

INFORME DE EVALUACIÓN

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Principio activo:	NATEGLINIDA
Nombre Comercial y presentación:	STARLIX® (Lab. Novartis) 60 mg 84 comp (38,60 €) 120 mg 84 comp (39,41 €) 180 mg 84 comp (39,84 €)
Condiciones de dispensación:	Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación reducida y visado de inspección (prescripción inicial por especialista en endocrinología).
Fecha evaluación:	Abril 2002
Fecha de comercialización:	Febrero 2002

ESTRUCTURA QUÍMICA.

Nateglinida es un nuevo antidiabético oral con una estructura química derivada del aminoácido fenilalanina. No es una sulfonilurea y estructuralmente se encuentra más próximo a las metiglinidas como repaglinida(1).

INDICACIONES APROBADAS.

Nateglinida está indicada en la terapia combinada con metformina en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlados con una dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia(2).

MECANISMO DE ACCIÓN.

Nateglinida, al igual que las sulfonilureas, actúa estimulando la secreción de insulina aunque con un comienzo de acción más rápido y una duración del efecto más corta que éstas. La estimulación de la secreción de insulina se produce por el cierre de los canales de potasio ATP-dependientes de las células beta pancreáticas. Este efecto despolariza las células beta y provoca una apertura de los canales de calcio. La entrada de calcio provoca la secreción de insulina (2,3).

Nateglinida cuando se toma antes de una comida, restablece la primera fase de secreción de insulina, que desaparece en los pacientes con diabetes Tipo 2, dando como resultado una reducción de la glucosa posprandial y de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c})(2).

Cuando se asoció con metformina, que modifica principalmente la glucosa plasmática en ayunas, se obtuvo un efecto aditivo de nateglinida sobre la HbA_{1c} comparado con la administración de cada fármaco por separado(2).

FARMACOCINÉTICA.

Nateglinida se absorbe rápidamente tras su administración oral. Presenta un comienzo de acción de unos 15 minutos y la concentración máxima media se alcanza en menos de una hora. La biodisponibilidad por vía oral es del 72%. Se une ampliamente a proteínas séricas (97-99%) y se metaboliza ampliamente en el hígado por la enzima 2C9 predominantemente. La mayor parte de la nateglinida se excreta en la orina (83%) y un 10% adicional se excreta en heces. Presenta una semivida de eliminación de 1,5 horas, lo que hace que no se haya observado acumulación del fármaco(2,3).

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN(2).

Nateglinida debe administrarse entre 1 y 30 minutos antes de las comidas (desayuno, comida y cena).

La dosis inicial recomendada es de 60 mg tres veces al día antes de las comidas. Esta dosis puede incrementarse a 120 mg tres veces al día. La dosis máxima total diaria no debe exceder de 180 mg antes de las tres comidas.

El ajuste de dosis se basa en determinaciones periódicas de la HbA_{1c}. Dado que el efecto terapéutico principal de nateglinida consiste en reducir la glucosa posprandial (que contribuye a la HbA_{1c}), la respuesta terapéutica también se puede controlar midiendo la glucosa 1-2 horas después de las comidas.

En caso de suprimirse una comida se debe omitir la dosis correspondiente.

EFICACIA CLÍNICA.

Se han realizado 12 ensayos clínicos doble-ciego con nateglinida en los que han participado más de 3.000 pacientes(4). Muchos de los ensayos clínicos no están publicados o únicamente tenemos el abstract, para éstos, vamos a tomar los datos de la Discusión Científica del documento de la EMEA.

Existen varios estudios dosis-respuesta cuyo objetivo era conocer el rango de dosis a utilizar (estudios B202 y B302 de la discusión científica) que no merece la pena comentar de forma detallada. Estos estudios permiten establecer que el rango de dosis de la nateglinida se encuentra entre 60-180mg administrados 3 veces al día (4).

