



Informe de evaluación completo:  
[www.osanet.euskadi.net/cevime/es](http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es)



## Nueva asociación: **VILDAGLIPTINA/METFORMINA**

Nombre comercial y presentaciones:

**EUCREAS® (Novartis)**

50 mg/850 mg, 60 comprimidos recubiertos (65,57 €);  
50 mg/1.000 mg, 60 comprimidos recubiertos (65,57 €)

Condiciones de dispensación: Con receta médica  
Fecha de evaluación: Marzo 2009  
Fecha de comercialización: Agosto 2008  
Procedimiento de autorización: Centralizado

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 VILDAGLIPTINA/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 fija de vildagliptina con metformina ha sido autorizada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes que no alcanzan un control glucémico adecuado en monoterapia con metformina a dosis máxima, o que ya están en tratamiento con la combinación de vildagliptina+metformina administrados por separado.

**Eficacia.** No se dispone de ningún ensayo clínico realizado con la asociación vildagliptina/metformina, a excepción de un estudio para establecer su bioequivalencia (realizado en individuos sanos) respecto a la administración de sus componentes por separado. Los estudios disponibles corresponden a la administración de vildagliptina y metformina por separado (vildagliptina+metformina) que ha mostrado una eficacia modestamente superior a placebo+metformina y no inferior a la de la combinación de pioglitazona+metformina en cuanto a la disminución de la hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>). No hay ensayos comparativos de vildagliptina+metformina frente a metformina+sulfonilurea.

**Seguridad.** Se desconoce si la inhibición de la DPP-4 puede repercutir a largo plazo sobre el sistema inmunitario. Se recomienda estudiar su seguridad hepática, renal y la posibilidad de aparición de lesiones cutáneas e infecciones graves. Adicionalmente, el perfil de seguridad cardiovascular de vildagliptina en pacientes con insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal moderada/grave no está adecuadamente establecido.

A la vista de las evidencias disponibles, la comercialización de la asociación a dosis fijas vildagliptina/metformina no aporta ventajas frente a las alternativas disponibles con anterioridad, 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: Iñigo Aizpuru, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Isabel Porras, M<sup>a</sup> 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<sup>1</sup>

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en pacientes que no alcanzan un control suficiente de la glucemia con la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia, o que ya reciben tratamiento con la combinación de vildagliptina + metformina (VI+ME) en comprimidos individuales.

## MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>

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

## POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

El tratamiento con la asociación a dosis fijas de vildagliptina/metformina (VI/ME) puede iniciarse con dos comprimidos diarios de 50/850 mg o de 50/1.000 mg, uno por la mañana y otro por la noche, con o justo después de las comidas para reducir los síntomas gastrointestinales asociados a ME.

## EFICACIA CLÍNICA

No se dispone de ningún ensayo clínico realizado con la asociación a dosis fija VI/ME. En su lugar, se han publicado algunos ensayos clínicos<sup>2-4</sup> en los que se administraron VI y ME por separado (VI+ME), aunque las dosis no siempre correspondían con las de las presentaciones de VI/ME. Además, se dispone de un estudio de la asociación a dosis fija de VI 50 mg con ME (500 mg, 850 mg o 1.000 mg), respecto a la de sus componentes por separado, en el que se estableció la bioequivalencia<sup>5</sup>.

En un ensayo clínico de 12 semanas con 107 pacientes no controlados tras recibir tratamiento con ME (1.500-3.000 mg/d), se compararon los efectos de la adición de VI (50 mg) frente a la de placebo. En el grupo VI+ME se observó una reducción de la HbA<sub>1c</sub> de 7,6±0,1% a 7,1±0,1% (P=0,004) mientras que en el grupo placebo aumentó de 7,7±0,1% a 8,3±0,1% (P=0,012), siendo la diferencia significativa (P<0,001)<sup>2</sup>.

En un ensayo clínico con una duración de 24 semanas y 544 pacientes, que recibieron ME>1.500 mg/d, junto a VI 50 mg, VI 100 mg o placebo, se observaron diferencias en la disminución de la HbA<sub>1c</sub> de -0,7±0,1% (p<0,001) con ME+VI 50 mg y de -1,1±0,1% (p<0,001) con ME+VI 100 mg, respecto a ME+placebo<sup>3</sup>.

