

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de empagliflozina/linagliptina (Glyxambi®) en diabetes mellitus tipo 2

IPT, 51/2018. V1

Fecha de publicación: 5 de noviembre de 2018[†]

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, a un aumento 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, el primer escalón terapéutico consiste en el inicio de tratamiento farmacológico 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. Habitualmente, cuando el uso de MET, junto con las modificaciones del estilo de vida, no son suficientes para lograr un control adecuado[‡], el siguiente escalón terapéutico consiste en añadir una sulfonilurea (SU). 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 pacientes con descompensación metabólica y clínica cardinal de diabetes, se inicia terapia con insulina subcutánea (6-8).

En cualquier caso, 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).

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 25 de septiembre de 2018

[‡] 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% (5,8,9).

EMPAGLIFLOZINA/LINAGLIPTINA (GLYXAMBI®) (10)

Empagliflozina/linagliptina (EMPA/LINA) está autorizado para el tratamiento de adultos ≥ 18 años con DM2, para mejorar el control glucémico en las siguientes situaciones:

- Cuando MET y/o SU y uno de los monocomponentes (EMPA o LINA) no consiguen un control glucémico adecuado.
- En pacientes ya tratados con la combinación de ambos fármacos en comprimidos por separado.

Glyxambi® está disponible en forma de comprimidos recubiertos con película que contienen 10 mg de EMPA y 5 mg LINA o 25 mg de EMPA y 5 mg de LINA.

La dosis recomendada es de un comprimido una vez al día.

Farmacología

Empagliflozina (EMPA) (10, 11)

El mecanismo de acción de EMPA es la inhibición selectiva y reversible del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2), lo cual reduce la recaptación 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 no se espera que sea eficaz.

Linagliptina (LINA) (10, 12)

Es un inhibidor selectivo, reversible y competitivo de la enzima dipeptidil peptidasa-4, perteneciendo a la familia de los IDPP-4, que provocan un aumento de niveles circulantes de hormonas incretinas activas, incluido el péptido similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), aumentan la biosíntesis y la secreción de la insulina por parte de las células beta pancreáticas en presencia de niveles de glucosa en sangre normales y elevados. Además, el GLP-1 también reduce la secreción de glucagón por parte de las células alfa pancreáticas, lo que da como resultado una reducción de la producción de glucosa hepática, con la consiguiente disminución de los niveles de glucosa plasmática.

Poblaciones especiales (10)

Pacientes de edad avanzada

Debido al mecanismo de acción, una disminución de la función renal dará lugar a una reducción de la eficacia de EMPA. Por ello, aunque no se precise un ajuste de dosis en función de la edad, debe tenerse en cuenta la función renal en pacientes de edad avanzada así como el riesgo de hipovolemia. Debido a que la experiencia en pacientes ≥ 75 años es muy limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con EMPA/LINA.

Pacientes con insuficiencia renal

No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina, CrCl < 60 ml/min o tasa de filtración glomerular estimada, TFGe < 60 ml/min/1,73 m²). Cuando la TFGe descienda de forma sistemática por debajo de 60 ml/min/1,73 m², la dosis se debe ajustar o mantener en 10 mg de EMPA y 5 mg de LINA al día. El tratamiento se debe interrumpir cuando la TFGe esté de forma sistemática por debajo de 45 ml/min/1,73 m². Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Sin embargo, la exposición a EMPA aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave donde la experiencia terapéutica es limitada. Por tanto, no se recomienda el uso de EMPA/LINA en esta población.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de EMPA/LINA en pacientes pediátricos < 18 años, por lo que no se dispone de datos.

Eficacia (10, 13)

La eficacia de EMPA/LINA se basa en tres ensayos clínicos de fase III: dos de adición secuencial (1275.9 y 1275.10) y uno de diseño factorial (1275.1).

En estos estudios se incluyeron 1.468 pacientes con DM2 insuficientemente controlados con dieta y ejercicio con un índice de masa corporal de 45 kg/m² o inferior. Si bien hubo ciertas diferencias entre los estudios al menos dos tercios de los pacientes incluidos eran de raza blanca. Alrededor del 50% de los pacientes incluidos en cada estudio eran varones, con una edad media de 55 años, siendo el 80% <65 años y sólo un 2% ≥75 años. Todos los pacientes incluidos en los tres estudios estaban en tratamiento con metformina (MET), sólo con la excepción de los pacientes naive del estudio 1275.1. Alrededor de un tercio de los pacientes en cada estudio presentaban una evolución media de la diabetes de >1-5 años o >5-10 años, un cuarto >10 años y menos de un 10% había sido diagnosticado hacía un año o menos. La HbA1c basal media fue de 8%, con tres cuartos de los pacientes incluidos con una HbA1c ≤8,5%.

