MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT-DAPAGLIFLOZINA_MET/V2/10032016

Informe de Posicionamiento Terapéutico de dapagliflozina/metformina (Xigduo®)

Fecha de publicación: 10 de marzo de 2016†

RESUMEN

Dapagliflozina/metformina es una combinación a dosis fijas de un inhibidor reversible del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) y metformina. Actúa reduciendo la reabsorción renal de glucosa y produciendo diuresis osmótica.

La eficacia de dapagliflozina/metformina ha sido evaluada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 a lo largo del programa de desarrollo clínico mostrando reducciones de HbA1c de aproximadamente -0,60% tras 16 semanas de tratamiento. Como la mayoría de los antidiabéticos, dapagliflozina/metformina no dispone de ensayos clínicos a largo plazo que reduzcan la morbi-mortalidad.

El perfil de seguridad de dapagliflozina/metformina es similar al resto SGLT2, pudiendo incrementar el riesgo de infecciones genitales, síncope, hipotensión y daño renal.

Según el perfil de eficacia y seguridad, dapagliflozina/metformina puede considerarse una alternativa más de tratamiento, tanto en biterapia como en triple terapia, en pacientes con un filtrado glomerular >60 ml/min que no presenten enfermedades agudas o crónicas que puedan causar hipoxia tisular, cuando exista

INTRODUCCIÓN

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

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

DAPAGLIFLOZINA/METFORMINA (XIGDUO®) (9)

Dapagliflozina/MET está autorizado para el tratamiento de adultos ≥18 años con DMT2, 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 DAP + MET en comprimidos separados.

Han sido autorizadas dos presentaciones en forma de comprimidos recubiertos con película 5 mg de DAP/ 850 mg MET y 5 mg de DAP/ 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 DAP de 10 mg, más la dosis diaria total de MET igual o lo más similar posible a la que ya estuvieran tomando. Cuando DAP/MET se usa en combinación con insulina puede considerarse una dosis menor de insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

Farmacología

Dapagliflozina (10)

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.

Dapagliflozina se absorbe de forma rápida alcanzando la concentración plasmática máxima (Cmáx) dos horas después de la administración en ayunas. La administración con una comida rica en grasas redujo la Cmáx de la DAP hasta un 50% y, prolongó el Tmáx

† En esta nueva versión se ha introducido el resumen y se han modificado las secciones de eficacia, seguridad y discusión con el fin de armonizar los IPT de todos los antidiabéticos. Además se ha actualizado los objetivos de tratamiento (incluidos en el pie de la primera página) con una nueva referencia bibliográfica incluida. Además se incluye el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de SLGT-2 en el apartado de seguridad, (disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_07-cetoacidosis-diabetica.htm)

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

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 dapagliflozinapuede administrarse con o sin alimentos. Dapagliflozina se metaboliza extensamente en hígado y riñón en metabolitos inactivos principalmente por glucuronoconjugación mediada por la UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9) y los metabolitos relacionados se eliminan fundamentalmente mediante excreción urinaria (75%) y menos del 2% como dapagliflozina intacta.

MET (11)

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 (Cmáx) se alcanza en aproximadamente 2,5 horas (Tmáx). 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 Cmáx, 25% del AUC y prolongación de Tmáx 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 dapagliflozina/MET (10)

El efecto de la comida sobre la exposición de dapagliflozina/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,dapagliflozina/MET debe administrarse con las comidas.

Para demostrar la bioequivalencia (BE) de la formulación a dosis fijas de la combinación dapagliflozina/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 dapagliflozina/MET (2,5 mg/850 mg o 5 mg/1.000 mg) frente a los dos componentes por separado. En todos los casos la Cmáx 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.

Dapagliflozina 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

No se han realizado estudios de eficacia y seguridad con la combinación a dosis fijas dapagliflozina/MET. Los datos proceden de los estudios realizados con los dos medicamentos administrados de forma simultánea en comprimidos separados (dapagliflozina + 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 pivotales (12)

La eficacia se evaluó en seis estudios fase 3 randomizados, 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).

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio D1691C00003

DAP + MET 16 semanas			
	DAP 5 mg BID + MET (n=99)	**DAP 10 mg QD + MET (n=99)**	**PLACEBO + MET (n=101)**
Variable primaria de eficacia			
HbA1c (%) 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 HbA1c <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	

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 HbA1c a lo largo de los diferentes estudios; el límite inferior de HbA1c para la inclusión osciló entre ≥6,5% y ≤8,5%; el límite superior entre ≤10% y ≤10,5%.

La variable primaria de eficacia fue en todos los estudios el valor de HbA1c, excepto en el D1690C00012 en el que fue el cambio en el peso corporal inicial a las 24 semanas de tratamiento.

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 HbA1c 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 (dapagliflozina/MET) (12)

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 dapagliflozina (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 dapagliflozina 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 dapagliflozina 2,5 mg, 5 mg y 10 mg, respectivamente en el estudio MB102014 y de -17,1 mg/dl para dapagliflozina 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 dapagliflozina 5 mg y 10 mg, respectivamente). En ambos estudios el tratamiento con MET + dapagliflozina 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 (12).

