



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de empagliflozina/metformina (Synjardy®) en diabetes mellitus tipo 2

IPT, 17/2017. V2[†]

Fecha de publicación: 8 de junio de 2017[‡]

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad crónica que a largo plazo se asocia a complicaciones micro y macrovasculares, las cuales afectan a múltiples órganos, y cuya prevalencia está aumentando en las últimas décadas. En la actualidad, se estima que en España la prevalencia global de diabetes mellitus (tipo 1 y tipo 2) en mayores de 18 años es de un 13,8% (1), siendo más frecuente la DMT2 (2) (hasta el 90% de los casos). El mal control metabólico se asocia a un aumento de las complicaciones y a mortalidad prematura, siendo además la primera causa de ceguera, tratamiento sustitutivo renal (diálisis/trasplante) y amputación no traumática en los países occidentales. El tratamiento precoz y multifactorial, retrasa la aparición de complicaciones y mejora la calidad y esperanza de vida (3).

El abordaje terapéutico de la enfermedad es multidisciplinar, e incluye tanto estrategias farmacológicas y no farmacológicas, como medidas para la prevención de las co-morbilidades y complicaciones a largo plazo. Generalmente, el primer escalón consiste en iniciar tratamiento con metformina (MET), añadida a dieta y ejercicio. Habitualmente, cuando MET, junto con dieta y ejercicio, no son suficientes para lograr un control adecuado*, el siguiente escalón consiste en añadir sulfonilurea (SU). Para aquellos pacientes que continúen sin alcanzar los objetivos de control definidos para ese paciente a pesar del tratamiento en combinación doble, el tercer escalón consiste en iniciar insulino terapia o, en caso de problemas para la insulinización añadir un tercer fármaco. El tratamiento farmacológico se establece de forma escalonada e individualizada, teniendo en cuenta factores dependientes del paciente, como su edad, la presencia de co-morbilidades asociadas, el grado de control previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes (4-6).

EMPAGLIFLOZINA/METFORMINA (SYNJARDY®)(9)

Synjardy® está indicado en el tratamiento de adultos con DMT2, junto con la dieta y el ejercicio físico en:

- Pacientes insuficientemente controlados a pesar de recibir dosis máximas toleradas de MET en monoterapia.

[†] En esta versión, se han incorporado los resultados del estudio *EMPA-REG OUTCOME*

[‡] Fecha de adopción de la fase I inicial del informe por el GCPT: 8 de septiembre de 2015.

* Objetivos de HbA1c.: Pacientes jóvenes y recién diagnosticados sin comorbilidad: <6,5%. Pacientes < 70 años, sin complicaciones ni comorbilidades y con menos de 10 años de evolución: <6,5-7,5%; > 70 años, con complicaciones o comorbilidades avanzadas, con más de 10 años de evolución: <7,5-8,5% (5,7,8).

- Pacientes insuficientemente controlados a pesar de recibir MET en combinación con otros fármacos hipoglucemiantes.

- Pacientes en tratamiento con la combinación de empagliflozina (EMPA) y MET en comprimidos separados.

EMPA/MET está disponible en comprimidos recubiertos de 5 mg/850 mg, 5 mg/1.000 mg; 12,5 mg/850 mg y 12,5 mg/1.000 mg de EMPA/MET, respectivamente.

La posología recomendada es un comprimido 2 veces al día, preferiblemente con las comidas:

- Pacientes en monoterapia con MET o MET asociado a otros hipoglucemiantes incluida insulina: iniciar con dosis de EMPA 5 mg/12 h y dosis de MET similar a la previa. En caso de tolerancia adecuada a EMPA y necesidad de mejorar el control glucémico la dosis de EMPA puede aumentarse a 12,5 mg/12h.

- Pacientes en tratamiento con EMPA y MET como monofármacos: administrar la asociación de ambos fármacos según dosis previas o según dosis más apropiada de MET.

Cuando se utiliza en combinación con una SU y/o insulina, puede ser necesaria una dosis más baja de SU y/o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

EMPA/MET está contraindicado en pacientes con alteración de la función renal que presenten aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.

Farmacología

Synjardy® combina dos antidiabéticos orales con diferente mecanismo de acción, EMPA y MET.

Empagliflozina

El mecanismo de acción de la EMPA es la inhibición selectiva y reversible del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2), lo cual reduce la reabsorción de glucosa a nivel renal, aumentando su eliminación en orina y reduciendo de esta forma la glucemia. La eliminación aumentada de glucosa renal produce una diuresis osmótica.

No debe utilizarse en pacientes con enfermedad renal terminal ni en diálisis, puesto que debido a que su efecto es dependiente de la función renal, no se espera que sea eficaz en estos pacientes.

Metformina

MET es una biguanida con efectos antihiperoglucemiantes, que reduce la glucemia, tanto basal como postprandial, sin estimular la secreción de insulina, por lo que el riesgo de hipoglucemia es bajo. Su mecanismo de acción consiste en:

- La inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepáticas, con lo que se reduce la producción de glucosa hepática;
- Aumentar la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y utilización periférica de glucosa en el músculo;
- Retrasar la absorción intestinal de glucosa.