La variable principal de eficacia en los estudios fue el cambio en hemoglobina glicosilada (HbA1c) con respecto al valor basal medida a las 24 semanas.

Diseño de los estudios pivotaes

Los estudios 1275.9 y 1275.10 fueron multicéntricos, aleatorizados, de adición secuencial. Ambos estudios incluían una fase inicial abierta de 16 semanas de duración en las que se les mantenía el tratamiento con MET y se les añadía LINA 5 mg (LINA 5) en el 1275.9; EMPA 10 mg (EMPA 10) o 25 mg (EMPA 25) en el 1275.10. Posteriormente aquellos pacientes que tras estas 16 semanas cumplían los criterios de inclusión y estaban inadecuadamente controlados pasaban a una fase de 24 semanas de duración, doble ciego, controlados con placebo. En esta fase se añadía EMPA 10, EMPA 25 o placebo en el primer estudio, y LINA 5 o placebo en el segundo.

El estudio 1275.1 tenía diseño factorial de adición no secuencial en el que se diferenciaron dos poblaciones, una de ellas en tratamiento previo con MET y otra naive. En ambas poblaciones se aleatorizaron los pacientes en cinco grupos: EMPA 25/LINA 5, EMPA 10/LINA 5, EMPA 25, EMPA 10 o LINA 5. La superioridad de cada una de las combinaciones a dosis fijas se testó frente a los monocomponentes durante 24 semanas (evaluación de la variable primaria de eficacia), si bien el estudio continuó hasta 52 semanas evaluándose eficacia y seguridad.

Estudios de adición secuencial

El estudio 1275.9 fue diseñado para demostrar la superioridad de EMPA 10 y EMPA 25 vs. placebo añadidos de forma secuencial a LINA 5 + MET. Los resultados a 24 semanas se muestran en la tabla 1.

El estudio 1275.10 fue diseñado para demostrar la superioridad de LINA 5 vs. placebo, en pacientes en tratamiento con EMPA 10 o EMPA 25 y MET. Los resultados a 24 semanas se muestran en las tablas 2a y 2b.

Estudio de diseño factorial (adición no secuencial)

El estudio 1275.1 fue diseñado para demostrar la superioridad de la adición de la combinación EMPA/LINA en pacientes naive o tratados con MET vs. los monocomponentes. Los resultados comparados entre los distintos brazos de tratamiento se muestran en la tabla 3.

Efectos sobre el peso

En el estudio 1275.9 se observó una reducción estadísticamente significativa vs. placebo de 2,2 kg y 2,8 kg de media para la dosis de EMPA 25 y EMPA 10 respectivamente.

En el estudio 1275.10 la adición de LINA no supuso cambios en el peso.

En el estudio 1275.1 se observaron reducciones de 3 kg y de 2,6 kg para EMPA 25/LINA 5 y EMPA 10/LINA 5 respectivamente.

Estudios en poblaciones especiales

No se han llevado a cabo estudios específicos en estas poblaciones con la combinación a dosis fija EMPA/LINA.

Tabla 1. Resultados estudio 1275.9

Estudio 1275.9			
	MET + LINA 5 + EMPA 25 (N=110)	MET + LINA 5 + EMPA 10 (N=109)	MET + LINA 5 + PLACEBO (N=108)
HbA1c (%)			
Valor Basal medio (Desviación Estándar)	7,97 (±0,08)		7,96 (±0,08)
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,56	-0,65	0,14
Diferencia MET + LINA 5 + EMPA 25 vs. MET + LINA 5 + PLACEBO (media ajustada) (IC95%)			
	-0,70 (-0,93; -0,46) p<0,0001		
Diferencia MET + LINA 5 + EMPA 10 vs. MET + LINA 5 + PLACEBO (media ajustada) (IC95%)			
	-0,79 (-1,02; -0,55) p<0,0001		
pacientes HbA1c<7%			
N	100	107	100
%	32,7	37,0	17,0

Tabla 2a. Resultados estudio 1275.10

Estudio 1275.10 (MET + EMPA 25)		
	MET + EMPA 25 + LINA 5 (N=110)	MET + EMPA 25 + PLACEBO (N=110)
HbA1c (%)		
Valor Basal medio (DE)	7,82 (±0,07)	7,88 (±0,09)
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,58	-0,10
Diferencia frente a PLACEBO (media ajustada) (IC95%)		
	-0,47 (-0,66; -0,28) p<0,0001	
pacientes HbA1c<7%		
N	100	107
%	36,0	15,0