En cuanto a los estudios comparativos frente a otros antidiabéticos, se dispone de un ensayo de no-inferioridad, de 24 semanas de duración, con 576 pacientes, en el que se comparó el efecto que supone la adición de VI (50 mg/12 h) frente a la de pioglitazona (PI 30 mg/d). Se observó una reducción de HbA<sub>1c</sub> (valor basal: 8,4±0,1%) de -0,88±0,5% con VI+ME y de -0,98±0,06% con PI+ME, situándose la diferencia entre ambos dentro del rango de no-inferioridad<sup>4</sup>.

## SEGURIDAD

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

Los datos de estudios preclínicos pusieron de manifiesto casos de muerte súbita y alteraciones del ritmo cardíaco asociados a VI que fundamentan un seguimiento de sus efectos sobre la conducción cardíaca<sup>6</sup>. Adicionalmente, el perfil de seguridad cardiovascular de VI en pacientes con insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal moderada/grave no está adecuadamente establecido.

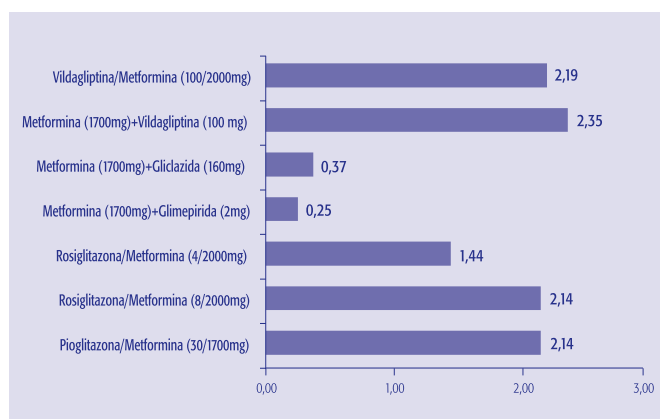
La administración de VI se ha asociado con algunos casos de disfunción hepática (incluyendo hepatitis) y elevaciones de las transaminasas por lo que requiere vigilancia de la función hepática. Asimismo, se ha asociado a algunos casos de angioedema, especialmente cuando se administró con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina<sup>1</sup>.

La seguridad a largo plazo de la VI no está establecida. Se desconoce si la inhibición de la actividad de la enzima DPP-4 podría originar efectos adversos a largo plazo<sup>7</sup>.

## Precauciones especiales de empleo<sup>1</sup>

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

## COSTE (€) / DÍA



## LUGAR EN TERAPÉUTICA

La mayoría de las recomendaciones para el tratamiento de la DM2 no consideran el papel de los inhibidores de la DPP-4. En caso de fallo de las medidas no farmacológicas, y cuando el tratamiento con ME en monoterapia sea insuficiente, para conseguir un control adecuado, se recomienda utilizar como alternativa el tratamiento con sulfonilurea+ME (SU+ME), reservando pioglitazona+ME (PI+ME) para los casos de contraindicación o intolerancia a SU<sup>8-12</sup>. Se proponen los inhibidores de la DPP-4 entre los antidiabéticos orales que podrían añadirse al tratamiento con ME, insulina, su combinación, o la combinación de dos antidiabéticos orales, cuando estos tratamientos resulten insuficientes<sup>13</sup>; si bien, la EMEA no ha autorizado la combinación con insulina. En España, el Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (REDGEDAPS) 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  $\alpha$ -glucosidasas<sup>14</sup>.

No se dispone de ensayos clínicos de VI/ME frente a otras asociaciones antidiabéticas, especialmente SU+ME considerada habitualmente de elección. Considerando su bioequivalencia y extrapolando los resultados de los ensayos clínicos realizados con la combinación VI+ME, administrados por separado, su eficacia parece similar a PI+ME. Debiendo considerarse que se desconoce la seguridad a largo plazo de VI y que la inhibición de la DPP-4 podría tener repercusiones inmunitarias, la única ventaja identificable de la asociación a dosis fija VI/ME sería su coste ligeramente inferior (0,16 €/d) al de la combinación de sus componentes por separado. Por tanto, a la vista de las evidencias disponibles, la comercialización de la asociación a dosis fijas VI/ME no aporta ventajas frente a las alternativas disponibles, por lo que no supone un avance terapéutico.

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