Combinación EMPA/MET (10)

La bioequivalencia de la combinación a dosis fijas de EMPA/MET con los componentes individuales fue demostrada en 3 estudios de bioequivalencia.

EMPA en monoterapia debe administrarse una vez al día; sin embargo, al combinarse con MET debe administrarse dos veces al día. Se llevó a cabo un estudio fase II (1276.10) para comparar la eficacia y seguridad de la administración de EMPA administrada dos veces al día (5 mg o 12,5 mg) vs. una vez al día (10 mg o 25 mg).

Los resultados de este estudio mostraron la no inferioridad de la administración dos veces al día vs. una vez al día de las dosis de 10 y 25 mg con un margen de no inferioridad en la HbA1c de 0,35% sin que se viera afectada la eficacia de MET.

Poblaciones especiales (9)

En pacientes con insuficiencia renal (IR) leve no es necesario realizar ajustes de dosis. No se recomienda el uso de EMPA/MET en pacientes con IR moderada o grave (aclaramiento de creatinina ClCr <60 ml/min).

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática.

En pacientes de edad avanzada en los que es esperable un deterioro de la función renal, puede reducirse la eficacia de EMPA. Además debe tenerse precaución ya que su principal vía de eliminación es renal. Por lo tanto se recomienda monitorizar la función renal en estos pacientes para prevenir la acidosis láctica por MET. En pacientes de edad ≥ 75 años además debería considerarse el riesgo aumentado de deshidratación, hipovolemia e hipotensión. No se recomienda el uso de la combinación EMPA/MET en pacientes de edad ≥ 85 años debido a la escasa información disponible.

La eficacia y seguridad de la EMPA/MET en niños y adolescentes (0-18 años) no ha sido establecida.

Eficacia (9-11)

La eficacia de EMPA/MET ha sido evaluada teniendo en cuenta los ensayos realizados para la autorización de EMPA como monofármaco en los que EMPA se administraba junto con MET.

Diseño de los estudios clínicos

La eficacia de EMPA/MET se basa en tres estudios pivotaes fase III, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo en combinación con MET (1245.23 MET) y en combinación con dos agentes hipoglucemiantes (1245.23 MET + SU, 1245.19, pioglitazona (PIO) \pm MET). La eficacia a largo plazo se evaluó en un estudio de extensión de los tres pivotaes (1245.31), todos estos estudios conformaron el grupo EFF-C1.

La eficacia de EMPA/MET se evaluó también en un ensayo fase III en combinación con insulina basal (1245.33) y en un ensayo en fase IIb con insulina prandial (1245.49) que conformaron el grupo EFF-C2. Los resultados de eficacia de EMPA están disponibles en el IPT Jardiance® (12).

También se han tenido en cuenta los resultados de un estudio de soporte fase III aleatorizado, doble ciego y con control activo (SU) en pacientes en tratamiento con MET (1245.28).

Asimismo se incluyó el estudio de bioequivalencia fase II 1276.10 comentado previamente.

La variable principal de eficacia en los estudios fue la diferencia en porcentaje en el valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c) con respecto al valor basal. En los estudios pivotaes la variable principal se midió a las 24 semanas; en los estudios en los que se administró insulina la variable principal se midió en la semana 18 y también al final del estudio (semana 52 de tratamiento en el estudio de insulina dosis múltiples y semana 78 en el estudio de insulina basal). En los estudios en los que los sujetos recibían insulina + MET como tratamiento de base requirieron que en las primeras 18 semanas la dosis de insulina se mantuviera estable pudiendo cambiarse a partir de ese punto.

Resultados de eficacia

El análisis conjunto de los ensayos pivotaes (grupo EFF-C1) mostró una disminución clínicamente significativa en la HbA1c tras 24 semanas de tratamiento en aquellos pacientes tratados con EMPA/MET (asociado o no a SU o PIO). La diferencia media ajustada vs. MET+ placebo fue de -0,58% para la dosis de EMPA 10 mg+MET y de -0,62% para la dosis de EMPA 25 mg+MET (tabla1).

Tabla 1. Resultados eficacia semana 24 grupo EFF-C1

| Ensayo clínico Grupo de tratamiento | N | HbA1c media del valor basal (%) | Variación HbA1c respecto al valor basal | Diferencia respecto a placebo+MET |
|-------------------------------------------|-----|------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|
| | | | Media ajustada | Media ajustada IC95% |
| 1245.23 (MET basal) 24 semanas | | | | |
| Placebo | 207 | 7,90 | -0,13 | N/A |
| EMPA 10mg | 217 | 7,94 | -0,70 | -0,57 (-0,72;-0,42)* |
| EMPA 25mg | 213 | 7,86 | -0,77 | -0,64 (-0,79;-0,48)* |
| 1245.23 (MET+SU basal) 24 semanas | | | | |
| Placebo | 225 | 8,18 | -0,17 | N/A |
| EMPA 10mg | 225 | 8,07 | -0,82 | -0,64 (-0,79;-0,49)* |
| EMPA 25mg | 216 | 8,10 | -0,77 | -0,59 (-0,74;-0,44)* |
| 1245.19 (MET+PIO basal) 24 semanas | | | | |
| Placebo | 165 | 8,16 | -0,11 | N/A |
| EMPA 10mg | 165 | 8,07 | -0,59 | -0,48 (-0,69;-0,27)* |
| EMPA 25mg | 168 | 8,06 | -0,72 | -0,61 (-0,82;-0,40)* |
| EFF-C1 24 semanas | | | | |
| Placebo | 556 | 8,06 | -0,14 | N/A |
| EMPA 10mg | 567 | 8,02 | -0,72 | -0,58 (-0,66;-0,49)* |
| EMPA 25mg | 556 | 8,01 | -0,76 | -0,62 (-0,70;-0,53)* |