Estudio con comparador activo (10)

En el estudio D1690C00004 la combinación dapagliflozina (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 dapagliflozina 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 (12)

En el estudio D1690C00010 se evaluó la eficacia de dapagliflozina 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 evalúo la eficacia de dapagliflozina 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 dapagliflozina 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. Dapagliflozina se asoció con una reducción estadísticamente significativa en la dosis diaria media de insulina en comparación con placebo.

Estudios en poblaciones especiales (9,12)

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 dapagliflozina/MET deberá ser usada con precaución en este grupo de pacientes. Debido a la experiencia limitada con dapagliflozina en pacientes ≥ 75 años, Xigduo® no está recomendada en este grupo de pacientes.

Insuficiencia renal

La eficacia de dapagliflozina 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, dapagliflozina/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 dapagliflozina, la diuresis está aumentada y esto puede conllevar reacciones adversas asociadas a una depleción de volumen. No se recomienda el uso de dapagliflozina/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. enfermedades cardiovasculares, 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 dapagliflozina/MET en niños y adolescentes (0-18 años) no ha sido establecida.

Seguridad

En el estudio D1691C00003 los efectos adversos más comunes tras la administración de 5 mg dapagliflozina 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 dapagliflozina 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 (12).

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 tratamiento7.

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 dapagliflozina/MET sin que ningún paciente abandonase el tratamiento ni se notificasen episodios graves de hipoglucemia. En el estudio en el que se asoció dapagliflozina/MET + insulina la incidencia de hipoglucemia fue más elevada (54,6%-62,9%) vs. placebo (42,6%) (12).

Seguridad cardiovascular

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 también se evaluó en base a un metanálisis, 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 metanálisis no encontró evidencias de que dapagliflozina 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) (12).

Infecciones urinarias

El porcentaje de pacientes que presentó al menos una infección de vías urinarias fue superior en el grupo de dapagliflozina (2-11,8%) en comparación con el grupo placebo (1-5,1%) en los estudios a largo plazo en los que se añadió dapagliflozina al tratamiento con MET. Las infecciones fueron leves-moderadas, y en la mayoría de los casos no motivaron una suspensión del tratamiento (12). 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 recurrente7.

Infecciones genitales

Se observó un aumento claro en la incidencia de infecciones genitales femeninas. Tanto en el grupo de dapagliflozina (3-14,6%), en comparación con placebo (1-5,1%) en los estudios a largo plazo en los que se añadió dapagliflozina 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 tratamiento7.

Alteración de la función renal

Hubo una mayor proporción de pacientes que desarrollaron insuficiencia renal durante el tratamiento en el grupo de dapagliflozina (1,5-4,4%) en comparación con el grupo placebo (1,5-2%) en los ensayos a largo plazo en los que se añadió dapagliflozina al tratamiento con MET. (12).

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

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 dapagliflozina.

Se comunicó con mayor frecuencia la aparición de efectos adversos relacionados con la depleción de volumen en el grupo de dapagliflozina (0-2,5%) en comparación con placebo (0-1,5%). Sólo se comunicaron tres síncopes, dos en los estudios en los que se asociaba dapagliflozina a MET (uno en el brazo de dapagliflozina 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 dapagliflozina a lo largo de todos los ensayos de fase 3. La proporción de pacientes con un hematocrito >55% fue mayor en los tratados con dapagliflozina (0,5-2,3%) en comparación con placebo (0-0,7%) en los estudios de combinación dapagliflozina/MET, en el grupo de dapagliflozina (1,3%) vs. glipizida (0%), y en el grupo que recibió dapagliflozina (4,5%) vs. placebo (0,4%) en el estudio de adición a sitagliptina. Sólo hubo un caso de tromboembolismo en el grupo de dapagliflozina a lo largo de la fase 3(12).

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 dapagliflozina debido a un caso descrito en el estudio D1690C00004 de un paciente con hepatitis asociada a dapagliflozina o hepatitis autoinmune. No se han detectado nuevos casos de daño hepático en los estudios en combinación de dapagliflozina dos veces al día con MET. Se comunicaron un mayor número de efectos adversos hepáticos en el grupo de dapagliflozina (0-3,3%) vs. placebo (1-2,2%) en los estudios de combinación con MET; 2,7% en el grupo de dapagliflozina 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). Dapagliflozina/MET está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática (12).

Fracturas óseas

Se ha identificado como riesgo potencial dentro del plan de gestión de riesgos de dapagliflozina debido a un incremento en los marcadores de resorción ósea en el grupo de pacientes tratados con dapagliflozina 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 dapagliflozina 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 dapagliflozina (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 (12).

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 dapagliflozina (12).

Tumores

Durante los ensayos clínicos, la proporción global de sujetos con tumores malignos o no específicos fue similar entre aquellos tratados con dapagliflozina (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 (12).

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 (14).

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 (15).

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 dapagliflozina/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%), colelitiasis (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 dapagliflozina (12,13).

Seguridad en poblaciones especiales

Personas de edad avanzada (12)

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 dapagliflozina 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 dapagliflozina.