Tabla 2b. Resultados estudio 1275.10

Estudio 1275.10 (MET + EMPA 10)		
	MET + EMPA 10 + LINA 5 (N=122)	MET + EMPA 10 + PLACEBO (N=125)
HbA1c (%)		
Valor Basal medio (DE)	8,04 (±0,09)	8,03 (±0,08)
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,53	-0,21
Diferencia frente a PLACEBO (media ajustada) (IC95%)		
	-0,32 (-0,52; -0,13) p<0,0013	
pacientes HbA1c<7%		
N	116	119
%	25,9	10,9

Tabla 3. Resultados estudio 1275.1

Estudio 1275.1 (naive)					
	EMPA 25/ LINA 5 (N=134)	EMPA 10/ LINA 5 (N=135)	EMPA 25 (N=133)	EMPA 10 (N=132)	LINA 5 (N=133)
HbA1c (%)					
Valor Basal medio (DE)	7,99 (±0,08)	8,04 (±0,08)	7,99 (±0,08)	8,05 (±0,09)	8,05 (±0,08)
Var. respecto al valor basal (media ajust.) ¹	-1,08	-1,24	-0,95	-0,83	-0,67
Diferencia EMPA 25/LINA 5 vs. EMPA 25 (media ajustada) (IC95%)					
	-0,14 (-0,33; 0,06) p=0,1785				
Diferencia EMPA 10/LINA 5 vs. EMPA 10 (media ajustada) (IC95%)					
	-0,41 (-0,61; -0,21) NA*				
Diferencia EMPA 25/LINA 5 vs. LINA 5 (media ajustada) (IC95%)					
	-0,41 (-0,61; -0,22) p<0,0001				
Diferencia EMPA 10/LINA 5 vs. LINA 5 (media ajustada) (IC95%)					
	-0,57 (-0,76; -0,37) NA*				
Estudio 1275.1 (en tratamiento con MET)					
	EMPA 25/ LINA 5 (N=134)	EMPA 10/ LINA 5 (N=135)	EMPA 25 (N=140)	EMPA 10 (N=137)	LINA 5 (N=128)
HbA1c (%)					
Valor Basal medio (DE)	7,90 (±0,07)	7,95 (±0,09)	8,02 (±0,07)	8,00 (±0,08)	8,02 (±0,08)
Var. respecto al valor basal (media ajust.) ¹	-1,19	-1,08	-0,62	-0,66	-0,70
Diferencia EMPA 25/LINA 5 vs. EMPA 25 (media ajustada) (IC95%)					
	-0,58 (-0,75; -0,41) p<0,0001				
Diferencia EMPA 10/LINA 5 vs. EMPA 10 (media ajustada) (IC95%)					
	-0,42 (-0,59; -0,25) p<0,0001				
Diferencia EMPA 25/LINA 5 vs. LINA 5 (media ajustada) (IC95%)					
	-0,50 (-0,67; -0,32) p<0,0001				
Diferencia EMPA 10/LINA 5 vs. LINA 5 (media ajustada) (IC95%)					
	-0,39 (-0,56; -0,21) p<0,0001				

*Debido a que EMPA 25/LINA 5 fue superior a LINA 5 pero no a EMPA 25, el test jerarquizado para las comparaciones se paró en este punto por esto los valores de p no se pueden determinar.

¹Variación respecto al valor basal (media ajustada).

Seguridad (10, 13)

Un total de 2.173 pacientes fueron tratados en los estudios en fase III. De éstos 1.496 pacientes (68,8%) recibieron MET previamente y 677 fueron naive a MET. La duración de los estudios fue de hasta 24 semanas para 810 pacientes (estudios de adición 1275.9 y 1275.10) y de 52 semanas para 1.363 pacientes (estudio 1275.1).

En los resultados combinados de los 3 estudios de fase III, los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia para EMPA/LINA fueron: las infecciones del tracto urinario (8,8%), nasofaringitis (5,3%) y las infecciones del tracto respiratorio superior (4,4%).

El 11% de los pacientes que recibieron EMPA/LINA interrumpieron el tratamiento con el fármaco de estudio en los 3 ensayos clínicos pivotaes. No hubo diferencias en las causas de interrupción entre los distintos grupos de tratamiento, siendo las causas más comunes los efectos adversos y las pérdidas de seguimiento.

Eventos adversos de especial interés

Hipoglucemia

El tratamiento combinado con EMPA y LINA en pacientes que previamente recibieron MET, no aumentó el riesgo de hipoglucemia grave (definida como aquella que requirió asistencia por otra persona), en comparación con EMPA o LINA, independientemente del orden de adición de estos componentes. En los estudios en fase III, la proporción de pacientes con hipoglucemia confirmada fue baja (0-2,7%), para cada grupo de tratamiento. Se comunicaron 2 episodios de hipoglucemia grave, 1 en el grupo EMPA 25 (estudio 1275.9) y 1 en el grupo LINA 5 (estudio 1275.10).