*p valor<0,0001

En el estudio de extensión 1245.31 se confirmó que la reducción de la HbA1c se mantenía a las 76 semanas.

Variables secundarias

Efectos en el peso

En los ensayos pivotaes, el tratamiento con EMPA+MET se asoció con un descenso del peso corporal. La diferencia frente a placebo tras 24 semanas de tratamiento en el grupo EFF-C1 fue de 1,77 kg de media en la dosis de EMPA 10 mg y de 2 kg en la dosis de EMPA 25mg. Estas reducciones en el peso se mantuvieron hasta la semana 76.

Efectos en la presión arterial

En un análisis conjunto de los estudios pivotaes, EMPA+MET provocó una reducción de la presión arterial sistólica de 3,6 mmHg con la dosis de 10 mg y 3,7 mmHg con la dosis de 25 mg en comparación con placebo+MET en la semana 24. Esta reducción se mantuvo hasta la semana 76.

En cuanto a la combinación con insulina (Grupo EFF-C2)

Los ensayos de EMPA/MET en combinación con insulina a las 18 semanas mostraron reducciones de HbA1c de -0,50% y -0,57% con EMPA 10 y 25 mg respectivamente. La combinación de EMPA+MET+insulina mostró reducciones significativas de la HbA1c en la semana 18 con respecto al dato basal frente a placebo+MET+ insulina (Tabla 2). Asimismo en la semana 78 de fin del estudio 1245.33 se consiguieron reducciones significativas, si bien algo menores que en la semana 18, siendo de -0,36% (IC95%: -0,57; -0,15) para la dosis EMPA 10mg+MET+insulina basal. La reducción en la HbA1c fue de -0,66% (IC95%: -0,87; -0,44) para el brazo de EMPA 25mg+MET+insulina basal. En el estudio 1245.49 en la semana 52 también se observó una menor reducción de la HbA1c con respecto a los resultados de la semana 18 siendo -0,39% (IC95%:-0,59;-0,19) para el brazo de EMPA 10 mg+MET+insulina dosis múltiples y de -0,50% (IC95%: -0,70;-0,30) para EMPA 25mg+MET+insulina dosis múltiples.

Tabla 2. Resultados de eficacia grupo EFF-C2

| Ensayo clínico Grupo de tratamiento | N | HbA1c media del valor basal (%) | Variación HbA1c respecto al valor basal | Diferencia respecto a placebo+MET |
|----------------------------------------------------------|-----|------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|
| | | | Media ajustada | Media ajustada IC95% |
| 1245.33 (MET+insulina basal) 18 semanas | | | | |
| Placebo | 129 | 8,12 | -0,01 | N/A |
| EMPA 10mg | 138 | 8,22 | -0,59 | -0,56 (-0,78;-0,33)* [#] |
| EMPA 25mg | 127 | 8,31 | -0,71 | -0,70 (-0,93;-0,47)* [#] |
| 1245.49 (MET+insulina dosis múltiples) 18 semanas | | | | |
| Placebo | 135 | 8,29 | -0,58 | N/A |
| EMPA 10mg | 128 | 8,42 | -0,99 | -0,44 (-0,61;-0,27)* [#] |
| EMPA 25mg | 137 | 8,29 | -1,03 | -0,52 (-0,69;-0,35)* [#] |
| EFF-C2 (1245.33 + 1245.49) 18 semanas | | | | |
| Placebo | 264 | 8,21 | -0,30 | N/A |
| EMPA 10mg | 266 | 8,32 | -0,79 | -0,50 (-0,62;-0,37)* |
| EMPA 25mg | 264 | 8,30 | -0,87 | -0,57 (-0,70;-0,45)* |

*p valor <0,0001; [#]IC 97,5%

Estudios frente a comparador activo

El único estudio frente a comparador activo (1245.28) estableció la no inferioridad de EMPA+MET frente a glicemipirida (1-4 mg/día)+MET con una diferencia de -0,11 (IC95% -0,20;-0,01) tras 104 semanas de tratamiento para un margen de no inferioridad de 0,3%. A pesar de que mostró superioridad estadística, la diferencia no es clínicamente relevante.

