

NUEVO MEDICAMENTO A EXAMEN

Nº 141 · 2008

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS



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



Principio activo:

VILDAGLIPTINA

Nombre Comercial y presentaciones:

GALVUS® (Novartis)

28 comprimidos (34,97 €)

56 comprimidos (55,95 €)

Condiciones de dispensación:

Fecha de evaluación:

Fecha de comercialización:

Procedimiento de autorización:

Con receta médica

Mayo 2008

Septiembre 2008

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 **VILDAGLIPTINA** de acuerdo con la evidencia científica disponible en este momento, el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) recomienda:

Continuar utilizando la asociación metformina + sulfonilurea, el tratamiento considerado de elección, cuando se precise la terapia combinada con dos fármacos en la diabetes tipo 2.

La vildagliptina es el segundo inhibidor de la dipeptidilpeptidasa-4 disponible en el mercado. La inhibición de esta enzima aumenta los niveles de hormonas incretinas, que provocan la síntesis y liberación de insulina y disminuyen la liberación de glucagón. Su uso tan sólo ha sido autorizado para el tratamiento combinado con metformina, sulfonilureas o glitazonas cuando la monoterapia con estos fármacos resulte insuficiente.

La combinación de vildagliptina + metformina no se ha comparado con la combinación sulfonilurea + metformina, que es la considerada de elección por su eficacia y seguridad. El tratamiento combinado con vildagliptina + metformina demostró ser no inferior a la combinación de pioglitazona + metformina en la reducción del nivel de HbA_{1c}.

Ningún ensayo con vildagliptina ha sido lo suficientemente largo para estudiar variables de relevancia clínica en diabetes. Es necesario conocer el impacto sobre los factores de riesgo cardiovascular, la incidencia de las complicaciones micro y macrovasculares asociadas a la diabetes y en último término sobre la mortalidad, para poder situar este fármaco dentro del arsenal terapéutico.

El perfil de seguridad cardiovascular de la vildagliptina no es bien conocido debido básicamente a los estrictos criterios de exclusión y la corta duración de los ensayos clínicos. No obstante, existe cierta preocupación derivada de datos preclínicos acerca de su efecto sobre la conducción cardiaca. Todo esto debería tenerse en cuenta especialmente cuando se asocie a la rosiglitazona, que ya de por sí supone un riesgo cardiovascular añadido (incremento de riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio y mortalidad global en pacientes tratados con rosiglitazona, en comparación con otros hipoglucemiantes orales).

Debido a que actúa con un nuevo mecanismo de acción que provoca la inhibición de un enzima con numerosos sustitutos, es necesario conocer más sobre su seguridad a largo plazo, especialmente en cuanto a sus posibles efectos en el sistema inmunitario.

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 Jaiot, Ibasne Lekue, Unax Lerbundi, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Isabel Porras, 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, País Vasco, Aragón y Navarra. 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 APROBADAS¹

Vildagliptina está indicada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), como doble terapia por vía oral en combinación con: metformina, una sulfonilurea o una glitazona cuando la monoterapia resulte insuficiente.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

La vildagliptina pertenece a una nueva clase de hipoglucemiantes que se denominan inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4). Esta enzima inactiva las hormonas incretinas, aumentando la liberación de insulina y reduciendo los niveles de glucagón de forma glucosa dependiente.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Cuando se utiliza en combinación con metformina o una glitazona, la dosis es de 100 mg, que puede administrarse una vez al día por la mañana o repartida en dos dosis de 50 mg. En combinación con una sulfonilurea, la dosis de vildagliptina debe limitarse a 50 mg una vez al día.

EFICACIA CLÍNICA

Su eficacia y seguridad se han evaluado en ensayos clínicos autorizados realizados en pacientes con DM2, disponiéndose de estudios en monoterapia y en combinación.

En todos los estudios la variable principal de eficacia fue la reducción de los niveles plasmáticos de HbA_{1c} con respecto a los valores basales.

En monoterapia vildagliptina no ha demostrado la no inferioridad frente a metformina o rosiglitazona (esta última en el análisis por protocolo).

En los estudios controlados con placebo que han estudiado el tratamiento con vildagliptina añadida a terapia de base con metformina, pioglitazona o glimepirida se ha demostrado una reducción de -0,5 a -1% aproximadamente en el valor de HbA_{1c} respecto a placebo.

Sólo hay un estudio en terapia combinada con metformina y control activo (pioglitazona) en el que se demuestra una eficacia similar de ambas combinaciones. No hay estudios de comparación con la terapia combinada de metformina + sulfonilureas, que por su eficacia y seguridad es la más recomendada.

SEGURIDAD

Reacciones adversas (RAM)³

Los efectos adversos más frecuentes en monoterapia fueron: mareos, dolor de cabeza, edema periférico, estreñimiento, nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y artralgia. En general, las más frecuentes en terapia combinada: temblor, cefalea, mareos y astenia. Además, cuando se combinó con metformina, aparecieron náuseas; con sulfonilureas, estreñimiento, nasofaringitis e hipoglucemias, y en la combinación con pioglitazona, aumento de peso y edema periférico.