El desarrollo clínico de EMPA/LINA no incluyó pacientes tratados con SU o insulinas. En base a estudios previos con estos principios activos, es esperable un aumento en la incidencia de hipoglucemias cuando se utilicen conjuntamente.

Insuficiencia renal/fallo renal

Debido a que el mecanismo de acción de los iSGLT-2 depende de la función renal, el descenso en la misma fue considerado un evento preespecificado en los estudios en fase III.

En todos los estudios la frecuencia de pacientes que experimentaron como efecto adverso descenso en la función renal fue del 0-0,9%. El fallo renal agudo fue comunicado en 1 paciente en cada grupo de tratamiento (0,4%-0,9%). En el estudio 1275.1MET, 2 pacientes presentaron aumento de creatinina sérica duplicando el dato basal o el límite superior de normalidad (1 paciente en el grupo de dosis baja y 1 en el grupo de dosis alta de la combinación a dosis fija).

En una variable secundaria del estudio EMPA-REG OUTCOME se evaluó el tiempo hasta el primer evento de nefropatía con el siguiente resultado, HR 0,61 (IC95% 0,53-0,70) para EMPA (12,7%) vs. placebo (18,8%).

Se observaron fluctuaciones pequeñas y comparables en la tasa de filtrado glomerular y en el aclaramiento de creatinina medios en todos los grupos de tratamiento en cada uno de los estudios. No hubo diferencias en la proporción de pacientes que empeoraron o mejoraron según las categorías establecidas para los valores de filtrado glomerular. Tampoco hubo diferencias en la proporción de pacientes que empeoraron o mejoraron según las categorías establecidas para el ratio albúmina-creatinina urinarias.

Daño hepático

La proporción de pacientes que experimentó efectos adversos hepáticos fue baja (<3%) y comparable entre los grupos de tratamiento para cada uno de los estudios. La elevación de las enzimas hepáticas entre 3 y 5 veces el límite superior normal fue baja en cada estudio (≤2 pacientes por grupo de tratamiento).

Los eventos hepáticos ocurridos 30 días tras la última dosis en los estudios doble ciego fueron raros (≤ 1 paciente por estudio).

Si bien el número de pacientes que comunicaron daño hepático fue bajo, se ha establecido como un riesgo potencial importante para la combinación a dosis fijas, al igual que se estableció para EMPA.

Pancreatitis

En los estudios en fase III, 3 pacientes presentaron pancreatitis: 1 (0,8%) con pancreatitis aguda grave en el grupo LINA 5 (añadida a EMPA 10 + MET), en el estudio 1275.10; 1 paciente (0,8%) con pancreatitis crónica grave en el grupo LINA 5 en el estudio 1275.1 (MET); (0,7%) con pancreatitis aguda no grave el grupo EMPA 25/LINA 5 en el estudio 1275.1 (naive).

Infecciones del tracto urinario

No hubo evidencia del aumento del riesgo de infección del tracto urinario para la combinación de EMPA y LINA en comparación con EMPA o LINA, con o sin MET previa. Menos del 16,5% de los pacientes incluidos en los estudios presentaron infección del tracto urinario. Muchos de ellos sólo presentaron un episodio y recibieron tratamiento. La frecuencia fue superior en mujeres. No hubo un efecto claro en relación con la edad o valor basal de HbA1c. Si bien las infecciones urinarias son un efecto adverso asociado a EMPA no se observó un mayor riesgo en el tratamiento combinado EMPA/LINA. La interrupción del tratamiento por este efecto adverso fue rara (≤ 3 pacientes por estudio).

En el estudio 1275.9, el 3,6%, 7,1% y 7,3% de los pacientes en el grupo EMPA 25, EMPA 10 y placebo, respectivamente, presentaron infección del tracto urinario. En el estudio 1275.10 (MET+EMPA25), una mayor proporción de pacientes presentó infecciones del tracto urinario en el grupo LINA 5 (13,4%) que en el grupo placebo (8,0%). Sin embargo, en este mismo estudio, en el grupo (MET+EMPA10) la proporción fue similar entre los que recibieron LINA 5 (9,5%) o placebo (7,8%). En los estudios de adición se comunicó sólo un evento grave, que llevó a hospitalización (estudio 1275.10 (MET+EMPA10)).

En el estudio 1275.1 (MET) y 1275.1 (naive) la proporción de pacientes con infección del tracto urinario fue del 9,6% al 15,2% y del 10,4% al 16,3%, respectivamente.

Infecciones genitales

El tratamiento combinado con EMPA/LINA no aumentó el riesgo de infección genital cuando se comparó con EMPA, en presencia o ausencia de MET.