Eficacia en poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

El análisis por subgrupos realizado a partir de los datos de los ensayos clínicos pivotaes (grupo EFF-C1) en pacientes de edad >75 años mostró que el efecto de EMPA es limitado para la dosis de 25 mg (-0,25%) y nulo para la dosis de 10 mg (+0,08%). Dado que la experiencia clínica en pacientes ≥85 años es limitada no se recomienda iniciar el tratamiento con EMPA en este grupo de población.

Seguridad (10-11)

La evaluación de la seguridad de EMPA/MET se basó en los datos de 7.052 pacientes ya en tratamiento con MET que participaron en 20 ensayos clínicos (asociada o no a otros antidiabéticos). Un total de 2.847 pacientes estuvieron tratados con EMPA/MET al menos durante un año y 1.929 durante al menos 76 semanas.

Eventos adversos de especial interés

Alteraciones de la función renal

Al igual que con otros inhibidores de SGLT2, al inicio del tratamiento se produjo una disminución del filtrado glomerular que se recuperó a lo largo del tratamiento, y un aumento en la albuminuria, en pacientes tratados con EMPA+MET. Los efectos adversos renales ocurrieron más frecuentemente en los grupos tratados con EMPA+MET comparado con placebo+MET, y más marcadamente para aquellos con filtrado glomerular <60 ml/min.

Seguridad cardiovascular

En el ensayo clínico para evaluar la seguridad cardiovascular a largo plazo en pacientes con DMT2 y riesgo cardiovascular (EMPA-REG OUTCOME) se incluyeron 7.020 pacientes con DMT2 y enfermedad cardiovascular establecida (2.345 y 2.333 pacientes recibieron 10 mg y 25 mg de empagliflozina, respectivamente y 2.333 recibieron placebo). Se incluyeron pacientes con al menos un evento cardiovascular de los siguientes: infarto de miocardio, ictus isquémico o hemorrágico, angina de pecho inestable, enfermedad arterial periférica o enfermedad arterial coronaria. El tiempo medio de seguimiento fue de 3,1 años.

La edad media fue de 63 años siendo el 44,6% de ellos mayores de 65 años, el 71,5% varones y el 41,1% de Europa. La HbA1c media fue de 8,1%, y el 74% 48% y 43% recibieron basalmente MET, insulina y SU. Su objetivo principal fue demostrar en primer lugar la no inferioridad de empagliflozina frente a placebo con respecto a eventos cardiovasculares mayores (muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal) y posteriormente la superioridad. La razón de riesgos (HR) para la variable primaria fue de 0,86 (IC 95% 0,74; 0,99) comparado con placebo (tratamiento basal). Los resultados de las variables que forman parte de los eventos cardiovasculares mayores (MACE) por separado fueron para la muerte cardiovascular HR 0,62 (IC 95% 0,49;0,77), para infarto de miocardio no mortal HR 0,87 (IC 95% 0,70;1,09) y para ictus no mortal se obtuvo un HR 1,24 (IC 95% 0,92; 1,67). Este resultado demostró la no inferioridad y la superioridad estadística (p=0,04) frente a placebo (13).

A pesar de que se trata de una variable secundaria exploratoria, en el grupo de empa se observó un menor número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca HR 0.65 (IC 95% 0.50; 0.85).

Alteraciones hepáticas

La aparición de alteraciones hepáticas en los grupos que recibieron EMPA+MET fueron del 1,3% para 10 mg y 1,8% para 25 mg, en el grupo placebo + MET 2,1% y todos los comparadores + MET 2,8%. En relación al aumento de enzimas hepáticas ALT/AST entre 5 y 20 veces el límite superior normal, la frecuencia fue superior en el grupo EMPA + MET (0,2%), que en todos los comparadores + MET (<0,1%).

Todos los casos sospechosos de daño hepático por medicamento fueron evaluados por un comité de expertos que concluyó que de los 21 casos comunicados, 16 ocurrieron en el grupo EMPA + MET (0,3%), y de ellos la mitad fueron clasificados como posibles o probables. Los 5 casos restantes (0,2%) pertenecientes al grupo todos los comparadores + MET, todos fueron clasificados como poco probables.

Infecciones del tracto urinario

Aproximadamente el 9-10% de los pacientes manifestaron infección del tracto urinario para cada uno de los grupos de tratamiento (placebo + MET, EMPA 10mg + MET, EMPA 25mg + MET, todos los comparadores + MET). Si bien es verdad que la frecuencia de infecciones urinarias fue similar en todos los grupos de tratamiento, ésta fue mayor en mujeres y en pacientes >75 años.

Las infecciones del tracto urinario complicadas, pielonefritis o sepsis de origen urinario, fueron poco frecuentes y su frecuencia fue similar entre los distintos grupos: 0,3% placebo + MET; 0,2% EMPA 10 mg + MET; 0,1% EMPA 25 mg + MET; 0,1% todos los comparadores + MET. No se demostró evidencia del aumento del riesgo de infección urinaria cuando EMPA se asoció a MET.

Infecciones genitales

La frecuencia de infecciones genitales fue del orden de 4-5 veces superior en los grupos EMPA + MET (5,7%) que en placebo + MET (1,4%). Las mujeres y los pacientes con antecedentes de infección genital crónica o recurrente tuvieron mayor riesgo de padecerla en comparación con los pacientes sin antecedentes.

