

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de dapagliflozina/metformina (Xigduo[®]/Ebymect[®]) en diabetes mellitus tipo 2

IPT, 13/2020. V4

Fecha de publicación: 21 de octubre de 2020¹

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglucemia, que se asocia a largo plazo con diversas complicaciones en distintos órganos, tanto micro como macrovasculares, y cuya prevalencia va en aumento en las últimas décadas. El estudio Di@bet.es realizado en población española mayor de edad, estimó una prevalencia global en torno a un 13,8 % (1), siendo más frecuente la DM tipo 2 (90% de los casos) (2).

El retraso en el diagnóstico, así como un control metabólico deficitario, se asocia a un aumento de las complicaciones crónicas y de la mortalidad prematura, siendo además una de las principales causas de ceguera, tratamiento sustitutivo renal (diálisis/trasplante) y amputación no traumática en la población activa de los países occidentales, asociándose además a una pérdida de calidad de vida y un aumento de la mortalidad prematura. El tratamiento precoz y multifactorial de la hiperglucemia y del riesgo cardiovascular, retrasa la aparición de complicaciones crónicas y mejora la calidad y esperanza de vida en los pacientes con DM (3).

El abordaje terapéutico de la enfermedad es multidisciplinar e incluye estrategias farmacológicas y no farmacológicas, como medidas para la prevención de las comorbilidades y complicaciones a largo plazo (4-7).

En el manejo de la DM2, si tras un periodo de al menos 3-6 meses con medidas no farmacológicas no se consigue un adecuado control glucémico², se debe plantear tratamiento farmacológico.

El primer escalón farmacoterapéutico consiste en iniciar con metformina (MET), asociado a modificaciones del estilo de vida, pérdida ponderal de un 5-10% del peso y a la práctica regular de ejercicio físico. Cuando estas medidas no son suficientes para lograr un control adecuado, tras revisar la adherencia al tratamiento, el siguiente paso será añadir otro agente hipoglucemiante (6-10).

No existe evidencia firme de que la biterapia MET+ sulfonilurea (SU) presente un balance beneficio-riesgo diferente al de MET en combinación con otros antidiabéticos, con la excepción de la hipoglucemia, que es más frecuente con SU (11,12). Clásicamente, la combinación MET+SU es la opción preferente, en pacientes sin otros condicionantes clínicos, en función de criterios de eficiencia. Entre las SU, el uso de gliclizida u otras SU de última generación suele ser preferible ya que presentan un riesgo de hipoglucemia menor que las más antiguas (por ejemplo, glibenclamida). Otras alternativas disponibles según las características de cada individuo son: glinidas (repaglinida), pioglitazona (PIO), inhibidores de la dipeptidil peptidasa

(iDPP-4), inhibidores selectivos del transportador renal de glucosa (iSGLT-2) o análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1)³.

En aquellos pacientes con DM2 en los que no se logra alcanzar el objetivo de control metabólico a pesar del tratamiento combinado con doble o triple terapia farmacológica, o en aquellos con descompensación metabólica y clínica cardinal de diabetes, se inicia terapia con insulina subcutánea (6-9).

En cualquier caso, en la actualidad, el tratamiento farmacológico se establece de forma escalonada e individualizada, teniendo en cuenta factores intrínsecos del paciente, como su edad y la expectativa de vida, la presencia de comorbilidades asociadas, el grado de control metabólico previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes (4-7).

DAPAGLIFLOZINA/METFORMINA (XIGDUO[®]/EBYMECT[®]) (13)

Dapagliflozina (DAPA)/MET está autorizado para el tratamiento de adultos con DM2, asociado a modificaciones en la dieta y a ejercicio físico, para mejorar el control glucémico en las siguientes situaciones:

- Pacientes no controlados adecuadamente con la dosis máxima tolerada de MET en monoterapia.
- En combinación con otros hipoglucemiantes, incluyendo la insulina, en pacientes no controlados adecuadamente con MET y estos medicamentos.
- En pacientes que ya están siendo tratados con la combinación de DAPA + MET en comprimidos separados.

Han sido autorizadas dos presentaciones en forma de comprimidos recubiertos con película 5 mg de DAPA/ 850 mg MET y 5 mg de DAPA/ 1.000 mg MET.

La dosis recomendada es de un comprimido dos veces al día. Los pacientes no controlados adecuadamente con MET sola o en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida la insulina, deben recibir una dosis diaria total de DAPA de 10 mg, más la dosis diaria total de MET igual o lo más similar posible a la que ya estuvieran tomando. Cuando DAPA/MET se usa en combinación con insulina puede considerarse una dosis menor de insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

Farmacología

DAPA (14)

Es un inhibidor selectivo y reversible del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2), que 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, actuando de forma independiente a la secreción y acción de insulina.

DAPA se absorbe de forma rápida alcanzando la concentración plasmática máxima (C_{máx}) dos horas después de la administración en ayunas. La administración con una comida rica en grasas redujo la C_{máx} de la DAPA hasta un 50% y, prolongó el T_{máx} en 1 hora aproximadamente, pero no influyó en el AUC en comparación con la administración en ayunas. Se consideró que estos cambios no fueron clínicamente significativos por lo que DAPA puede administrarse con o sin alimentos. DAPA se metaboliza extensamente en hígado y riñón en metabolitos inactivos principalmente por glucuronconjugación

¹ Fecha de adopción de la actualización fase I del informe por el GCPT: 22 de septiembre de 2020

² Objetivos de HbA_{1c}: 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% (5,8,9).

³ En la actualidad, los análogos de GLP-1 han sido financiados únicamente en combinación con otros antidiabéticos, en pacientes no controlados con otras alternativas y con un IMC >30 kg/m²

mediada por la UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9) y los metabolitos relacionados se eliminan fundamentalmente mediante excreción urinaria (75%) y menos del 2% como DAPA intacta.

MET (15)

Es una biguanida con propiedades hipoglucemiantes, que reduce la glucemia tanto basal como postprandial, sin estimular la secreción de insulina, por lo que no produce hipoglucemia. 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.

Además de su acción sobre la glucemia MET también tiene efectos favorables sobre el metabolismo lipídico, reduciendo los valores de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos. El uso de MET se ha asociado en estudios clínicos a un peso corporal estable o a una leve pérdida de peso.