MONOTERAPIA.(Dosis utilizada de nateglinida 120mg/tres veces al día)

- PLACEBO: en los estudios frente a placebo, nateglinida mostró una reducción significativa y dosis dependiente de la HbA_{1c} del 0,3-1% con respecto al placebo; también se observó una reducción significativa de la glucosa en ayunas(4).
- METFORMINA: 500 mg tres veces al día (dosis subóptimas) resultó significativamente más eficaz que nateglinida reduciendo la HbA_{1c} (-0,8% y -0,5%) y la glucosa postprandial (-1,6% y -0,7%) para metformina y nateglinida respectivamente(6)
- TROGLITAZONA: reducción de la HbA_{1c} del -0,55% con nateglinida y -0,75 con troglitazona, no hubo diferencias significativas(4).
- GLIBENCLAMIDA: nateglinida fue significativamente más eficaz que glibenclamida reduciendo la glucosa posprandial, pero menos eficaz reduciendo la glucemia en ayunas, -2,9 vs -1,0 mmol/l (p<0,001) (5). No se comparó la reducción de la HbA_{1c}. Por lo que, no se pueden sacar conclusiones de la comparación nateglinida con sulfonilureas(4).
- REPAGLINIDA: no existen ensayos clínicos comparativos nateglinida vs repaglinida, pero según datos farmacocinéticos, nateglinida tiene un comienzo de acción más rápido (15 minutos frente a los 30 de la repaglinida) y una duración de acción más corta que repaglinida.

No existen ensayos comparativos adecuados con las sulfonilureas ni con repaglinida, que es el fármaco más parecido existente en el mercado. Nateglinida fue menos eficaz en monoterapia que metformina(4)

TERAPIA COMBINADA. (Dosis utilizada de nateglinida 60-120mg/tres veces al día)

- **NATEGLINIDA + METFORMINA:** en pacientes diabéticos no controlados con metformina, el tratamiento combinado consiguió reducciones adicionales significativas de la HbA_{1c} (-0,35% a -0,6%) (4,6) y de la glucosa posprandial (-0,8%)(6).
- **NATEGLINIDA + TROGLITAZONA:** en pacientes diabéticos tratados con troglitazona + nateglinida se observó una reducción significativa de los niveles de la HbA_{1c} y la glucosa posprandial con respecto a los 2 tratamientos en monoterapia. Troglitazona y nateglinida presentan un efecto sinérgico. Sin embargo, troglitazona se retiró del mercado en EEUU debido a su toxicidad hepática y nunca se ha comercializado en Europa(4).
- **NATEGLINIDA + GLIBENCLAMIDA:** en pacientes diabéticos en tratamiento con glibenclamida, la adición de la nateglinida no mejoró sus niveles de HbA_{1c}. Se cree que esto ocurre porque ambos medicamentos comparten mecanismo de acción(4).
En pacientes tratados con glibenclamida + metformina, el cambio de glibenclamida por nateglinida supuso un empeoramiento del control glucémico de los pacientes(4).

En pacientes diabéticos no controlados con metformina, la adición de nateglinida consiguió un mejor control glucémico de los pacientes(6).No existen ensayos comparativos metformina + sulfonilurea vs metformina + nateglinida.

SEGURIDAD (2)

- Reacciones adversas.

La reacción adversa más frecuente es la hipoglucemia (10,4%). Otros efectos adversos menos frecuentes son: reacciones de hipersensibilidad (exantema, prurito y urticaria); elevación transitoria y leve de enzimas hepáticos, que casi nunca obligaron a la interrupción del tratamiento.

- Contraindicaciones.

Está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.
- Diabetes tipo 1.
- Cetoacidosis diabética, con o sin coma.
- Embarazo y lactancia.
- Alteración hepática grave.

- Precauciones

No está autorizado su uso en monoterapia.

Al igual que otros secretagogos de insulina, nateglinida es capaz de producir hipoglucemia.

Los pacientes de edad avanzada, desnutridos, o con insuficiencia suprarrenal o hipofisiaria son más sensibles al efecto hipoglucemiante de estos tratamientos. El riesgo de hipoglucemia en los pacientes diabéticos tipo 2 puede incrementar con el ejercicio físico intenso o la ingestión de alcohol.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con alteración hepática moderada.

No se recomienda el tratamiento en pacientes con alteración hepática grave, en niños y adolescentes, al no haberse realizado estudios clínicos en estos pacientes.

Los pacientes deben tomar precauciones para evitar las hipoglucemias mientras conduzcan o utilicen maquinaria.

- Interacciones

Los IECA pueden potenciar su efecto hipoglucemiante.

Los diuréticos, corticoesteroides y agonistas beta-2 pueden reducir su efecto hipoglucemiante.

Es necesario el estudio del papel de la isoforma 2C9 del citocromo CYP450 en el metabolismo de la nateglinida y el posible efecto de los inhibidores de este citocromo sobre la farmacocinética de la nateglinida *in vivo*.

CONCLUSIÓN.