Las reacciones adversas graves más frecuentes en monoterapia fueron infecciones y alteraciones del sistema nervioso.

Datos de estudios preclínicos sugieren un efecto pernicioso de la vildagliptina en la conducción cardiaca. El perfil de seguridad de la vildagliptina en pacientes con insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal moderada/grave no está adecuadamente establecido. Se han notificado casos de elevación de enzimas hepáticas y angioedema.

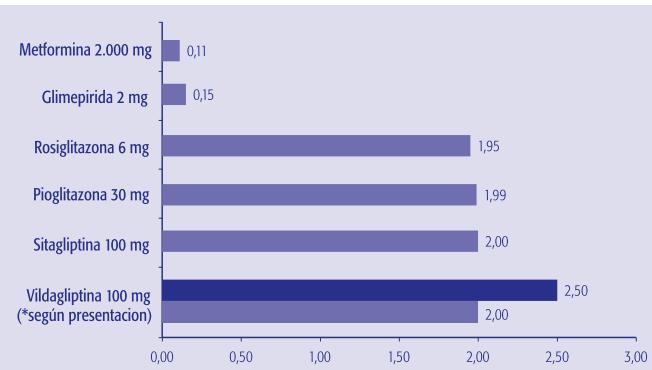
Precauciones especiales de empleo¹

- No debe utilizarse en pacientes con DM1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.
- Monitorización de enzimas hepáticas: se han registrado casos de elevaciones de las transaminasas. En caso de que persistan aumentos ≥ 3 veces el límite superior de la normalidad, interrumpir el tratamiento.
- Insuficiencia cardíaca: utilizar con precaución en clase I/II, no usar en clase III/IV.
- Trastornos de la piel: se recomienda la monitorización de aparición de posibles ampollas o úlceras en la piel.

Utilización en situaciones especiales^{1,3}

- Insuficiencia renal/hepática: no recomendado en insuficiencia renal moderada/grave ni en insuficiencia hepática grave.
- Niños: no recomendado por falta de información.
- No deberá utilizarse en embarazo/lactancia.

COSTE (€)/DDD



LUGAR EN TERAPÉUTICA

Las últimas recomendaciones del tratamiento de la DM2¹⁸⁻²⁰ indican que en caso de fallo de las medidas no farmacológicas y cuando la monoterapia sea insuficiente, la doble terapia de metformina + sulfonilureas es de elección. La combinación de metformina + glitazonas debería reservarse para cuando las sulfonilureas están contraindicadas o no se toleran. Estas recomendaciones no incluyen todavía el papel de los inhibidores de la DDP-4 en el tratamiento de la diabetes.

La vildagliptina es el segundo de los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa (nuevo grupo de antidiabéticos orales) disponible en el mercado, que se añade a la ya disponible sitagliptina. En Europa no se ha autorizado su uso en monoterapia ni en combinación con insulina, con lo cual podría pensarse que va a competir con las sulfonilureas o las glitazonas por un lugar en la terapia doble de esta enfermedad. En marzo de 2008 la asociación vildagliptina + metformina ha recibido un dictamen positivo para su autorización por parte de la EMEA.

No hay estudios comparativos de metformina + vildagliptina frente a metformina + sulfonilurea, que por su eficacia y seguridad es la más recomendada en caso de fallo de la monoterapia. No obstante, la terapia combinada vildagliptina + metformina ha demostrado ser no inferior a pioglitazona + metformina en la reducción del nivel de HbA_{1c}.

A pesar de que no hay estudios comparativos con el primero de los inhibidores de la DDP-4 comercializados, sitagliptina, un metanálisis indica que la eficacia de vildagliptina es similar a la de ésta, y menor a la de otros hipoglucemiantes en monoterapia⁸. No se ha autorizado su uso en combinación con insulina debido al modesto beneficio logrado en los ensayos clínicos, ni se ha estudiado su uso en triple terapia.

Existe cierta preocupación sobre su seguridad a nivel cardiovascular y, en concreto, acerca de su posible efecto sobre la conducción cardiaca observado en estudios preclínicos. Además, no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia cardiaca III/IV. En ese sentido, la incidencia de edema periférico fue superior con la combinación vildagliptina + pioglitazona respecto a pioglitazona en monoterapia. Estos datos, junto con la información de seguridad cardiovascular disponible para la rosiglitazona²¹ deberían llevar a extremar la precaución de su uso combinado con glitazonas.

Por otro lado, la vildagliptina tiene un efecto neutro sobre el peso cuando se asocia a sulfonilureas o metformina, pero lo aumenta de forma dosis dependiente en combinación con pioglitazona. En cuanto a la incidencia de hipoglucemias en los ensayos clínicos, ésta aumenta únicamente en combinación con sulfonilureas. En este caso, la dosis de vildagliptina se deberá limitar a 50 mg/día. Asimismo, se han descrito casos de angioedema (principalmente en pacientes en tratamiento con IECAs) y elevación de enzimas hepáticas.

Por último, existe un número importante de sustratos sobre los que actúa la enzima DPP-4, por lo que es necesario conocer más datos sobre su perfil de seguridad a largo plazo, especialmente en cuanto a sus posibles efectos en el sistema inmunitario.

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