Las infecciones genitales graves (≤0,1%) o la interrupción del tratamiento debida a infecciones genitales (≤0,6%) fueron poco frecuentes.

Hipoglucemia

La proporción de pacientes con hipoglucemia confirmada (glucemias ≤70 mg/dl) o que requirieron asistencia fue 10,9% en EMPA 10 mg + MET; 9,6% en EMPA 25 mg + MET; 14,3% en grupo placebo + MET y 17,7% en todos los comparadores + MET.

El riesgo de hipoglucemia se relacionó con el tratamiento previo recibido, no existiendo un aumento del riesgo con EMPA + MET, excepto si se utilizó asociado a SU. El tratamiento previo con insulina también aumentó el riesgo de hipoglucemia, pero fue similar entre los distintos grupos de tratamiento.

La frecuencia de pacientes con acontecimientos hipoglucémicos graves fue baja (<1%) y similar en el caso de EMPA y placebo como tratamiento añadido a MET e insulina. Ningún paciente presentó acontecimientos hipoglucémicos graves en la combinación con MET y una SU.

Fracturas óseas

La proporción de pacientes con fracturas óseas fue similar en todos los grupos de tratamiento: 1,5% en EMPA 10 mg + MET; 1,6% en EMPA 25 mg + MET; 2% en grupo placebo + MET y 2,3% en todos los comparadores + MET. En base a los resultados de pruebas de laboratorio (niveles de calcio, fosfato y fosfatasa alcalina) y de efectos adversos, no se encontraron evidencias del aumento del riesgo de fracturas óseas con la combinación EMPA + MET. Las fracturas óseas que se observaron parecen más relacionadas con el aumento de las caídas como consecuencia de efectos adversos relacionados con la depleción de volumen.

Depleción de volumen

Debido al mecanismo de acción de EMPA, la diuresis está aumentada y esto puede conllevar reacciones adversas asociadas a una depleción de volumen.

La incidencia fue baja (<2%) pero numéricamente superior en el grupo EMPA + MET que en el resto: 1% en EMPA 10 mg + MET; 1,1% en EMPA 25 mg + MET; 0,7% en grupo placebo + MET y 0,9% en todos los comparadores+MET. Las más frecuentemente comunicadas fueron síncope e hipotensión. Estos efectos pueden ser especialmente relevantes en pacientes de edad avanzada o frágiles con una mayor sensibilidad a los cambios de volemia. Debe valorarse el posible incremento del riesgo de acidosis metabólica en pacientes con depleción de volumen y/o deshidratación.

Se recomienda monitorizar la volemia y los electrolitos séricos en caso de enfermedades intercurrentes que puedan producir depleción de volumen, así como ajustar otros medicamentos que influyan en la volemia.

Tumores

La incidencia fue baja (<2%) y comparable entre todos los grupos de tratamiento: 0,9% en grupo EMPA 10 mg + MET; 1,5% en EMPA 25 mg + MET; 1% en grupo placebo + MET y 1,1% en todos los comparadores + MET. No se observaron desequilibrios en relación al tipo de tumor o el tratamiento recibido.

Hipoxia tisular

Debido a la presencia de MET en la combinación, existe una contraindicación en situaciones que causen una hipoxia tisular como insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock por el riesgo de desarrollar acidosis láctica (10).

Cetoacidosis

Se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética en pacientes que se encontraban en tratamiento con inhibidores de SGLT2, la mayoría de los cuales requirieron hospitalización. Hasta el momento no ha podido establecerse el mecanismo subyacente. Se recomienda realizar determinación de cuerpos cetónicos en pacientes en tratamiento con este grupo de fármacos que desarrollen síntomas sugestivos de cetoacidosis diabética, incluso cuando los niveles de glucemia no sugieran el diagnóstico (15, 16).

Riesgo de amputación

En base a los datos procedentes de los estudios CANVAS y CANVAS-R se confirma que el tratamiento con canagliflozina

podría incrementar el riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores (fundamentalmente los dedos de los pies) en pacientes diabéticos. Hasta el momento no se ha podido dilucidar el mecanismo causal que explique esta circunstancia.

Actualmente no puede descartarse que empagliflozina también pueda asociarse a un incremento de este riesgo.

Eventos adversos graves

La incidencia de efectos adversos graves (incluida muerte) fue inferior en los grupos EMPA + MET que en placebo + MET. La proporción de pacientes que experimentó algún efecto adverso grave fue $\leq 0,5\%$. Los más frecuentes fueron las alteraciones cardiovasculares, que se notificaron con menor frecuencia en los grupos EMPA + MET que en placebo + MET.

Un total de 21 pacientes fallecieron a lo largo de los estudios, con una incidencia similar (0,3%) entre los grupos EMPA + MET y todos los comparadores + MET.

