pacientes con DM2 no controlados con ME sola durante ≥ 30 días</p> <p>edad media: 54 años</p> <p>Inclusión: HbA_{1c} $\geq 8\%$ IMC: 25-45 kg/m²</p> <p>Exclusión: Pacientes que hubieran utilizado previamente insulina o glitazonas</p>	<p>ME+PI (30 mg) (n=411) ME+PI (45 mg) (n= 416)</p> <p>Las dosis de ME no podían ser ajustadas durante la fase doble-ciego</p> <p>24 semanas de tratamiento</p>	<p>Cambio de HbA_{1c} desde el valor inicial (Variable principal)</p> <p>Tasa de respondedores (HbA_{1c} $\geq 0,6\%$):</p>	<p>ME+PI-30: -0,80% ME+PI-45 : -1,01%</p> <p>ME+PI-30: 55,8% ME+PI-45 : 63,3%</p>	<p>Los resultados obtenidos sugieren que el efecto máximo puede no alcanzarse hasta transcurridos 6 meses de tratamiento.</p> <p>No se especifica la dosis de ME en cada uno de los brazos, ni el número de tomas al día. Todos los pacientes se mantuvieron en una dosis estable (máxima tolerada) durante el periodo de tratamiento.</p> <p>El ensayo no se encuentra publicado y en el informe de la EMA no se especifican los criterios de inclusión/ exclusión de forma detallada</p>	<p>Total: 1 punto</p> <p>Aleatorización: 0 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 0 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0</p>
<p>Charbonnel B et al, Diabetologia. 2005; 48(6): 1093-104.</p>	<p>ECA, doble ciego, multicéntrico, grupos paralelos</p> <p>Objetivo: Evaluar los efectos a largo plazo de la adición de PI o GC en pacientes con DM2 no controlada con ME.</p>	<p>630 pacientes con DM2 no controlada con monoterapia de ME o sulfonilureas durante ≥ 3 meses</p> <p>Inclusión: Edad: 35-75 años HbA_{1c} = 7,5-11 % Péptido C en ayunas $\geq 1,5$ ng/ml Control glucémico</p>	<p>ME+PI (15-45 mg/día) (n=317) ME+GC (80-320 mg/día) (n=313)</p> <p>104 semanas de tratamiento</p>	<p>Cambio de HbA_{1c} desde el valor inicial (Variable principal)</p> <p>FPG</p> <p>Insulina plasmática</p>	<p>ME+ PI : -0,89% ME+GC : -0,77% (p=0,2)</p> <p>ME+ PI : -32,4 mg/dl ME+GC : -19,8 mg/dl (p< 0,001)</p> <p>ME+ PI : -2,6 mIU/ml ME+GC: +1,9 mIU/ml (p< 0,001)</p>	<p>Los resultados obtenidos sugieren que el efecto terapéutico se mantiene, al menos, durante 2 años de tratamiento.</p> <p>No se permitieron cambios en las dosis de ME durante el estudio.</p> <p>El estudio es algo</p>	<p>Total: 4 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p>

		estable o empeorando durante ≥ 3 meses Exclusión: Diabetes tipo 1, cetoacidosis, insuficiencia hepática sintomática, pancreatitis crónica o aguda por mala absorción, poliposis familiar de colon, enf. maligna en los 10 años previos, infarto de miocardio, ictus o ataques isquémicos transitorios en los 6 meses previos, consumo de sustancias de abuso, embarazo, tratamientos previos con insulina y diversos hipoglucemiantes.		RAM:	Las RAM y el índice de abandonos por RAM fueron similares en ambos grupos. En el grupo ME+PI fue mayor el incremento de peso de los pacientes y la incidencia de edema (7,6% vs 3,5%); mientras que en el grupo de ME+GC fue más común los síntomas debidos a hipoglucemia (2,2% vs 11,5%). Los casos de insuficiencia cardiaca congestiva fueron algo más elevados en el grupo de ME+PI (1,6% vs 0,6%).	complejo debido a que en realidad, se incluyen dos ensayos: uno en el que se compara ME+PI frente a ME+GC y otro en el que se compara sulfonilurea+PI frente a sulfonilurea+ME, éste último no considerado para esta evaluación.	
Umpierrez G et al, Curr Med Res Opin. 2006; 22(4): 751-9.	ECA, abierto, multicéntrico, grupos paralelos Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de la adición de PI o GP en pacientes con DM2 no controlados con ME.	203 pacientes con DM2 no controlada con monoterapia de ME durante ≥ 2 meses Inclusión: Edad: 18-79 años IMC ≥ 24 HbA _{1c} = 7,5-10 % FPG=126-235 mg/dl Péptido C en ayunas $\geq 0,27$ nmol/l Exclusión: Hipoglucemia grave, complicaciones metabólicas agudas o datos de laboratorio	ME+PI (30-45 mg/día) (n=107) ME+GP (2-8 mg/día) (n=96) 26 semanas de tratamiento	Cambio de HbA_{1c} desde el valor inicial (variable principal) FPG Insulina plasmática RAM:	ME+ PI : -1,23% ME+GP : -1,30% (p=0,48) ME+ PI : -39,7 mg/dl ME+GP : -34,1 mg/dl (p= 0,26) ME+ PI : -5,18 mU/ml ME+GP: +6,21 mU/ml (p= 0,0001) La incidencia de RAM fue baja y comparable en ambos brazos del ensayo, si bien en el	Las dosis de ME no se variaron durante el estudio. - Dosis medias de ME en grupo PI: Inicio: 1,47 g/día. Final: 1,49 g/día - Dosis medias de ME en grupo GP: Inicio: 1,54 g/día. Final: 1,57 g/día En el grupo tratado con ME+GP se observó una mejoría más rápida en el control metabólico (80-90 días) que con ME+PI	Total: 2 puntos Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0

		significativamente anormales (hematológicos, químicos o urinarios), consumo de sustancias de abuso, tratamientos previos con insulina, sulfonilureas o tiazolidindionas durante los 3 meses previos.			grupo de ME+PI la incidencia de edema periférico fue más elevado (4% vs 1%); mientras que los casos de hipoglucemia fueron más frecuentes con ME+GP (33% vs 0,9%), aunque no hubo ningún episodio de hipoglucemia grave.	(140-150 días) Los costes (directos e indirectos) son mucho mayores para ME+PI que para ME+GP	
<p>ECA: ensayo clínico aleatorizado; FPG: glucemia basal o glucosa plasmática en ayunas; GC: gliclazida; GP: glimepirida; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; ME: metformina; PI: pioglitazona; PPG: glucosa postprandial; RAM: reacciones adversas; RO: rosiglitazona; (*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3.</p>							