Tras una dosis oral de MET, la concentración plasmática máxima (C_{máx}) se alcanza en aproximadamente 2,5 horas (T_{máx}). La biodisponibilidad absoluta (1 comprimido MET 500 mg u 850 mg) es de aproximadamente 50-60% en sujetos sanos. Los alimentos reducen cuantitativamente y retrasan ligeramente la absorción (se observó una disminución del 40% de la C_{máx}, 25% del AUC y prolongación de T_{máx} tras la administración de 850 mg), pero contribuyen a mejorar la tolerancia digestiva.

MET no presenta una unión a proteínas plasmáticas significativa, aunque sí se distribuye dentro de los eritrocitos, los cuales representan probablemente un compartimiento secundario de distribución.

MET se excreta inalterada en la orina, eliminándose por filtración glomerular y secreción tubular. Tras la administración oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 horas.

Esta vida media se prolonga en caso de que la función renal esté alterada, disminuyendo su aclaramiento proporcionalmente al de la creatinina.

Combinación DAPA/MET (10)

El efecto de la comida sobre la exposición de DAPA/MET fue evaluada en un estudio fase 1 (estudio D1691C00005) concluyendo que la administración con comida no afectó al AUC de ninguno de los dos componentes. Dado que la administración de MET está recomendada con comida para evitar las reacciones adversas gastrointestinales, DAPA/MET debe administrarse con las comidas.

Para demostrar la bioequivalencia (BE) de la formulación a dosis fijas de la combinación DAPA/MET con los componentes individuales se llevó a cabo un estudio de fase 1 (estudio D1691C00002) en el que se evaluó la BE de la combinación fija DAPA/MET (2,5 mg/850 mg o 5 mg/1.000 mg) frente a los dos componentes por separado. En todos los casos la C_{máx} y el AUC se encontraron dentro del rango 80-125% para un intervalo de confianza del 90% por lo que se considera demostrada la BE de la combinación a dosis fijas con los componentes individuales.

DAPA debe administrarse una vez al día, sin embargo, MET debe administrarse dos o tres veces al día. Se llevó a cabo un estudio para evaluar la farmacodinamia de la posología 5 mg dos veces al día vs. 10 mg una vez al día en sujetos sanos (estudio D1691C00004). No se observaron diferencias significativas en el AUC 0-24 h ni en la concentración alcanzada en el estado estacionario al comparar ambas posologías por lo que se aceptó el uso de Xigduo dos veces al día.

Eficacia (16, 17)

No se han realizado estudios de eficacia y seguridad con la combinación a dosis fijas DAPA/MET. Los datos proceden de los estudios realizados con los dos medicamentos administrados de forma simultánea en comprimidos separados (DAPA + MET).

No se llevaron a cabo estudios de búsqueda de dosis debido a que estos ya fueron realizados para la administración por separado de cada uno de los componentes.

Diseño de los estudios pivotaes

La eficacia se evaluó en seis estudios fase 3 aleatorizados, controlados y doble ciego. Tres de ellos controlados con placebo en pacientes no controlados con MET (D1691C00003, MB102014, D1690C00012), otro controlado con glipizida como comparador activo (D1690C00004) y otros dos controlados con placebo en pacientes con tratamiento de base con sitagliptina o sitagliptina + MET (D1690C00010) y otro con tratamiento de base con insulina y un máximo de dos antidiabéticos orales (D1690C00006). Todos los estudios incluyeron un período de tratamiento de 24 semanas, excepto el estudio D1691C00003 que fue de 16 semanas y el estudio con comparador activo que fue de 52 semanas. En todos los estudios, excepto en el D1691C00003, se llevó a cabo un seguimiento posterior de al menos 24 semanas. Se incluyeron pacientes con un mal control de la glucemia y diferentes niveles de HbA_{1c} a lo largo de los diferentes estudios; el límite inferior de HbA_{1c} para la inclusión osciló entre $\geq 6,5\%$ y $\leq 8,5\%$; el límite superior entre $\leq 10\%$ y $\leq 10,5\%$.

La variable primaria de eficacia fue en todos los estudios el valor de HbA_{1c}, excepto en el D1690C00012 en el que fue el cambio en el peso corporal inicial a las 24 semanas de tratamiento.

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio D1691C00003

DAP + MET 16 semanas			
	DAP 5 mg BID + MET (n=99)	DAP 10 mg OD + MET (n=99)	PLACEBO + MET (n=101)
Variable primaria de eficacia			
HbA_{1c} (%) en la semana 16			
Basal (media)	7,79	7,71	7,94
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,65	-0,59	
Diferencia vs. Placebo (IC 95%)	-0,35 (-0,52;-0,18)	-0,29 (-0,45; -0,12)	-0,30
Valor de p	<0,0001		
Variables secundarias			
Peso (kg) en la semana 16			
Basal (media)	93,62	90,58	88,82
Variación respecto al valor basal	-2,74	-2,34	-0,86
Diferencia vs. Placebo (IC 95%)	-1,88 (-2,52;-1,24)	-1,48 (-2,12;-0,84)	
Valor de p	<0,0001		
Proporción de sujetos que alcanzaron HbA_{1c} <7% en la semana 16			
Porcentaje ajustado (DS)	38,2% (4,651)	28,1% (4,619)	21,4% (4,170)
Diferencia vs. Placebo + MET, %	16,8% (6,153)	6,7% (6,145)	
Valor de p	0,0062	0,2755	
Glucosa basal en ayunas (mg/dl) en la semana 16			
Variación con respecto al valor basal ajustado (DS)	-25,6 (2,759)	-20,4 (2,720)	-10,4 (2,669)
Diferencia vs. PLACEBO + MET (DS)	-15,3 (3,139)	-10 (3,145)	
Valor de p	<0,0001	0,0015	

Se incluyeron un total de 3.200 pacientes, la media de edad fue de 52,7 a 60,8 años siendo un 22,8% de los pacientes incluidos ≥ 65 años y sólo un 2% ≥ 75 años (n=67 pacientes). La mayoría fueron de raza blanca (86%) y un 59% de los pacientes incluidos provenían de Europa. El rango de la HbA_{1c} basal media fue 7,16-8,16% y el rango de glucosa plasmática en ayunas fue 148-169,3 mg/dl (ver tabla 1).