Menos del 9,0% de los pacientes en cada uno de los estudios experimentó infecciones genitales. Las diferencias entre los grupos de tratamiento en los estudios en fase III no se consideraron clínicamente relevantes y muchos de los eventos fueron leves o moderados. La mayoría de los pacientes experimentaron sólo un episodio de infección genital.

La infección genital fue más frecuente en mujeres, a excepción del grupo EMPA 25/LINA 5 que fue comparable entre ambos sexos. No hubo relación con la edad, valor basal de HbA1c o antecedentes de infección genital. Tanto los episodios graves como las interrupciones de tratamiento por infección genital fueron muy bajas (2 pacientes en el estudio 1275.1 (MET)).

En el estudio 1275.9 una mayor proporción de pacientes presentó infección genital en el grupo EMPA 25 en relación al grupo EMPA 10 o placebo (4,5%, 1,8% y 1,8%, respectivamente). En el estudio 1275.10 (MET+EMPA25), la frecuencia de pacientes con infección genital fue inferior en el grupo LINA que en placebo (2,7% vs 8,0%). Sin embargo, en este mismo estudio, en el grupo (MET+EMPA10) la proporción fue similar entre los que recibieron LINA 5 (2,4%) o placebo (3,1%). No se comunicaron interrupciones de tratamiento en los estudios 1275.9 y 1275.10 y un paciente requirió hospitalización en el segundo de ellos.

En el estudio 1275.1 (MET) y 1275.1 (naive) la proporción de pacientes con infección genital fue del 2,2% al 8,5% y del 2,9% al 5,9%, respectivamente.

Tumores

Durante los periodos de doble ciego y en el periodo postratamiento en los estudios de fase III, 15 y 2 pacientes, respectivamente presentaron tumores, sin existir una clara tendencia en cuanto al tipo y la localización de los mismos. No se comunicó ningún caso de neoplasia de tiroides.

De ellos 13 se comunicaron en el estudio 1275.1, representando del 0,4% al 1,8% por grupo de tratamiento, de los cuales 7 pacientes (1,3%) recibieron la combinación a dosis fijas. En el estudio 1275.9 1 paciente en el grupo EMPA 10 desarrollo cáncer de mama y 1 en el grupo placebo cáncer de vejiga. En el periodo postratamiento del estudio 1275.10, 1 paciente desarrolló carcinoma pancreático.

Fracturas

El tratamiento combinado con EMPA y LINA, con o sin MET previa, no se asoció con un aumento del riesgo de fractura ósea en comparación con el tratamiento con EMPA, asociada o no a MET.

La frecuencia de pacientes con fractura ósea fue baja y similar en los distintos estudios en fase III (≤ 4 pacientes, $< 3\%$, por grupo de tratamiento en cada estudio).

Depleción de volumen

El tratamiento combinado con EMPA y LINA, con o sin MET previa, no se asoció con un aumento del riesgo de depleción de volumen en comparación con el tratamiento con EMPA, asociada o no a MET.

La frecuencia de pacientes con depleción de volumen fue baja y similar en los distintos estudios ($< 3\%$). El efecto adverso más frecuentemente comunicado fue la hipotensión. En los estudios con EMPA, la frecuencia global de hipovolemia (incluyendo disminución de presión arterial y presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue similar en los pacientes tratados con EMPA 10, EMPA 25 y placebo (0,5%, 0,3% y 0,3%, respectivamente). En ensayos clínicos con EMPA/LINA, no hubo diferencias notables en la frecuencia de hipovolemia en pacientes tratados con EMPA/LINA (EMPA 25/LINA 5: 0,4%; EMPA 10/LINA 5 0,8%) en comparación con los pacientes tratados con EMPA y LINA. La frecuencia de acontecimientos de hipovolemia fue mayor en los pacientes de 75 años de edad o mayores tratados con EMPA 10 (2,3%) o EMPA 25 (4,4%) en comparación con placebo (2,1%).

Cetoacidosis

Se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética en pacientes que se encontraban en tratamiento con 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 (14, 15).

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 EMPA también pueda asociarse a un incremento de este riesgo. Se deberá realizar una adecuada monitorización de los pacientes en tratamiento con cualquier SGLT-2 que presenten, entre otros, factores de riesgo para

amputación, e insistirles en la importancia de un adecuado cuidado preventivo del pie diabético (16,17).

Seguridad cardiovascular

La seguridad cardiovascular de EMPA ha sido evaluada en el ensayo clínico a largo plazo EMPA-REG OUTCOME que incluyó 7.020 pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida (2.345 y 2.342 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, 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. El 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 (18).

