



Informe de evaluación completo:
www.osanet.euskadi.net/cevime/es



Nueva asociación:

SITAGLIPTINA/METFORMINA

Nombre Comercial y presentaciones:

JANUMET® (Merck Sharp & Dohme)

VELMETIA® (Ferrer Grupo)

EFFICIB® (Almirall)

50 mg/1.000 mg 56 comprimidos recubiertos (61,19 €)

Condiciones de dispensación: Con receta médica

Fecha de evaluación: Marzo 2009

Fecha de autorización: Julio 2008

Procedimiento de autorización: Centralizado

Calificación:

**NO SUPONE UN AVANCE
TERAPÉUTICO**



La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

Una vez realizada la evaluación de la **asociación de SITAGLIPTINA/METFORMINA** de acuerdo con la evidencia científica disponible en este momento, el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) recomienda:

Continuar utilizando los tratamientos actualmente recomendados cuando se precise la terapia combinada con dos fármacos, en pacientes con diabetes mellitus 2 que no alcanzan el control glucémico suficiente con la dosis óptima de metformina en monoterapia.

La asociación a dosis fijas de sitagliptina/metformina ha sido autorizada, como tratamiento adyuvante a la dieta y el ejercicio, en pacientes ya tratados con la combinación de sitagliptina y metformina y en pacientes que no controlan su glucemia adecuadamente con: *i)* la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia, *ii)* la dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea, *iii)* la dosis máxima tolerada de metformina y una glitazona, *iv)* una dosis estable de insulina y metformina.

EFICACIA: los estudios realizados con la combinación sitagliptina+metformina administrados por separado muestran eficacia no-inferior a glipizida+metformina y similar a rosiglitazona+metformina en cuanto a la reducción de la hemoglobina glicosilada.

SEGURIDAD: el tratamiento con sitagliptina+metformina se ha asociado a una menor incidencia de hipoglucemias que la observada con glipizida+metformina. Los estudios clínicos han mostrado un incremento de la frecuencia de infecciones en los pacientes tratados con sitagliptina, desconociéndose las repercusiones del tratamiento a largo plazo sobre el sistema inmunitario.

A la vista de las evidencias disponibles, no parece que la asociación sitagliptina/metformina aporte ventajas frente a las alternativas disponibles, por lo que no supone un avance terapéutico.

Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ¿? ?

Comité de redacción: Inigo Aizpuru, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Ibasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Isabel Porras, Mª Teresa Santamarta, Luisa Ugedo, Elena Valverde.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña y País Vasco. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIONES APROBADAS^{1,2}

La asociación a dosis fijas de sitagliptina/metformina (SI/ME) está indicada, como adyuvante a la dieta y el ejercicio, en pacientes ya tratados con la combinación de SI y ME y en pacientes que no controlan su glucemia adecuadamente con: i) la dosis máxima tolerada de ME en monoterapia, ii) la dosis máxima tolerada de ME y una sulfonilurea, iii) la dosis máxima tolerada de ME y una glitazona, iv) una dosis estable de insulina y ME.

Contraindicada en: insuficiencia renal o hepática.

MECANISMO DE ACCIÓN¹⁻³

La asociación combina dos antidiabéticos con mecanismos de acción complementarios. SI actúa inhibiendo la acción de la enzima dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4). ME es una biguanida que disminuye la producción endógena de glucosa.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. La asociación a dosis fijas de SI/ME debe administrarse dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la ME¹. La posología debe ser individualizada en cada paciente, sin superar la dosis máxima recomendada de SI (100 mg/d)^{1,2}.

EFICACIA CLÍNICA

En un estudio clínico en el que se comparó la terapia inicial con SI/ME (indicación no autorizada) frente a placebo y a cada uno de los componentes en monoterapia, pero no frente a la administración de SI+ME, en todos los grupos se observaron disminuciones significativas de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) respecto a placebo, siendo las mayores reducciones las de los grupos de la terapia combinada: -1,57% y -2,07% para SI 100mg/ME 1.000mg y SI 100mg/ME 2.000mg, respectivamente⁴, tendencia que se mantiene en la fase de extensión del estudio⁵.

En dos estudios en los que se comparó la adición de SI 100 mg/d frente a placebo a un tratamiento previo con ME \geq 1.500 mg/d en pacientes en los que éste resultaba insuficiente para controlar la glucemia, se observó una disminución significativa de la HbA1c en los grupos SI+ME, siendo las diferencias frente a placebo de -0,65%⁶ y -1,0%⁷.

Se dispone de dos estudios comparativos frente a otros antidiabéticos en combinación con ME: en uno de ellos, se mostró una eficacia no-inferior de la combinación SI+ME frente a ME+glipizida, consiguiendo reducciones de 0,67% en HbA1c⁸; en el otro estudio, el tratamiento con SI+ME mostró una eficacia similar a rosiglitazona+ME (reducción de -0,73% y -0,79% respectivamente en HbA1c)⁹.