Estudios controlados con placebo (DAPA/MET)

El estudio D1691C00003, considerado como el pivotal para esta combinación, fue un estudio de fase 3 para evaluar la eficacia y la seguridad de DAP 2,5 mg BID, 5 mg BID o 10 mg QD vs. placebo en combinación con MET BID durante 16 semanas en sujetos con DMT2 no controlados con MET como monoterapia.

Se demostró la superioridad en comparación con placebo en la variable principal de eficacia (descenso HbA1c). En el resto de variables que incluían porcentaje de pacientes que alcanzaron HbA1c <7%, cambios en los valores de glucemia basal en ayunas y disminución del peso (ver Tabla 1 al final del documento) los resultados obtenidos fueron estadísticamente significativos.

Los resultados obtenidos en el resto de estudios controlados con placebo fueron los presentados para la autorización de DAPA (11). En el estudio MB102014 en el que se incluyeron pacientes con mal control glucémico con MET a los que se les añadía DAP se constató la superioridad frente a placebo a las 24 semanas de tratamiento para la variable primaria de eficacia con reducciones medias en el valor de HbA1c con respecto al valor basal corregidas por placebo de -0,38% para la dosis 2,5 mg, -0,41% para la dosis de 5 mg y -0,54% para la dosis de 10 mg. En el estudio D1690C00012 se incluyeron pacientes en tratamiento de base con MET y se les añadió 10 mg de DAPA consiguiéndose una reducción media corregida por placebo de la HbA1c con respecto al valor basal de -0,28% en la semana 24 de tratamiento. Asimismo, en ambos estudios se constató una reducción estadísticamente significativa en los valores de glucosa plasmática en ayunas (reducción media corregida por placebo -11,8 mg/dl, -15,5 mg/dl y -17,5 mg/dl para DAPA 2,5 mg, 5 mg y 10 mg, respectivamente en el estudio MB102014 y de -17,1 mg/dl para DAPA 10 mg en el estudio D1690C00012. También se observó un mayor porcentaje de pacientes que consiguieron un valor de HbA1c <7,0% al final de tratamiento (11,7% y 14,7% para DAPA 5 mg y 10 mg, respectivamente). En ambos estudios el tratamiento con MET + DAPA resultó en una reducción media corregida por placebo en el peso de aproximadamente 2kg, que fue estadísticamente significativa. Estos resultados se mantuvieron para todas las variables hasta la semana 50 o la 102 en los estudios D1690C00012 y MB102014 respectivamente (16).

Estudio con comparador activo

En el estudio D1690C00004 la combinación DAPA (10 mg) + MET fue comparada vs. glipizida (20 mg) + MET. La reducción en los niveles de HbA1c fue de -0,52% con relación al valor basal en la semana 52 de tratamiento, consiguiéndose demostrar la no-inferioridad. Se obtuvo en el brazo de DAPA una reducción estadísticamente significativa del peso (-3,22 kg) vs. el brazo de glipizida (+1,44 kg). A largo plazo (104 semanas) la media de reducción de los niveles de HbA1c fue de -0,32% en el caso de DAP, mientras que el efecto alcanzado con glipizida en la semana 52 se redujo hasta un -0,14%. La reducción de peso se mantuvo a largo plazo en el brazo de DAP vs el de glipizida (-3,70 kg).

Estudios de combinación controlados con placebo

En el estudio D1690C00010 se evaluó la eficacia de DAPA 10 mg en combinación con sitagliptina con o sin MET. Los pacientes tratados con la triple combinación mostraron una reducción significativa de HbA1c de -0,40% (IC 95% -0,58; -0,23) en la semana 24 manteniéndose estos resultados en la semana 48 (-0,59%). También se consiguieron reducciones estadísticamente significativas en el valor de la glucosa plasmática en ayunas (-29,18 mg/dl), en la proporción de pacientes que alcanzaron HbA1c <7% que fue de un 8,9% y en el descenso del peso (-1,87 kg). Este efecto se mantuvo a las 48 semanas (reducción de peso -2,07 kg).

En el estudio D1690C00006 se evaluó la eficacia de DAPA 2,5 mg, 5 mg o 10 mg en combinación con insulina con o sin otros

antidiabéticos orales. Se realizó un análisis *post-hoc* en un subgrupo de pacientes que recibieron DAPA o placebo en combinación con insulina y MET en el que se observó una reducción media de HbA1c de -0,45%, -0,52% y -0,60% para las dosis de 2,5 mg, 5 mg o 10 mg respectivamente manteniéndose en la semana 104 (reducción media corregida por placebo -0,43%, -0,65% y -0,65% para las dosis de 2,5 mg, 5 mg o 10 mg respectivamente). También se asoció con una reducción estadísticamente significativa en el peso corporal y la presión sistólica en comparación con placebo. DAPA se asoció con una reducción estadísticamente significativa en la dosis diaria media de insulina en comparación con placebo.

Estudios en poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

Debido a que MET es eliminada en parte por el riñón y los pacientes de edad avanzada es más probable que tengan una disminución de la función renal, la combinación DAPA/MET deberá ser usada con precaución en este grupo de pacientes.

Insuficiencia renal

La eficacia de DAPA es dependiente de la función renal y la eficacia se ve reducida en pacientes con insuficiencia renal moderada (-0,41% para la dosis de 5 mg y -0,44 para la dosis de 10 mg y -0,32% en el grupo placebo) y resulta ineficaz en insuficiencia renal grave. Por otro lado, MET está contraindicado en insuficiencia renal moderada y grave.

Por lo tanto, DAPA/MET no deberá usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 60ml/min, o FG < 60ml/min/1,73 m²).

Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen, hipotensión y/o alteraciones hidroelectrolíticas

Debido al mecanismo de acción de DAPA, la diuresis está aumentada y esto puede conllevar reacciones adversas asociadas a una depleción de volumen. No se recomienda el uso de DAPA/MET en pacientes que reciben tratamiento con diuréticos del asa o con patologías agudas que conlleven una depleción de volumen. Se debe utilizar con precaución en pacientes con patología de base (p. ej., pacientes en tratamiento con antihipertensivos/diuréticos) en las que un descenso de la tensión arterial ponga al paciente en riesgo.