La seguridad cardiovascular de LINA se evaluó a partir de un metanálisis de 19 estudios clínicos (de 18 semanas a 24 meses de duración). Incluyó 9.459 pacientes con DM2 y comparó LINA vs placebo. La variable primaria compuesta utilizada fue muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal y hospitalización por angina inestable. Hubo un total de 60 episodios en el grupo LINA frente a 62 en el grupo placebo, siendo la razón de riesgos (HR) para la variable principal de 0,78 (IC 95% 0,55; 1,12). El riesgo cardiovascular con LINA no se redujo de manera significativa frente al comparador (12). Actualmente están en marcha dos ensayos clínicos (estudios CARMELINA-1218.22 y CAROLINA-1218.74) para evaluar la seguridad cardiovascular a largo plazo en pacientes con DM2 en tratamiento con linagliptina.

Eventos adversos graves

El tratamiento combinado con EMPA añadido a LINA+MET, con LINA añadido a EMPA+MET o para la combinación a dosis fijas con o sin MET previa, no se asoció con un aumento del riesgo de eventos adversos graves en comparación con el tratamiento con cualquiera de los monocomponentes, con o sin MET.

La proporción de pacientes con eventos adversos graves fue baja (< 9,5%), y en promedio inferior en los grupos de tratamiento de adición que en los correspondientes de placebo, para los pacientes que estaban ya en tratamiento con LINA o EMPA +MET. Sólo se comunicó 1 paciente (0,9%) con evento adverso grave por grupo de tratamiento. En el estudio 1275.1 la proporción de pacientes con eventos adversos graves fue similar entre los grupos de tratamiento e < 8,0%.

No hubo muertes en los estudios 1275.9 y 1275.10. En el estudio 1275.1, 6 pacientes fallecieron (1 por ictus hemorrágico y otro por enfermedad hipertensiva cardíaca que recibieron terapia combinada con EMPA 10/LINA 5+MET).

Seguridad en poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

En los ensayos clínicos se trataron 19 pacientes de 75 años de edad o mayores con la combinación a dosis fija. Ninguno tenía edad > 85 años. El perfil de seguridad no difirió en los pacientes de edad

avanzada. Según la experiencia con EMPA, los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de hipovolemia.

DISCUSIÓN

EMPA/LINA (Glyxambi®) está autorizado para el tratamiento de adultos ≥ 18 años con DM2, cuando MET y/o SU y uno de los monocomponentes (EMPA o LINA) no consiguen un control glucémico adecuado o en pacientes ya tratados con los monocomponentes por separado (10).

Para posicionar a EMPA/LINA en el tratamiento de la DM2 frente a las alternativas disponibles, 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 (4-7).

Los ensayos clínicos realizados hasta el momento frente a comparadores activos evalúan la eficacia de EMPA/LINA mediante la disminución de la HbA1c en relación al valor basal (variable subrogada).

En el desarrollo clínico de EMPA/LINA se ha estudiado la aportación de EMPA a pacientes en tratamiento con MET + LINA sin control glucémico adecuado así como la aportación de LINA a pacientes en tratamiento con MET + EMPA. En el estudio 1275.9 el efecto en la reducción de HbA1c de EMPA en pacientes tratados con MET + LINA fue de -0,70% y -0,79% para las dosis de 25 mg y de 10 mg, respectivamente. Sin embargo, en el estudio 1275.10 en pacientes tratados con MET + EMPA a los que se les añadió LINA (5 mg), los descensos de la HbA1c fueron de -0,47% y -0,32% para las dosis de 25 mg y de 10 mg, respectivamente. Estos resultados sugieren que la aportación de LINA en pacientes ya en tratamiento con MET + EMPA fue menor, en el límite de la relevancia clínica.

En el estudio 1275.1 se evaluó la eficacia de EMPA/LINA vs. el tratamiento con los monocomponentes tanto en pacientes naive como en tratados previamente con MET.

En los pacientes en tratamiento previo con MET, las diferencias fueron de -0,39% y -0,50% cuando se comparó EMPA 10/LINA 5 y EMPA 25/LINA 5 vs. LINA, respectivamente. Por otro lado en la comparación del efecto de la combinación a dosis fijas vs. monoterapia con EMPA las diferencias EMPA 25/LINA 5 vs. EMPA 25 y EMPA 10/LINA 5 vs. EMPA 10 fueron de -0,58% y 0,42%, respectivamente. En ambos casos el efecto se puede considerar modesto.

Cabe mencionar la falta de consonancia de los resultados de reducción de HbA1c en relación a las dosis de EMPA en alguno de los estudios. Así por ejemplo, tanto en el estudio 1275.9 como 1275.1 (MET monoterapia), las reducciones de los brazos con EMPA 10 fueron mayores que las de EMPA 25.