Seguridad en poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

La incidencia de efectos adversos aumentó con la edad, para los distintos grupos de tratamiento. Las infecciones del tracto urinario fueron más frecuentes en pacientes de edad ≥ 75 años, pero similar entre los distintos grupos de tratamiento. En este grupo de población cabe esperar un aumento de efectos adversos como depleción de volumen o descenso de la función renal.

Insuficiencia renal

EMPA/MET está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl <30 ml/min).

DISCUSIÓN

Synjardy[®] está indicado en el tratamiento de adultos con DMT2, junto con la dieta y el ejercicio físico en:

- Pacientes insuficientemente controlados a pesar de recibir dosis máximas tolerada de MET en monoterapia.
- Pacientes insuficientemente controlados a pesar de recibir MET en combinación con otros fármacos hipoglucemiantes.
- Pacientes en tratamiento con la combinación de empagliflozina (EMPA) y MET en comprimidos separados (9).

Para poder posicionar a EMPA/MET en el tratamiento actual de la DMT2, es necesario considerar su perfil de eficacia y de seguridad, sus resultados sobre la morbi-mortalidad asociada a la diabetes y seguridad a largo plazo, además de factores dependientes del paciente, como edad, presencia de co-morbilidades asociadas, el grado de control previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes. Actualmente la MET sigue siendo el primer escalón en el tratamiento cuando las medidas dietéticas y acompañadas de ejercicio no logran un control glucémico adecuado (4-6).

Los ensayos clínicos realizados hasta el momento evalúan la eficacia de EMPA mediante la disminución de la HbA1c (variable subrogada).

Además se dispone de un ensayo clínico que evalúa la seguridad cardiovascular de EMPA (EMPA-REG OUTCOME). Este estudio demostró la no inferioridad frente a placebo. Aunque el resultado global combinando todas las regiones geográficas alcanzó la significación estadística para superioridad frente a placebo, el análisis de subgrupos resultó heterogéneo, con datos superiores en Latinoamérica, pero sin mostrar diferencias en Europa ni en Norteamérica. También existe incertidumbre sobre la repercusión de los resultados debido al elevado porcentaje de abandonos que fue diferente entre los dos grupos (29,3% en el grupo placebo vs 23,4% en el grupo de tratamiento). Además, se realizaron modificaciones

en el protocolo relativas al número de eventos necesarios para el cálculo de la variable principal.

Los resultados se alcanzaron principalmente debido a la contribución de los datos de muerte cardiovascular, una de las variables que forma parte de la variable compuesta MACE. Sin embargo, este beneficio no se observó para las variables de infarto no mortal e ictus no mortal. Se desconoce el mecanismo por el cual empagliflozina puede haber mostrado reducciones de mortalidad. Además el resultado para ictus fue más desfavorable en población europea con un HR 2,04 (IC 95% 1,26-3,29), no encontrándose una explicación plausible para esta inconsistencia. En relación al infarto no mortal, se excluyeron de los análisis pacientes con infarto silente, debido entre otros aspectos, a la dificultad en el diagnóstico de estos pacientes. Se desconoce el impacto que pudiera haber tenido su inclusión en los resultados observados. En cualquier caso, se ha de tener en cuenta que la población incluida en este estudio constituye un subgrupo de riesgo de los pacientes con DMT2 y los resultados no se deberían extrapolar a la población global. En el análisis de variables secundarias se observan diferencias a favor de empagliflozina en insuficiencia cardiaca, resultados que han de confirmarse en estudios diseñados con este objetivo.

En resumen, este estudio presenta varias limitaciones: se produjeron modificaciones *ad hoc* en el protocolo sobre el número de eventos necesarios para la evaluación de la variable compuesta principal; la validez externa es dudosa, ya que los resultados no se deberían extrapolar a la población global con DMT2; el beneficio no se confirma en las diferentes regiones geográficas, y la relevancia clínica del efecto resulta cuestionable.

En el análisis conjunto de los ensayos clínicos en los que se administró EMPA + MET se observó una diferencia significativa en cuanto al descenso de la HbA1c en comparación con MET en monoterapia (-0,58% para EMPA 10 mg y -0,62% para EMPA 25 mg). Se observaron diferencias similares cuando se administró EMPA + MET en pacientes en tratamiento de base con SU o con PIO vs. placebo (10,11). Los resultados también fueron similares en los estudios en los que se administró EMPA + MET + insulina.

El único estudio frente a comparador activo estableció la no inferioridad de EMPA + MET frente a glimepirida + MET tras 104 semanas de tratamiento sin mostrar superioridad clínica.

Asimismo se observaron descensos en el peso corporal (variables secundarias subrogadas) en los grupos de tratamiento con EMPA (1,8-2 kg) (10,11).

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de EMPA y la duración a largo plazo de su efecto depende directamente del grado de conservación de la función renal (10). Es importante monitorizar la función renal antes de iniciar tratamiento con inhibidores de SGLT-2 y de forma periódica durante el tratamiento. No debe iniciarse tratamiento en pacientes con $\text{ClCr} < 60 \text{ ml/min}$ (9).