Insuficiencia hepática

Asimismo, en pacientes con insuficiencia hepática su uso también está contraindicado debido al riesgo de acidosis láctica en estos pacientes con el uso de MET.

Población pediátrica

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

Seguridad (16, 17)

En el estudio D1691C00003 los efectos adversos más comunes tras la administración de 5 mg DAPA dos veces al día + MET a las 16 semanas fueron descenso del aclaramiento renal (3% vs. 4% en el brazo placebo), dolor de espalda (3% vs. 2%), candidiasis vulvovaginal (3% vs. 0%), aumento de la creatinina quinasa (3% vs. 1%), infecciones del tracto respiratorio superior (2% vs. 1%), infecciones del tracto urinario (2% vs. 1%), faringitis (2% vs. 0%). Las reacciones adversas identificadas como relacionadas con el mecanismo de acción de DAPA como la glucosuria y otras alteraciones a nivel genitourinario fueron comunicadas con una frecuencia similar en la posología 5 mg dos veces al día y en la de 10 mg una vez al día. La co-administración con MET no supuso un aumento de los efectos adversos gastrointestinales observados con el uso de MET en monoterapia.

En general, la incidencia global de reacciones graves o de aquellas que motivaron el abandono fue baja (0,2-0,4%) y se distribuyó de forma equilibrada entre los distintos grupos de tratamiento.

Efectos de DAPA en eventos cardiovasculares (16, 18)

Se llevaron a cabo dos estudios fase 3 en pacientes con DMT2 y enfermedad cardiovascular. En estos estudios, la razón de riesgos para los eventos cardíacos graves (muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus) fue de 1,27 (IC 95% 0,693-2,311) y para la variable primaria de eficacia compuesta fue de 1,068 (IC 95% 0,643-1,722). Con estos resultados no se puede excluir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes de riesgo que tomaban concomitantemente antihipertensivos o diuréticos del asa.

La evaluación de la seguridad cardiovascular en su autorización inicial también analizó un metaanálisis, incluyendo los eventos cardíacos ocurridos en los estudios fase 2b y fase 3 (19 estudios). La razón de riesgos estimada para la variable primaria de eficacia compuesta (tiempo hasta el primer evento de los siguientes: muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus y hospitalización por angina inestable) fue de 0,674 (IC 95% 0,421-1,078). El metaanálisis no encontró evidencias de que DAPA se asocie a un aumento del riesgo cardiovascular para una variable compuesta de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus (razón de riesgos 0,79; IC 95%: 0,54-1,17).

El estudio clínico sobre el efecto de DAPA en acontecimientos cardiovasculares ha sido evaluado en el estudio DECLARE, un ensayo multi-céntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo. Se incluyeron pacientes diabéticos con HbA1c $\geq 6,5\%$ y con riesgo cardiovascular establecido (prevención secundaria) o con al menos dos de entre los siguientes factores de riesgo cardiovascular (prevención primaria): edad >55 años en hombres y >60 años en mujeres y presencia de dislipemia, hipertensión o tabaquismo (al menos uno de éstos). La mayoría de los pacientes (98%) recibían tratamiento con antidiabéticos al inicio del estudio y muchos (74%) recibía 2 o más ADO, el más frecuente MET (82%). El 41% recibía insulina.

El objetivo principal del estudio DECLARE se llevó a cabo en dos etapas. La primera de ellas fue demostrar la no-inferioridad de DAPA (margen de no inferioridad 1,3) con respecto a eventos cardiovasculares mayores (“MACE⁴”: muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio o ictus). Una vez demostrada la no inferioridad, anterior, la segunda etapa consistió en demostrar la superioridad en las dos co-variables compuestas, hospitalización por insuficiencia cardíaca + muerte cardiovascular y MACE. El análisis estadístico se desarrolló de forma jerarquizada, por lo que la evaluación de las variables secundarias, variable compuesta renal con el fin de valorar la reducción en los eventos renales (descenso mantenido de la tasa de filtrado glomerular, enfermedad renal terminal y muerte renal) y muerte por cualquier causa, estaba condicionada a la demostración de superioridad en las dos co-variables compuestas.

En este estudio se incluyeron un total de 17.160 pacientes (8.582 y 8.578 pacientes recibieron DAPA 10 mg/día o placebo, respectivamente, con o sin tratamiento antidiabético estándar asociado). El 40,6% de los pacientes tenían enfermedad cardiovascular establecida y el 59,4% de los pacientes no tenían enfermedad cardiovascular establecida y se les hizo un seguimiento durante una mediana de 4,2 años. La media de edad de los pacientes incluidos fue de 63,9 años (46% ≥ 65 años y 6,4% ≥ 75 años) y el 63% fueron hombres. Los resultados para las variables primarias y secundarias se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados: análisis confirmatorio jerarquizado (18)

Tipo de variable	Orden de análisis	Análisis	DAPA vs placebo: HR (IC95%)	p-valor	Significación estadística
Primaria (seguridad)	Primera	No-inferioridad: MACE	0,93 (0,84-1,03)	<0,001	Sí
Primaria (eficacia)	Segunda	Superioridad: Hospitalización por IC/Muerte CV	0,83 (0,73-0,95)	0,005	Sí
		Superioridad: MACE	0,93 (0,84-1,03)	0,172	No
Secundaria (eficacia)	Tercera	Superioridad: variable compuesta renal	0,76 (0,67-0,87)	<0,001	No analizado
	Cuarta	Superioridad: mortalidad por todas las causas	0,93 (0,82-1,04)	0,198	No analizado

La variable de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular mostró beneficio significativo, con HR 0,83 y una reducción de 2,5 casos/1000 pacientes/año. El análisis exploratorio de los componentes de la variable compuesta hospitalización por insuficiencia cardíaca + muerte cardiovascular reveló que la diferencia en el efecto del tratamiento fue principalmente debida a la hospitalización por insuficiencia cardíaca 0,73 [IC95% (0,61;0,88) $p < 0,001$] y no a la muerte cardiovascular 0,98 [IC95% (0,82;1,17) $p = 0,830$].