Nateglinida es un nuevo antidiabético comercializado en España que en monoterapia no presenta ventajas sobre la metformina ni sobre las sulfonilureas (existe un único ensayo comparativo con glibenclamida en el que no se midió la HbA_{1c}). No existen ensayos comparativos con repaglinida, que es el fármaco más parecido existente en el mercado. En pacientes diabéticos no controlados con metformina, el tratamiento combinado con nateglinida consiguió reducciones adicionales significativas de la HbA_{1c}. No existen ensayos clínicos comparativos de metformina + nateglinida vs metformina + sulfonilureas.

Nateglinida es un fármaco que a priori no presenta ventajas sobre las sulfonilureas. Por otra parte, no se conoce la influencia de la reducción de la glucosa posprandial con nateglinida, en la reducción a largo plazo de las complicaciones microvasculares, macrovasculares y mortalidad asociadas a la diabetes, que es el objetivo principal del manejo del paciente diabético.

FRASE RESUMEN: "En pacientes con diabetes tipo 2 no controlados con metformina, continuar con el tratamiento de elección (metformina+sulfonilurea)".

CALIFICACIÓN: "NO APORTA NADA NUEVO".

BIBLIOGRAFÍA.

1. Levien TL, Baker DE, Campbell RK, White JR. Nateglinide therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2001;35:1426-34.
2. Ficha técnica de STARLIX® (laboratorio NOVARTIS).
3. Halas C. Nateglinide. *Am J Health-Syst Pharm* 2001;58:1200-5.
4. STARLIX. Scientific Discussion. EMEA.
5. Hollander PA, Schwartz SL, Gatlin MR, Haas SJ, Zheng H, Foley JE et al. Importance of early insulin secretion. Comparison of nateglinide and glyburide in previously diet-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(6):983-8.
6. Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, Foley J, Mallows S, Shen S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1660-5.

ANEXO 1.

REFERENCIA	DISEÑO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
Hollander PA et al. Diabetes Care 2001;24:983-8 (5) Escala Jadad: 3 puntos	EC aleatorizado multicéntrico doble ciego, doble enmascaramiento. 152 pacientes con diabetes tipo 2, con HbA _{1c} de 6,8-11% tras 4 semanas de dieta. IMC: 20-35 kg/m ² . Análisis de resultados por INTENCIÓN DE TRATAR	-Nateglinida 120mg/3 veces al día (n=51). -Glibenclamida 5-10mg/una vez al día (n=50) -Placebo (n=51) -Duración: 8 semanas.	DIETA LÍQUIDA: - <u>Reducción del AUC de Glucosa</u> : -4,94(nateglinida) vs -2,71mmol x h/l (glibenclamida) p<0,05. - <u>Reducción de la glucemia en ayunas</u> : -2,9 (glibenclamida) vs -1,0 mmol/l (nateglinida) p<0,001. - <u>Péptido C (secreción de insulina)</u> : +1,83(glibenclamida) vs +0,95 nmol x h/l(nateglinida) p<0,01 DIETA SÓLIDA: - <u>Reducción del AUC glucosa(12-h)</u> -13,2(nateglinida) vs -15,3 mmol x h/l(glibenclamida) sin diferencias significativas entre ellas. - <u>AUC insulina(12-h)</u> : +866(nateglinida) vs +1702 pmol x h/l (p<0,01) <u>REACCIONES ADVERSAS</u> . Únicamente se comunicaron síntomas de hipoglucemia: 12 (nateglinida) vs 53(glibenclamida) vs 2 (placebo). Diferencias estadísticamente significativas entre nateglinida y glibenclamida.	- Todos los resultados son incrementos o reducciones con respecto a placebo. - Nateglinida comienza a actuar antes que glibenclamida C _{max} =60 min vs 2 horas después de cada comida. - Nateglinida fue más eficaz que glibenclamida reduciendo la glucosa posprandial (principalmente con el desayuno)mientras que glibenclamida produce una mayor secreción de insulina y un efecto más prolongado sobre la glucemia en ayunas.
B356 (1,4) Escala Jadad: 2 puntos	EC aleatorizado doble ciego 599 pacientes diabéticos tipo 2 tratados con dieta, HbA _{1c} entre 6,8-11% tras dieta y ejercicio durante 3 o más meses	-Nateglinida 120mg/3 veces al día (n=150) -Troglitazona 600 mg/día (n=151) -Nateglinida + troglitazona (n=150) -Placebo (n=148) Duración: 16-24 semanas	<u>HbA_{1c} (cambio con respecto a los niveles iniciales)</u> : -0,55% nateglinida, -0,75% troglitazona, -1,68% nateglinida + troglitazona, +0,47%, placebo. (diferencias significativas con respecto al inicio de Tto. No hubo diferencias con nateglinida y troglitazona en monoterapia) <u>GLUCEMIA EN AYUNAS (cambio con respecto a los niveles iniciales)</u> : -8,9 nateglinida, -35,9 troglitazona, -57,4 nateglinida + troglitazona, +12,6 mg/dl placebo (diferencias significativas con respecto a placebo)	Troglitazona se retiró en EEUU debido a reacciones adversas hepáticas severas. No está comercializado en Europa. La adición de nateglinida al tratamiento con troglitazona mejoró el control glucémico de los pacientes.