Se dispone de un ensayo clínico que evalúa la seguridad cardiovascular de EMPA (EMPA-REG outcome), así como los resultados a largo plazo para LINA aportados por la compañía según se estableció en su plan de gestión de riesgos, cuando se autorizó como monocomponente.

En el estudio EMPA-REG se demostró la no inferioridad frente a placebo. El resultado global combinado en todas las regiones geográficas alcanzó la significación estadística para superioridad frente a placebo. Si bien el análisis de subgrupos no demostró heterogeneidad, los resultados fueron superiores en Latinoamérica, sin mostrar diferencias en Europa ni en Norteamérica. También existe incertidumbre sobre la repercusión de los resultados en la variable principal por el 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. La proporción de pacientes en los que EMPA se combinó con un IDPP-4 fue baja (11,3%), y, aunque en el análisis de subgrupos la p de interacción no fue significativa, la eficacia en la prevención de la mortalidad cardiovascular no se ha establecido en los pacientes que recibieron esta combinación. La proporción de pacientes con evento fue mayor en los pacientes que recibieron EMPA asociado a un IDPP-4 en comparación con aquellos que recibieron placebo en combinación con un IDPP-4. Este resultado introduce una incertidumbre adicional sobre la adecuación de la asociación de EMPA/LINA, dado que en los pacientes que cumplan criterios de uso de EMPA, es posible que la combinación con LINA no sea la alternativa de elección.

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. 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 (con enfermedad cardiovascular establecida) constituye un subgrupo de riesgo de los pacientes con DM2 y los resultados no se deberían extrapolar a la población global. En el análisis de variables secundarias se observan diferencias a favor de EMPA en insuficiencia cardíaca, 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, por lo que los resultados no se deberían extrapolar a la población global con DM2; a raíz de los análisis de subgrupos, pueden existir dudas sobre si el beneficio es consistente en Europa, así como en pacientes en tratamiento concomitante con un IDPP4 y la relevancia clínica del efecto resulta cuestionable.

En relación a la seguridad cardiovascular de LINA, no hubo diferencias en el riesgo cardiovascular para LINA en relación al placebo, si bien hay que tener en cuenta que están en marcha dos estudios a largo plazo para evaluar la seguridad cardiovascular de LINA (estudios CARMELINA y CAROLINA).

Desde el punto de vista de la seguridad la frecuencia de efectos adversos fueron similares entre los grupos de tratamiento y consistentes con el perfil de seguridad conocido para los monocomponentes.

En los estudios en fase III, la proporción de pacientes con hipoglucemia confirmada fue baja (0-2,7%), para cada grupo de tratamiento.

Al igual que en otros iSGLT2, la depleción del volumen secundario a la diuresis osmótica asociada al mecanismo de acción de EMPA, puede inducir deshidratación con la consecuente aparición de sintomatología asociada (hipotensión y síncope) y alteraciones electrolíticas, sobre todo en pacientes con enfermedades intercurrentes o edad avanzada que puedan conducir a una depleción de volumen.

La pancreatitis se considera un efecto adverso identificado para IDPP-4. Se comunicaron 3 casos de pancreatitis, todos ellos en tratamiento con LINA (sólo o asociado a EMPA).

Otro de los efectos asociado al mecanismo de acción de EMPA es la tendencia a presentar infecciones genitales y urinarias debido a

la glucosuria. A pesar de una mayor frecuencia de infecciones genitales con EMPA, las graves o que provocaron interrupciones del tratamiento por esta causa fueron raras.

Se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética asociada al tratamiento con inhibidores iSGLT-2, sin llegar a establecerse el mecanismo subyacente y aunque los niveles de glucemia no sugieran este diagnóstico (19).

En la actualidad, el aumento de la incidencia de amputación no traumática está en revisión con el fin de evaluar si es un efecto adverso de clase (16,17).

En el tratamiento de la DM2, la práctica clínica habitualmente lleva a añadir fármacos de forma escalonada con la finalidad de no exponer a los pacientes a dos nuevos medicamentos simultáneamente, cuando es posible el control glucémico con sólo uno de ellos. No se ha evaluado el beneficio de un tratamiento secuencial frente a uno no secuencial, por lo que parece razonable seguir las indicaciones generales de un uso escalonado de los antidiabéticos en aquellos pacientes sin control glucémico adecuado. La elección del fármaco a añadir se realizará de manera individualizada, escalonada y teniendo en cuenta las características del paciente y el momento evolutivo de la enfermedad (4-7).

No disponemos de datos que permitan una comparación con otras combinaciones que incluyan un IDPP4 distinto de LINA, o un iSGLT2 distinto de EMPA por lo tanto no se podría asumir una eficacia similar que permitiese la intercambiabilidad entre estos.