El beneficio del tratamiento con DAPA en relación al placebo para las variables compuestas primarias se observó para pacientes con y sin enfermedad cardiovascular establecida o insuficiencia cardíaca basal y fue consistente entre los distintos subgrupos incluyendo edad, sexo, función renal y región.

Al no demostrarse la superioridad en ambas co-variables compuestas, el análisis de las variables secundarias de eficacia (eventos renales (descenso mantenido de FG, enfermedad renal terminal y muerte renal o cardiovascular) y muerte por cualquier causa), se realizó de forma exploratoria.

Eventos adversos de especial interés

Hipoglucemia

La incidencia de eventos de hipoglucemia (definidos como glucemias capilares de ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/L) o episodios sintomáticos graves que requirieron asistencia sanitaria o produjeron episodios de pérdida de conciencia) fue baja y similar (3,6-5,2%) en los estudios en los que se usó DAPA/MET sin que ningún paciente abandonase el tratamiento ni se notificasen episodios graves de hipoglucemia. En el estudio en el que se asoció DAPA/MET + insulina la incidencia de hipoglucemia fue más elevada (54,6%-62,9%) vs. placebo (42,6%).

⁴ Abreviado del inglés, “Major Adverse Cardiac Events”

Infecciones urinarias

El porcentaje de pacientes que presentó al menos una infección de vías urinarias fue superior en el grupo de DAPA (2-11,8%) en comparación con el grupo placebo (1-5,1%) en los estudios a largo plazo en los que se añadió DAPA al tratamiento con MET. Las infecciones fueron leves-moderadas, y en la mayoría de los casos no motivaron una suspensión del tratamiento (16). La pielonefritis fue poco frecuente y ocurrió con una frecuencia similar al control. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

Infecciones genitales

Se observó un aumento claro en la incidencia de infecciones genitales femeninas. Tanto en el grupo de DAPA (3-14,6%), en comparación con placebo (1-5,1%) en los estudios a largo plazo en los que se añadió DAPA al tratamiento con MET. Las infecciones fueron leves-moderadas y en la mayoría de los casos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y no conllevaron una suspensión del tratamiento.

Alteración de la función renal

Hubo una mayor proporción de pacientes que desarrollaron insuficiencia renal durante el tratamiento en el grupo de DAPA (1,5-4,4%) en comparación con el grupo placebo (1,5-2%) en los ensayos a largo plazo en los que se añadió DAPA al tratamiento con MET. .

MET es excretada a nivel renal y en los casos de insuficiencia renal moderada o grave se incrementa el riesgo de acidosis láctica.

Se recomienda tener precaución en pacientes con factores de riesgo como insuficiencia renal crónica, medicación concomitante que pueda influir en la volemia e insuficiencia cardíaca.

Depleción de volumen

Debido a su mecanismo de acción, es esperable la aparición de signos de depleción de volumen y reacciones adversas relacionadas durante el tratamiento con DAPA.

Se comunicó con mayor frecuencia la aparición de efectos adversos relacionados con la depleción de volumen en el grupo de DAPA (0-2,5%) en comparación con placebo (0-1,5%). Sólo se comunicaron tres síncope, dos en los estudios en los que se asociaba DAPA a MET (uno en el brazo de DAPA y otro en el de placebo) y un caso en el estudio de adición a sitagliptina en el brazo de ésta. Se comunicaron incrementos en el hematocrito en el grupo de DAPA a lo largo de todos los ensayos de fase 3. La proporción de pacientes con un hematocrito >55% fue mayor en los tratados con DAPA (0,5-2,3%) en comparación con placebo (0-0,7%) en los estudios de combinación DAPA/MET, en el grupo de DAPA (1,3%) vs. glipizida (0%), y en el grupo que recibió DAPA (4,5%) vs. placebo (0,4%) en el estudio de adición a sitagliptina. Sólo hubo un caso de tromboembolismo en el grupo de DAPA a lo largo de la fase 3.

Debe valorarse el posible incremento del riesgo de acidosis metabólica en pacientes con depleción de volumen y/o deshidratación.

Se recomienda monitorizar el estado del volumen y los electrolitos séricos en caso de enfermedades intercurrentes, como enfermedad gastrointestinal, que puedan producir depleción de volumen.

Daño hepático

Se ha incluido el daño hepático como riesgo potencial en el plan de gestión de riesgos de DAPA debido a un caso descrito en el estudio D1690C00004 de un paciente con hepatitis asociada a DAPA o hepatitis autoinmune. No se han detectado nuevos casos de daño hepático en los estudios en combinación de DAPA dos veces al día con MET. Se comunicaron un mayor número de efectos adversos hepáticos en el grupo de DAPA (0-3,3%) vs. placebo (1-2,2%) en los estudios de combinación con MET; 2,7% en el grupo de DAPA vs. 1,7% en el grupo que recibió glipizida y menor en el estudio de

adición a sitagliptina (1,3% en el grupo de DAP vs 3,5% en el grupo placebo). DAPA/MET está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

Fracturas óseas

Se ha identificado como riesgo potencial dentro del plan de gestión de riesgos de DAPA debido a un incremento en los marcadores de resorción ósea en el grupo de pacientes tratados con DAPA en comparación con los tratados con placebo. El porcentaje de pacientes con fracturas óseas en el período de seguimiento a largo plazo de los estudios de fase 3 fue de 0-3,6% en el grupo de DAPA y de 0-3% en el grupo placebo. En la mayoría de los estudios se observó un aumento de los niveles de PTH en los pacientes que recibieron DAPA (2-25%) vs. placebo, sin que se conozca la relevancia clínica de este hecho. No se observaron alteraciones en los niveles de calcio, fósforo, de 25(OH)-vitamina D o en la densidad mineral ósea.

Cambios en el perfil lipídico

Se desconoce la relevancia clínica en el momento actual de los cambios observados (aumento del colesterol total, HDL y LDL) en el tratamiento con DAPA.

Tumores

Durante los ensayos clínicos, la proporción global de sujetos con tumores malignos o no específicos fue similar entre aquellos tratados con DAPA (1,47%) y placebo/comparador (1,35%). Sin embargo, se observó un riesgo relativo asociado a DAP superior a 1 para tumores de vejiga, próstata y mama, pero no fue estadísticamente significativo en ninguno ellos. No se han descrito nuevos casos de tumores en los datos presentados para DAP/MET a largo plazo.