REFERENCIA	DISEÑO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
Horton ES. Diabetes Care 2000;23:1660-5 (6) Escala JADAD: 4 puntos	EC aleatorizado doble ciego. 701 pacientes con diabetes tipo 2, mayores de 30 años que tras un mes de dieta tenían unos niveles de HbA _{1c} : 6,8-11%; unos niveles de glucosa posprandial ≤15mmol/l; IMC 20-35 kg/m2 Análisis de resultados por INTENCIÓN DE TRATAR	-Nateglinida 120mg/3 veces al día (n=179). -Metformina 500mg/3 veces al día (n=178) -Nateglinida 120mg/3 veces al día + metformina 500mg/3 veces al día (n=172) -Placebo (n=172) Duración: 24 semanas	<u>HbA_{1c} (cambio con respecto a los niveles iniciales)</u> : -0,5% nateglinida, -0,8% metformina, +0,5% placebo y -1,4% terapia combinada (Diferencias significativas con respecto a placebo y también entre nateglinida y metformina en monoterapia (p<0,01). <u>GLUCEMIA EN AYUNAS(cambio con respecto a los niveles iniciales)</u> :+0,4% placebo, -0,7% nateglinida, -1,6% metformina y -2,4% terapia combinada (diferencias significativas entre nateglinida y metformina(p<0,001). <u>REDUCCIÓN GLUCOSA POSPRANDIAL. AUC(0-130 min) (cambio con respecto a los niveles iniciales)</u> : -0,6% placebo, -2,1% nateglinida, -1,1% metformina y -2,5% terapia combinada. Diferencias significativas de nateglinida con respecto a metformina y placebo(p<0,0001). <u>REACCIONES ADVERSAS</u> Hipoglucemia:12,8% nateglinida, 10,1% metformina, 26,2% terapia combinada. No hay diferencias significativas entre nateglinida y metformina.	<u>Ventajas con respecto a metformina</u> : reduce los picos posprandiales. <u>Inconvenientes</u> : menor reducción de la glucemia en ayunas, lo que puede llevar a un mayor riesgo de complicaciones microvasculares y mayor riesgo de mortalidad.
B251(4) Escala Jadad: 2 puntos	EC aleatorizado doble ciego 172 pacientes diabéticos en tratamiento con glibenclamida 10 mg/día.	Glibenclamida 10 mg/día (n=58). Glibenclamida 10 mg/día + nateglinida 60mg/3 veces al día (n=55). Glibenclamida 10 mg/día + nateglinida 120mg/3 veces al día (n=54).	<u>HbA_{1c} (cambio con respecto a los niveles iniciales)</u> : +0,29% glibenclamida, +0,22% glibenclamida + nateglinida 60mg, +0,02 glibenclamida + nateglinida 120mg (no hubo diferencias estadísticamente significativas)	En pacientes diabéticos tratados con glibenclamida, la adición de nateglinida no mejoró el control glucémico de los pacientes
B354(4) Escala Jadad: 2 puntos	EC aleatorizado doble ciego 467 pacientes diabéticos en tratamiento con metformina 2x 1000mg y con unos niveles de HbA _{1c} de 6,8-11% tras dieta y ejercicio durante 3 o más meses	-Metformina 2 g/día -Metformina 2 g/día + nateglinida 60mg/3 veces al día -Metformina 2g/día +nateglinida 120mg/3 veces al día Duración:24 semanas	<u>HbA_{1c} (cambio con respecto a los niveles iniciales)</u> : +0,01% metformina,-0,35% metformina + nateglinida 60mg (p=0,003)y -0,58 % metformina + nateglinida 120mg (p<0,001).	La adición de nateglinida al tratamiento con metformina mejoró el control glucémico de los pacientes.