Otro efecto asociado a su mecanismo de acción es el riesgo aumentado de presentar infecciones genitales fúngicas y urinarias debido a la glucosuria. Éste es un efecto observado con otros inhibidores de SGLT2 y en el caso de EMPA, no se observó un aumento de las infecciones graves ni ascendentes. Este efecto adverso es más común en mujeres que en hombres; en los ensayos clínicos solo un pequeño porcentaje de estas infecciones fueron graves (10,11).

Según los datos clínicos disponibles, el perfil de seguridad de EMPA parece similar al de otros medicamentos de su grupo. Su mecanismo de acción no influye directamente sobre la secreción de insulina, con lo cual es esperable que el riesgo global de hipoglucemia sea bajo, siendo habitualmente la hipoglucemia un factor limitante en el empleo de otros tratamientos para optimizar el control glucémico. En combinación con MET, la frecuencia

observada de hipoglucemia fue baja, con frecuencias similares a las de placebo, aumentando el riesgo cuando se combinó con tratamientos de conocido potencial hipoglucemiante (SU o insulina), siendo este efecto esperable (11).

La depleción del volumen secundario a la diuresis osmótica asociada a su mecanismo de acción, puede inducir deshidratación con la consecuente aparición de sintomatología asociada (hipotensión y síncope) y alteraciones electrolíticas, sobre todo en pacientes vulnerables, especialmente los de edad avanzada, si bien es verdad que su frecuencia fue baja de 1% para la dosis de EMPA 10 mg y de 1,1% para la dosis de 25 mg (10,11).

La combinación con dosis fijas de MET podría incrementar el riesgo de acidosis láctica en pacientes con DMT2 e insuficiencia renal, si bien existen otros factores de riesgo (diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier estado asociado con hipoxia tisular). La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave (aproximadamente 20% de mortalidad en ausencia de tratamiento precoz) (14).

Se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética asociada al tratamiento con inhibidores SGLT-2, sin llegar a establecerse el mecanismo subyacente y aunque los niveles de glucemia no sugieran este diagnóstico (15, 16).

No se ha realizado ningún estudio que compare EMPA con los otros medicamentos del mismo grupo terapéutico comercializados hasta el momento, dapagliflozina y canagliflozina.

Tratamiento combinado doble

Se trata de un segundo escalón terapéutico para pacientes que no logran un control aceptable según recomendaciones clínicas con la monoterapia, o para aquellos que tras un periodo de buen control, presentan un empeoramiento. En general se recomienda combinar dos fármacos con mecanismos de acción diferentes y complementarios, teniendo en cuenta el perfil de seguridad de cada fármaco por separado, ya que si son similares, al combinarlos pueden potenciarse las reacciones adversas comunes a ambos. En la práctica habitual, se suele añadir SU a MET, como primera opción, por la amplia experiencia de uso, la eficacia demostrada en complicaciones microvasculares y su coste reducido. En los pacientes con una $\text{HbA1c} > 8,5\%$ se suele iniciar tratamiento con insulina asociada o no a MET (4-6).

Combinación con MET a dosis fijas

La combinación de inhibidores de SGLT2 con MET podría aportar ventajas como alternativa a SU, como un menor riesgo de hipoglucemia y una reducción del peso corporal en pacientes con bajo riesgo de padecer los efectos secundarios de los SGLT2.

Tratamiento combinado triple

Las guías clínicas recomiendan la insulinización en aquellos pacientes en los que el tratamiento combinado con dos fármacos no alcanza un control metabólico aceptable. En ocasiones se emplea el tratamiento oral combinado triple como alternativa a la insulinización, considerándose adecuado en aquellos pacientes reticentes a la insulinización o que pueden presentar dificultades para la correcta realización de la misma.

Combinación con SU

En pacientes que no responden a MET + SU, EMPA puede considerarse una alternativa más a otros antidiabéticos cuando el aumento de peso no sea recomendable o cuando la insulinización no se considere adecuada.

Combinación con PIO

En pacientes que no responden a MET + PIO y que no son candidatos a recibir SU por riesgo de hipoglucemia o no sea

aceptable el aumento de peso, EMPA/MET podría ser una alternativa más de tratamiento.

Combinación con IDPP4

Esta combinación podría ser una opción para aquellos pacientes que requieran una triple terapia oral en los que la hipoglucemia y el aumento de peso no sean asumibles y no sean candidatos a SU (17).

Combinación con insulina

EMPA + MET + insulina basal puede considerarse una alternativa a SU, por su menor riesgo de hipoglucemia y su efecto beneficioso sobre el peso corporal.

Otras combinaciones

En la actualidad los datos clínicos disponibles del uso de EMPA/MET en tratamiento combinado con otros antidiabéticos distintos de los previamente analizados son limitados.

Poblaciones especiales (9,10)

En pacientes con insuficiencia renal y personas de edad avanzada, el efecto observado fue menor que para la población general ya que éste es dependiente de la función renal, y se asoció a una peor tolerancia a los efectos adversos asociados con su mecanismo de acción (depleción de volumen, hipotensión arterial, y caídas relacionadas con la hipotensión).