Respecto a la triple terapia, sólo existe un estudio que muestra que la adición de SI a ME+glimepirida consigue una reducción, respecto al grupo placebo+glimepirida+ME, de -0,89% en los niveles de HbA1c¹⁰.

SEGURIDAD

Reacciones adversas

En los ensayos clínicos con SI+ME, las náuseas se comunicaron frecuentemente (\geq 1/100 a <1/10) mientras que la somnolencia, la diarrea y el dolor abdominal fueron poco frecuentes (\geq 1/1.000 a <1/100). La incidencia de hipoglucemia fue muy frecuente (\geq 1/10) en los pacientes tratados con SI+ME+sulfonilurea. En los pacientes tratados con SI+ME fue inferior a la observada con glipizida+ME y similar a la de placebo+ME¹.

La SI presenta un efecto neutro en el peso^{1,2}. Se ha asociado con un incremento en la incidencia de infecciones, infestaciones, alteraciones gastrointestinales, trastornos musculoesqueléticos, neurotoxicidad y alteraciones de la piel y tejidos subcutáneos². Se desconoce la repercusión a largo plazo de la inhibición de la enzima DPP-4 sobre el sistema inmunitario³.

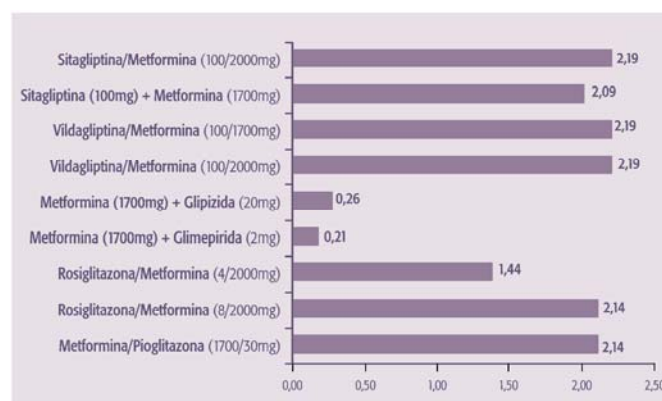
Los efectos adversos más comúnmente asociados al tratamiento con ME son: dolor abdominal, diarrea y anorexia; que se presentan con una tasa de incidencia en torno al 20%, que no parece incrementarse al añadir SI^{1,2}.

Tras la comercialización de SI/ME y de SI, se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia, angioedema, erupción, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson)¹ y pancreatitis^{1,11}.

Precauciones especiales de empleo, interacciones y uso en grupos especiales¹

- Evitar el consumo de **alcohol**.
- Antes de la administración de **contrastes radiológicos yodados**, suspender el tratamiento con SI/ME.
- En pacientes tratados con **corticosteroides, IECA y digoxina**, se requieren, entre otras precauciones, el seguimiento de la glucemia y el ajuste de la dosis.

COSTE TRATAMIENTO (€)/DÍA



LUGAR EN TERAPÉUTICA

Cuando las medidas no farmacológicas –dieta y ejercicio– son insuficientes para conseguir un control glucémico adecuado, la mayoría de las guías sobre DM2 recomiendan el tratamiento con ME en monoterapia. Cuando ésta resulta insuficiente, proponen la adición de una sulfonilurea (ME+SU)¹²⁻¹⁴. En España, el Grupo de Estudio para la Diabetes en Atención Primaria (GEDAPS) recomienda la adición de un inhibidor de la DPP-4 (gliptina) al tratamiento con ME como una alternativa a las SU a igual nivel que una glitazona, glinida o un inhibidor de α -glucosidasas¹⁵. El National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) británico considera las gliptinas (sitagliptina, vildagliptina) o las glitazonas (pioglitazona, rosiglitazona) como alternativa a las SU si éstas están contraindicadas, no se toleran o hay riesgo significativo de hipoglucemia; siendo preferible una gliptina a una glitazona si el aumento de peso supone un problema grave¹².

La eficacia y seguridad de la administración a dosis fija SI/ME no se ha evaluado frente a la de ambos principios activos en preparados diferentes. Considerando los estudios realizados con SI+ME administrados por separado, su eficacia en la reducción de los niveles de HbA1c fue similar a la de rosiglitazona+ME⁹ y no-inferior a la de glipizida+ME⁸. Se desconocen las consecuencias sobre el sistema inmunitario de la inhibición de la DPP-4 a largo plazo.

A la vista de las evidencias disponibles, la comercialización de la nueva asociación a dosis fijas SI/ME no parece aportar ventajas frente a las alternativas disponibles, no suponiendo un avance terapéutico en el tratamiento de la DM2.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE LA ASOCIACIÓN SITAGLIPTINA/METFORMINA en: <http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es>