Hipoxia tisular

Debido a la presencia de MET en la combinación, existe una contraindicación en situaciones que causen una hipoxia tisular como son insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock por el riesgo de desarrollar acidosis láctica (19).

Cetoacidosis diabética

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 (20, 21).

Riesgo de amputación (22)

Los datos procedentes de los estudios CANVAS y CANVAS-R sugieren 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, sin que hasta el momento se haya podido dilucidar su mecanismo causal. Actualmente no puede descartarse que DAPA también pueda asociarse a un incremento de este riesgo. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase.

Eventos adversos graves/ muertes

Se notificaron 47 muertes en los estudios clínicos (incluyendo 19 estudios fase 2b/3 hasta el 15 de julio de 2011), el número de muertes fue similar en todos los grupos de tratamiento (grupo placebo 0,6%, grupo que recibió DAPA/MET 0,4% y grupo que recibió DAP sin MET 0,6%). En el estudio D1691C00003 no se notificó ninguna muerte. No se consideraron relacionadas con el tratamiento en estudio.

Los eventos adversos graves más frecuentemente comunicados a lo largo de los ensayos clínicos fueron neumonía (0,3%), angina (0,2%), infarto agudo de miocardio (0,1%), colestiasis (0,1%),

tuberculosis pulmonar (0,1%), síndrome del manguito de los rotadores (0,1%), enfermedad coronaria (0,1%) y accidente cerebrovascular (0,1%); lo que resulta consistente con lo descrito previamente para DAPA.

Seguridad en poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

En sujetos ≥ 65 años de edad, las reacciones adversas relacionadas con insuficiencia o fallo renal se notificaron en el 2,5% de los sujetos tratados con DAPA y el 1,1% de los sujetos tratados con placebo, sin embargo, los datos para la población ≥ 75 años son limitados. La hipovolemia fue comunicada con mayor frecuencia en el grupo de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal moderada en comparación con placebo (8% vs. 2%).

Debido a que MET se elimina en parte por los riñones y como los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidad de tener la función renal disminuida, este medicamento se debe usar con precaución a medida que aumenta la edad. También se debe tener en cuenta el riesgo de depleción del volumen con la DAPA.

La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento en esta población.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal grave fueron excluidos de los estudios debido a que no se esperaba obtener eficacia en este grupo de pacientes. En los pacientes con insuficiencia renal leve el perfil de seguridad fue similar al de la población general no requiriéndose un ajuste de dosis en esta población.

En el estado estacionario (20 mg de DAPA una vez al día durante 7 días), los sujetos con DM2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave tuvieron exposiciones sistémicas medias a DAPA que fueron un 32%, 60% y 87% superiores, respectivamente, a las observadas en sujetos con DM2 y función renal normal.

En cuanto a la MET, su aclaramiento renal disminuye en proporción al aclaramiento de creatinina, estando contraindicada si éste es <60 ml/min.

Por tanto, no debe emplearse este medicamento en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave.

Insuficiencia hepática

DAPA no necesita ajuste de dosis en presencia de insuficiencia hepática leve o moderada; en pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda una dosis inicial de 5 mg. Sin embargo, dado que MET está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática debido al aumento de riesgo de acidosis láctica, la combinación DAPA/MET está asimismo contraindicada en insuficiencia hepática.

DISCUSIÓN

DAPA/MET (Xigduo®/Ebymect®) está autorizado para el tratamiento de adultos con DM2 en las siguientes situaciones: pacientes no controlados con la dosis máxima de MET en monoterapia, en combinación con otros antidiabéticos, incluyendo la insulina, en pacientes no controlados con MET + otros antidiabéticos o en pacientes que están siendo tratados con DAPA y MET por separado (13).

Para poder posicionar a DAPA/MET en el tratamiento actual de la DM2, 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 metformina sigue siendo el primer escalón en el tratamiento cuando las medidas dietéticas y acompañadas de ejercicio no logran un control glucémico (4-7).

Los ensayos clínicos pivotaes frente a comparadores activos evalúan la eficacia de DAPA mediante la disminución de la HbA1c en relación al dato basal (variable subrogada). El efecto observado de DAPA sobre la HbA1c es independiente de la producción endógena de insulina.

En términos de eficacia, la combinación DAPA/MET supuso un mayor descenso de la HbA1c que MET en monoterapia (-0,29%). DAPA/MET demostró una eficacia no inferior a la combinación MET+SU (-0,52% en ambos brazos). DAPA 10 mg + sitagliptina + MET vs. sitagliptina + MET supuso un descenso modesto de la HbA1c (-0,40%). Asimismo, DAPA/MET aporta un efecto reductor del peso corporal (13,16, 17).

Con respecto a los eventos cardiovasculares a medio-largo plazo, se dispone de un ensayo clínico (estudio DECLARE) cuyo objetivo fue excluir un mayor riesgo de eventos CV y evaluar un potencial beneficio CV. El estudio DECLARE empleó como variables coprimarias la no-inferioridad en MACE (variable de seguridad, evaluada en primer lugar según el análisis jerárquico) y la superioridad en hospitalización por IC+muerte CV y MACE (variables de eficacia, analizadas en segundo lugar por el planteamiento jerárquico). DAPA no aumentó el riesgo de eventos CV, al demostrar no inferioridad frente a placebo para la variable MACE, (margen de no-inferioridad de 1,3 para el HR). Asimismo, se demostró la superioridad de DAPA frente a placebo para la prevención de hospitalización por insuficiencia cardíaca + muerte cardiovascular, con HR de 0,83, que se traduce en una reducción de 2,5 eventos/1000 pacientes/año (NNT anual de 400) Además, la diferencia para esta variable en el efecto del tratamiento se atribuyó principalmente al componente “hospitalización por insuficiencia cardíaca”, sin diferencias en la muerte cardiovascular. El estudio no demostró la superioridad para la variable MACE. Por ello, y según el análisis jerarquizado preestablecido, el análisis de las variables secundarias de eficacia, eventos renales y muerte por cualquier causa se realizó de forma exploratoria (18). Para la variable compuesta renal, los resultados podrían explicar por un entecimiento del deterioro de la tasa de filtrado glomerular y a una reducción de la enfermedad renal terminal, lo que podría sugerir una progresión de la nefropatía más lenta en los pacientes tratados con DAPA en comparación con placebo, si bien la TFGe media también se redujo en los pacientes tratados con DAPA.