El uso de EMPA/MET en estas poblaciones no aporta claras ventajas frente a otras alternativas actualmente disponibles, debido a una menor eficacia y un mayor riesgo de aparición de reacciones adversas.

CONCLUSIÓN

En base al perfil de eficacia y seguridad observado en los estudios disponibles, EMPA/MET puede considerarse una opción de tratamiento en adultos con DM2 como tratamiento asociado a dieta y ejercicio en pacientes con un FG ≥ 30 ml/min, siempre que no se presenten enfermedades agudas o crónicas que puedan causar hipoxia tisular con especial precaución en pacientes de edad avanzada, en las siguientes situaciones:

- En pacientes insuficientemente controlados con MET en monoterapia, EMPA/MET se considera una alternativa más de tratamiento, cuando exista contraindicación o intolerancia en la utilización de SU.
- Pacientes en tratamiento con MET + SU o MET + PIO, como una alternativa más de tratamiento, cuando la insulinización no se considere adecuada.
- En pacientes en tratamiento con la combinación de EMPA y MET en comprimidos separados con el fin de simplificar el tratamiento.

Con respecto al tratamiento combinado con insulina, la asociación de EMPA/MET podría considerarse una opción más de tratamiento, cuando SU no se considere adecuada.

EMPA dispone de un ensayo clínico en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida demostrando la superioridad estadística frente a placebo en la variable MACE. Sin embargo, presenta limitaciones: se produjeron modificaciones *ad hoc* en el protocolo sobre el número de eventos necesarios para la evaluación de la variable compuesta principal; la validez externa es dudosa, ya que los resultados no se deberían extrapolar a la población global con DM2; el beneficio no se confirma en las diferentes regiones geográficas, y la relevancia clínica del efecto resulta cuestionable.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

En base al análisis coste-efectividad incremental e impacto presupuestario llevados a cabo tras la fijación de precio, no se han identificado ventajas adicionales en términos económicos que puedan modificar el posicionamiento de empagliflozina/MET. La elección entre las alternativas, debe basarse en criterios clínicos, así como de eficiencia. Según la dosis utilizada, el coste/día de empagliflozina/MET es aproximadamente similar que el de la administración de los monocomponentes por separado y que las demás combinaciones a dosis fijas con MET disponibles en el mercado, excepto para la combinación de alogliptina/MET cuyo coste es inferior.

REFERENCIAS

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2011; 55 (1): 88-93.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. Disponible en: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf (Consultado: Diciembre 2013).
3. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases 2010. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/ Acceso: Diciembre 2013.
4. Menéndez Torre et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 (Documento de consenso de la SED). *Av Diabetol.* 2010;26: 331-8.
5. Inzucchi SE et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the ADA and the EASD. *Diabetes Care.* 2015;38(1):140-149.
6. International Diabetes Federation. 2012 Global Guideline for type 2 Diabetes. Disponible en: www.idf.org. Acceso: Febrero 2014.
7. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, Menéndez E, Sangrós J; en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano. *Med Clin (Barc).* 2013 Feb 2;140(3):134.e1-134.e12.
8. Guía de Práctica Clínica Diabetes tipo 2, septiembre 2013. Osakidetza. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkgpc01/es/contenidos/informacion/gpc_diabetes/es_present/ver_siones_previas.html. Acceso: Julio 2015.
9. Ficha técnica Synjardy. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003770/human_med_001865.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Acceso: Julio 2015.
10. EPAR Synjardy. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003770/human_med_001865.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Acceso: Julio 2015.
11. EPAR de Jardiance®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002677/human_med_001764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Acceso: Mayo 2015.
12. Informe de Posicionamiento Terapéutico Jardiance®. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-empagliflozina-jardiance.pdf>. Acceso: Julio 2015.



13. Zinman B., Wanner C., Lachin JM., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. [N Engl J Med](#). 2015 Sep 17.
14. Crude and age-adjusted death rates for hyperglycemic crises as underlying cause per 10.000 diabetic population, United States 1980-2009. Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/mortalitydka/fratedkadiabtotals.htm>. Acceso: Julio 2015.
15. Causes of lactic acidosis. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/causes-of-lactic-acidosis?source=search_result&search=acidosis+lactica&selectdTitle=1%7E150. Acceso: Junio 2014.
16. Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_07-cetoacidosis-diabetica.pdf
17. DeFronzo RA et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care* 2015;38:384-393.

GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Miguel Brito

Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Atención Primaria de Euskadi

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid

Concepción Payares

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Diabetes, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y la Federación de Diabéticos Españoles han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

Fe de erratas Con fecha 26 de mayo de 2016, se ha corregido la siguiente errata en la página 4 en el apartado de discusión:

Donde decía:

En el momento actual no se encuentran disponibles los datos del análisis por protocolo de la no inferioridad (criterio que debía cumplirse antes de demostrar la superioridad) y existe un alto porcentaje de abandonos de la medicación.

Debe decir:

Por otro lado existe incertidumbre sobre la repercusión de los resultados debido al elevado porcentaje de abandonos que fue diferente entre los dos grupos (29,3% en el grupo placebo vs 23,4% en el grupo de tratamiento).