En comparación con otras asociaciones de un iSGLT2 y un IDPP4 existe autorizada, pero no comercializada en el momento actual, una combinación de DAPAGLIFLOZINA/SAXAGLIPTINA (DAPA/SAXA). Hay que destacar que no se han llevado a cabo comparaciones entre ellos y que las diferencias en las características basales de los pacientes incluidos en los estudios no permiten concluir si existen ventajas de una combinación frente a otra. Si bien, en base a los resultados obtenidos tanto en una combinación como en otra, la aportación del IDPP4 en pacientes ya en tratamiento con MET + iSGLT2 es menor, llegando incluso al límite de la relevancia clínica. Sin embargo, la aportación de un iSGLT2 en el control de la HbA1c en pacientes en tratamiento con MET + IDPP4 puede considerarse relevante.

La utilización de la combinación a dosis fijas EMPA/LINA podría considerarse en pacientes en tratamiento con MET+SU+EMPA, para los que SU ha dejado de ser una alternativa por motivos de seguridad, no son candidatos a insulinización y además no tienen un control glucémico adecuado. En estos casos cabe esperar que la reducción de la HbA1c al añadir LINA a EMPA sea discreta. Por lo tanto sería importante reconsiderar el tratamiento en caso de no alcanzar el objetivo glucémico buscado.

EMPA/LINA podría considerarse en pacientes en tratamiento con MET+SU+LINA, para los que SU ha dejado de ser una alternativa por motivos de seguridad. También en aquellos en tratamiento con MET o SU y LINA sin un control glucémico adecuado y para simplificar tratamiento.

CONCLUSIÓN

EMPA/LINA puede considerarse una opción de tratamiento en pacientes con un FG ≥ 60 ml/min, con especial precaución en pacientes de edad avanzada, en tratamiento con:

- EMPA y LINA como monocomponentes en los que se pretende simplificar el tratamiento.
- MET o SU + LINA y no se consiga un control glucémico adecuado, la adición de EMPA/LINA puede considerarse una alternativa más de tratamiento.

- MET + SU + LINA en pacientes para los que SU ha dejado de ser una alternativa por motivos de seguridad. En estos casos la adición de EMPA/LINA a MET y la suspensión de SU puede considerarse una alternativa más de tratamiento. Además en aquellos pacientes que presenten un mal control glucémico esta opción debería sopesarse frente a la insulinización.

La seguridad cardiovascular de LINA fue evaluada a partir de un metanálisis de 19 estudios clínicos (de 18 semanas a 24 meses de duración). El riesgo cardiovascular con LINA no se redujo de manera significativa frente al comparador (12). Actualmente están en marcha dos ensayos clínicos (estudios CARMELINA-1218.22 y CAROLINA-1218.74) para evaluar la seguridad cardiovascular a largo plazo en pacientes con DM2 en tratamiento con linagliptina.

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 general con DM2; el beneficio no se confirma en las diferentes regiones geográficas, así como en pacientes en tratamiento concomitante con un IDPP4 y la relevancia clínica del efecto resulta cuestionable.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Glyxambi® ha sido financiado, mediante visado, para pacientes que estén en tratamiento con linagliptina y empagliflozina por separado después de haber comprobado que responden adecuadamente a los dos antidiabéticos sin asociar, es decir, en aquellos en los que el tratamiento está estabilizado y es efectivo.

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. Acceso: 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 et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-centered Approach. Position Statement of the ADA and the EASD. *Diabetes Care.* 2012; 35:1364-1379.
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 febrero 2018).
7. Standards of Medical Care in Diabetes. 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. 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/ve_risiones_previas.html Acceso: Julio 2015
10. Ficha Técnica de Glyxambi®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPA_R_-_Product_Information/human/003833/WC500216972.pdf. Última consulta Junio 2017.
11. Ficha Técnica de Jardiance®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPA_R_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf. Última consulta Junio 2017
12. Ficha Técnica de Trajenta®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPA_R_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf. Última consulta Junio 2017.
13. EPAR de Glyxambi. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003833/WC500216974.pdf. Última consulta Junio 2017.
14. 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.
15. 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
16. Canagliflozina: posible incremento del riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. Fecha de publicación: 10 Febrero de 2017. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_01-canagliflozina.htm.
17. 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/Referals_document/SGLT2_inhibitors_Canagliflozin_20/European_Commission_final_decision/WC500227101.pdf.
18. Zinman B., Wanner C., Lachin JM., et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-2128.
19. Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos. Fecha de publicación: 12 de Febrero de 2016. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_02-glifozinas.htm.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid

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

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