Los estudios de resultados cardiovasculares son requeridos por las agencias reguladoras y planteados con un objetivo de seguridad aunque también, una vez demostrada la no inferioridad frente a placebo en las variables CV, pueden tener interés para determinar el beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares, pues se considera que tanto el control glucémico como los resultados clínicos -como puede ser la morbimortalidad cardiovascular-, son parte integral del tratamiento de DM2. El beneficio del tratamiento con DAPA en relación al placebo se observó para pacientes con y sin enfermedad cardiovascular establecida o insuficiencia cardíaca basal y fue consistente entre los distintos subgrupos incluyendo edad, sexo, función renal y región. En la actualidad, empagliflozina (EMPA) y canagliflozina (CANA) también disponen de datos de resultados cardiovasculares a medio-largo plazo.

Los resultados cardiovasculares de EMPA fueron evaluados en el estudio EMPA-REG que incluyó 7.020 pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida y en el que el tiempo medio de seguimiento fue de 3,8 años. Los resultados para la variable primaria MACE demostraron tanto la no inferioridad como la superioridad estadística de EMPA frente a placebo (HR 0,86 [(IC 95% 0,74; 0,99) (p=0,04)]. Los resultados se alcanzaron principalmente debido a la contribución de los datos del componente “muerte cardiovascular”, pero no se observó beneficio para las variables infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal (23).

Los resultados cardiovasculares de CANA fueron evaluados en el estudio CANVAS. Este estudio incluyó 10.142 pacientes con DM2 con alto riesgo cardiovascular (34,4%) o enfermedad cardiovascular establecida (65,6%) y en el que el tiempo medio de seguimiento fue de 3,6 años. Los resultados de la variable primaria MACE demostraron tanto la no inferioridad como la superioridad de CANA frente a placebo (HR 0,86 [(IC 95% 0,75; 0,97)] ($p=0,02$)). No hubo diferencias estadísticas en relación al placebo en muerte cardiovascular, ictus no mortal o infarto de miocardio no mortal (24).

Como diferencia entre DAPA, EMPA y CANA en cuanto a los resultados cardiovasculares, cabe señalar las diferencias en el riesgo CV de los pacientes incluidos en los estudios: EMPA dispone de datos únicamente en prevención secundaria (23) y el estudio con CANA incluyó pacientes de mayor riesgo CV que el estudio con DAPA.

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de DAPA y la duración a largo plazo de su efecto depende directamente del grado de conservación de la función renal. Es importante monitorizar la función renal antes de iniciar tratamiento con inhibidores de SGLT2 y de forma periódica durante el tratamiento. No debe iniciarse tratamiento en pacientes con $\text{CrCl} < 60 \text{ml/min}$ y debe interrumpirse su administración si el CrCl desciende a $< 60 \text{ml/min}$ (13,14).

Con respecto al perfil de seguridad de DAPA, de forma cualitativa, es consistente con el observado para otros iSGLT-2. En ese sentido y debido a su mecanismo de acción, es esperable la aparición de depleción del volumen secundaria a la diuresis osmótica, e infecciones genitales y urinarias (debido a la glucosuria) (13,16).

El riesgo de hipoglucemia con DAPA±MET es en general bajo. En el tratamiento con DAPA/MET la frecuencia observada de hipoglucemia fue baja ($< 5\%$), con frecuencias similares a las de placebo. Por otro lado, DAPA en combinación con tratamientos de conocido potencial hipoglucemiante (SU o insulina), sí se ha observado un ligero aumento en la incidencia de hipoglucemias (20, 21).

Al igual que otros iSGLT-2, se han notificado casos de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con DAPA, lo cual se recomienda la determinación de cuerpos cetónicos y vigilar la aparición de síntomas sugerentes de cetoacidosis, sobre todo en pacientes con factores de riesgo (deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes, o ingesta de alcohol) (20, 21). Se han notificado casos de gangrena de Fournier o fascitis necrosante perineal asociados a toda la clase de iSGLT2 (25). Aunque la diabetes mellitus constituye per se un factor de riesgo para el desarrollo de este tipo de gangrena, algunos de los casos notificados se consideran posiblemente relacionados con el uso de iSGLT2. Asimismo, CANA parece aumentar el riesgo de amputaciones no traumáticas de miembros inferiores (22). Debido a que se desconoce el mecanismo por el que se produce el incremento del riesgo, y que todos los fármacos del grupo comparten el mismo mecanismo de acción, no es posible descartar que otros iSGLT-2, como DAPA, presenten el mismo riesgo. Se deberá realizar una adecuada monitorización de los pacientes en tratamiento con cualquier iSGLT-2 que presenten, entre otros, factores de riesgo para amputación, e insistirles en la importancia de un adecuado cuidado preventivo del pie diabético (26).

La relativa mayor incidencia de tumores de vejiga, próstata y mama en el grupo de pacientes que recibieron DAPA, aun no siendo estadísticamente significativa, es un hecho que deberá ser comprobado con estudios a largo plazo y con los datos del uso posautorización, aunque los datos de seguimiento a largo plazo presentados de los ensayos fase 3 hasta el momento actual no han aportado nuevos casos en relación a los ya descritos en fases previas (16).

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

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 2 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 (4-7).

Combinación con MET a dosis fijas

La combinación de iSGLT2 con MET podría aportar varias ventajas como alternativa a SU, como son un menor riesgo de hipoglucemia y una reducción del peso corporal, ya que la frecuencia de hipoglucemia observada para DAPA/MET es baja ($< 5\%$), con frecuencias similares a las de placebo.

La combinación DAPA/MET podría incrementar el riesgo de acidosis láctica en pacientes con DM2 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 y potencialmente grave (aproximadamente del 20% de mortalidad en ausencia de tratamiento precoz), pero clínicamente manejable dentro del seguimiento habitual de pacientes con DM2 (19).

Las ventajas frente a glinidas serían similares a las que DAPA aporta frente a SU. En cuanto a los análogos de receptores del GLP-1, sería una ventaja su administración oral.

