



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



Nueva asociación:

METFORMINA/PIOGLITAZONA

Nombre Comercial y presentaciones:

COMPETACT® (Lilly)

850mg/15mg, 56 comprimidos recubiertos (59,88 €)

Condiciones de dispensación:

Con receta médica y visado de inspección

Fecha de evaluación:

Marzo 2009

Fecha de comercialización:

Febrero 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 **METFORMINA/PIOGLITAZONA** 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 metformina con pioglitazona 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 metformina en monoterapia. Ambos antidiabéticos, disponibles con anterioridad, poseen mecanismos de acción complementarios: la metformina disminuyendo la producción endógena de glucosa y la pioglitazona reduciendo la resistencia a la insulina.

La asociación a dosis fijas de metformina con pioglitazona se aprobó basándose en dos estudios de equivalencia y tres ensayos aleatorizados pivotaes en los que se valoraba su administración por separado (metformina+pioglitazona). En términos de eficacia, metformina+pioglitazona ha mostrado no ser inferior a metformina+sulfonilureas o metformina+rosiglitazona en cuanto al control glucémico, siendo la hemoglobina glicosilada la variable principal. En cuanto a su seguridad, metformina+pioglitazona ha mostrado asociarse con mayor frecuencia a insuficiencia cardiaca, aumento de peso y edema, que metformina+sulfonilureas.

Existe la ventaja potencial de que la asociación a dosis fijas de metformina con pioglitazona reduce la administración de formas farmacéuticas orales; si bien, los ensayos clínicos aleatorizados realizados con metformina+pioglitazona no se han realizado a dosis fijas de ambos antidiabéticos, e incluso en muchos de ellos ni siquiera se especifica la dosis de metformina administrada.

A la vista de la información disponible, no parece que la asociación a dosis fijas de metformina con pioglitazona suponga un avance terapéutico con respecto a las alternativas previamente disponibles.

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, Ibasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Isabel Porras, M^a Teresa Santamanra, 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 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 metformina (ME) en monoterapia.

Está **contraindicado** en pacientes con insuficiencia hepática, renal, respiratoria o cardíaca y con enfermedades que puedan causar hipoxia tisular (shock, infarto de miocardio reciente). También está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

MECANISMO DE ACCIÓN

La asociación combina dos antidiabéticos con mecanismos de acción complementarios. La ME es una biguanida que disminuye la producción endógena de glucosa, mientras que la pioglitazona (PI), una glitazona, actúa reduciendo la resistencia a la insulina^{1,3}.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Cada comprimido contiene 850 mg de ME y 15 mg de PI. 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.

EFICACIA CLÍNICA

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. Se observó una disminución significativa de -0,64% de los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) en el grupo tratado con ME+PI frente a un aumento del 0,19% en el grupo tratado con ME⁵.

En otro ECA no publicado, realizado en 827 pacientes durante 24 semanas de duración, 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.

En un tercer ECA, de no inferioridad, de dos años de duración, participaron 630 pacientes con DM2 y mal control glucémico, a los que se administró una dosis diaria de PI (15-45 mg) o gliclazida (80 mg/día-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. No se observaron diferencias significativas en la variable principal (reducción de HbA_{1c}) a lo largo del estudio^{7,9}, ni al finalizar: -0,89% con ME+PI y -0,77% con ME+gliclazida (p = 0,2)⁷.

Además de los ensayos anteriores, se dispone de un ECA abierto, con 203 pacientes y 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 el control glucémico fue más rápido⁸.

SEGURIDAD

Reacciones adversas¹

En los ensayos clínicos a doble ciego realizados 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.

Según una revisión Cochrane³ el riesgo relativo de aparición de edema asociado a PI (2,86; p < 0,00001) es casi el triple que con otros tratamientos. Se ha notificado edema (leve o moderado) en el 6,3% de los pacientes tratados con ME+PI frente al 2,2% de los tratados con ME+gliclazida^{2,7}. Además, tras la comercialización, se han notificado 35 casos de edema macular (en muchos casos, junto a edema periférico).

Por otra parte, no conviene olvidar los problemas de la PI, y de las glitazonas en general, con las fracturas óseas en mujeres, el riesgo cardiovascular o de insuficiencia cardíaca^{1,3,11,12}.

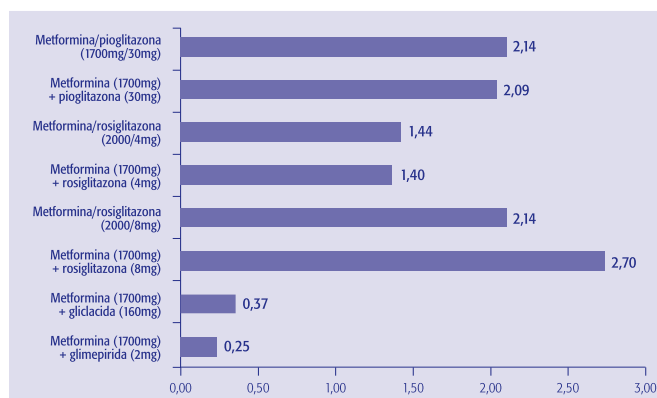
Utilización en situaciones especiales¹

- Niños y adolescentes: no se dispone de datos por lo que no se recomienda su uso.
- Ancianos: monitorizar la función renal.

Interacciones y precauciones de uso¹

- Rifampicina: puede disminuir el efecto 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.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA (€)



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 cardíaca por retención de fluidos, junto a las notificaciones de casos de edema 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 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 a dosis fijas ME/PI suponga un avance terapéutico respecto a las alternativas previamente disponibles.

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