Frente a glitazonas, DAPA/MET aporta un perfil de seguridad diferente, con una magnitud de efecto algo menor y un efecto no tan claro sobre la insulinoresistencia. Sin embargo, el efecto beneficioso de DAPA con respecto al peso corporal, a igualdad de eficacia en control glucémico (19) puede considerarse una ventaja de ésta además de la aportación de MET a la mejora de los marcadores de riesgo cardiovascular (4). Por otro lado, el efecto de DAPA se observa antes que con la glitazonas que necesitan 6-12 semanas para conseguir el máximo efecto, aunque el control glucémico con glitazonas es más duradero en comparación con MET y SU (4).

Tratamiento combinado triple

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

Combinación con SU

Las guías clínicas (4-7) recomiendan habitualmente añadir PIO a MET+SU, como primera opción en estos pacientes.

Desde un punto de vista teórico, DAPA/MET asociado a una SU puede considerarse una alternativa a PIO, para pacientes en los que el aumento de peso no sea recomendable y no se consideren candidatos a insulinización.

Combinación con PIO

Los datos epidemiológicos disponibles para PIO sugieren un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga. Aunque es improbable una relación causal entre DAPA y cáncer de vejiga, como medida de

precaución, no se recomienda el uso de DAPA en asociación con PIO (9,10).

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.

Combinación con insulina

DAPA/MET asociado a 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 DAPA/MET en tratamiento combinado con otros antidiabéticos distintos de los previamente analizados son limitados.

Poblaciones especiales (10,13)

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 DAPA/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

La combinación DAPA/MET ha mejorado el control glucémico en los diversos escenarios clínicos en los que se ha estudiado, con un perfil de seguridad consistente con el de sus monocomponentes.

En cuanto a DAPA, en un estudio de acontecimientos cardiovasculares a largo plazo, con 4 años de seguimiento, en prevención primaria y secundaria, demostró no inferioridad frente a placebo para la variable MACE (muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio o ictus), sin demostrar superioridad para esta variable. DAPA demostró ser superior a placebo para la variable compuesta de hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular (efecto más atribuible a la disminución de hospitalizaciones que a fallecimientos).

De acuerdo con el perfil de eficacia y seguridad observado, DAPA/MET puede considerarse una opción de tratamiento en pacientes con un filtrado glomerular renal > 60 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:

- DAPA/MET se considera una alternativa a SU, cuando exista contraindicación o intolerancia al uso de SU, en pacientes diabéticos en los que dieta, ejercicio y MET en monoterapia no sean suficientes para conseguir un control glucémico.
- En combinación con SU, como una alternativa a otros antidiabéticos orales, cuando otros tratamientos disponibles incluyendo la insulización, no se consideren adecuados.

Con respecto al tratamiento con insulina, DAPA/MET podría considerarse una opción cuando SU no se considere adecuada.

EMPA y CANA, otros medicamentos del grupo iSGLT2, han demostrado superioridad frente a placebo para la variable MACE en los estudios EMPA-REG (únicamente en prevención secundaria) y CANVAS, respectivamente.

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 DAPA/MET. La elección entre las alternativas, debe basarse en criterios clínicos, así como de eficiencia. Según la dosis utilizada, el coste/día de DAPA/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 (un inhibidor DPP-4) con 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. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. International Diabetes Federation, 2017. ISBN: 978-2-930229-87-4. Disponible en: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html> (Consultado abril 2018).
3. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases 2010. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/. (Consultado marzo 2018).
4. Gomez-Peralta F, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: Actualización 2018. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.08.004>
5. Davies et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-centered Approach. Position Statement of the ADA and the EASD. *Diabetes Care* Publish Ahead of Print, published online October 4, 2018. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>
6. IDF Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care. International Diabetes Federation. 2017. Disponible en: <https://www.idf.org/e-library/guidelines.html>. (Consultado abril 2018).
7. Standards of Medical Care in Diabetes -2018. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2018;41: Supplement 1.
8. 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.
9. Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Edinburgh: SIGN; 2017. (SIGN publication nº 154). Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>. (Consultado abril 2018).
10. 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/version_es_previas.html.
11. Madsen KS, Kähler P, Kähler LKA, Madsbad S, Gnesin F, Metzendorf MI et al. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Apr 18;4.

12. Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas and the risks of cardiovascular events and death: a methodological meta-regression analysis of the observational studies. *Diabetes Care* 2017; 40:706-714.
13. Ficha Técnica de Xigduo®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113900009/FT_113900009.html. Acceso: agosto 2019.
14. Ficha Técnica de Forxiga®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112795007/FT_112795007.html. Acceso: agosto 2019.
15. Ficha Técnica de Dianben 850 mg. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>. Acceso: Febrero 2014.
16. EPAR de Xigduo®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002672/WC500161035.pdf. Acceso: Febrero 2014.
17. EPAR de Forxiga®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002322/human_med_001546.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Acceso: febrero 2014.
18. European Public Assessment Report de Xigduo® (dapagliflozina/metformina). Xigduo-H-C-2672-WS-1539. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xigduo-h-c-2672-ws-1539-epar-assessment-report_en.pdf
19. Causes of lactic acidosis. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/causes-of-lactic-acidosis?source=search_result&search=acidosis+lactica&selectedTitle=1%7E150. Acceso: Junio 2014.
20. Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/UsosHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_07-cetoacidosis-diabetica.pdf
21. Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/UsosHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_02-gliflozinas.htm.
22. PRAC assessment report. EMA/PRAC/637349/2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xigduo-h-a20-1442-c-2672-0024-epar-assessment-report-article-20_en.pdf. Acceso: febrero 2017.
23. Zinman B., Wanner C., Lachin JM., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015. 26;373(22):2117-28.
24. K W Mahaffey, N Bruce, V Perkovic, et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018. 23;137(4):323-334.
25. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380:347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389 Circular Gangrena Fournier AEMPS, enero 2019. Disponible en <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2019/2019-1-21-iSGLT2.pdf>. Acceso: agosto 2019.
26. SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information. Fecha de publicación: 20 Abril 2017. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_Canagliflozin_20/European_Commission_final_decision/WC500227101.pdf



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma de Castilla la Mancha

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

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