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

Insuficiencia renal (12)

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 dapagliflozina una vez al día durante 7 días), los sujetos con DMT2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave tuvieron exposiciones sistémicas medias a dapagliflozina que fueron un 32%, 60% y 87% superiores, respectivamente, a las observadas en sujetos con DMT2 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 (12)

Dapagliflozina 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 dapagliflozina/MET está asimismo contraindicada en insuficiencia hepática.

DISCUSIÓN

Dapagliflozina/MET (Xigduo®) está autorizado para el tratamiento de adultos con DMT2 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 dapagliflozina y MET por separado (9).

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

Los ensayos clínicos realizados hasta el momento frente a comparadores activos evalúan la eficacia de dapagliflozina mediante la disminución de la HbA1c en relación al dato basal (variable subrogada). Dapagliflozina/MET, al igual que la mayoría de los antidiabéticos en el momento de su autorización, no dispone de ensayos clínicos a largo plazo que demuestren una reducción de la morbi-mortalidad.

En términos de eficacia, la combinación dapagliflozina/MET supuso un mayor descenso de la HbA1c que MET en monoterapia (-0,29%). Dapagliflozina/MET demostró una eficacia no inferior a la combinación MET+SU (-0,52% en ambos brazos). Dapagliflozina 10 mg + sitagliptina + MET vs. sitagliptina + MET supuso un descenso modesto de la HbA1c (-0,40%). Asimismo, dapagliflozina/MET aporta un efecto reductor del peso corporal (12,16, 17).

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de dapagliflozina 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 SGTL2 y de forma periódica durante el tratamiento. No debe iniciarse tratamiento en pacientes con CrCl <60ml/min y debe interrumpirse su administración si el CrCl desciende a <60ml/min (9,10).

La combinación con dosis fijas de MET podría incrementar el riesgo de acidosis láctica en pacientes con DMT2 e insuficiencia renal, si bien existen otros factores de riesgo (diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier estado asociado con hipoxia tisular). La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave (aproximadamente del 20% de mortalidad en ausencia de tratamiento precoz) (18).

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

El efecto observado de dapagliflozina sobre la HbA1c es independiente de la producción endógena de insulina.

En el tratamiento con dapagliflozina/MET la frecuencia observada de hipoglucemia fue baja (<5%), con frecuencias similares a las de placebo. En combinación con tratamientos de conocido potencial hipoglucemiante (SU o insulina), se observó un aumento en la incidencia de hipoglucemias, siendo este efecto esperable y ya descrito cuando se combinan varios fármacos (12). La depleción del volumen secundario a la diuresis osmótica asociada a su mecanismo de acción, puede inducir deshidratación con la consecuente aparición de sintomatología asociada (hipotensión y síncope) y alteraciones electrolíticas, sobre todo en pacientes con enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción de volumen (9,12).

Otro de los efectos asociado a su mecanismo de acción es la tendencia a presentar infecciones genitales y urinarias debido a la glucosuria. Este es un efecto observado con otros inhibidores de SGLT2 y en el caso de dapagliflozina, no se observó un aumento de las infecciones graves ni ascendentes. Este efecto adverso es más común en mujeres que en hombres; en los ensayos clínicos solo un pequeño porcentaje de estas infecciones necesitó tratamiento (12).

La relativa mayor incidencia de tumores de vejiga, próstata y mama en el grupo de pacientes que recibieron dapagliflozina, aún no siendo estadísticamente significativa, es un hecho que deberá ser comprobado con estudios a largo plazo y con los datos del uso postautorización, 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 (12).

No se ha realizado ningún estudio que compare dapagliflozina 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 (4-6).

Combinación con MET a dosis fijas

La combinación de inhibidores de SGTL2 con MET podría aportar varias ventajas como alternativa a SU, como son un menor riesgo de hipoglucemia y una reducción del peso corporal.

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

Frente a glitazonas, dapagliflozina/MET aporta un perfil de seguridad diferente, con una magnitud de efecto algo menor y un efecto no tan claro sobre la insulinorresistencia. Sin embargo, el efecto beneficioso de dapagliflozina con respecto al peso corporal, a igualdad de eficacia en control glucémico (19) puede considerase 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 dapagliflozina 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 (4-6) recomiendan habitualmente añadir PIO a MET+SU, como primera opción en estos pacientes.

Desde un punto de vista teórico, dapagliflozina/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 dapagliflozina y cáncer de vejiga, como medida de precaución, no se recomienda el uso de dapagliflozina 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

Dapagliflozina/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 dapagliflozina/MET en tratamiento combinado con otros antidiabéticos distintos de los previamente analizados son limitados.

Poblaciones especiales (9,12)

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

CONCLUSIÓN

En base al perfil de eficacia y seguridad observado, dapagliflozina/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:

- Dapagliflozina/MET se considera una alternativa más 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 más a otros antidiabéticos orales, cuando otros tratamientos disponibles incluyendo la insulinización, no se consideren adecuados.

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

Dapagliflozina/MET, al igual que la mayoría de los antidiabéticos no dispone de ensayos clínicos a largo plazo que demuestren una reducción de la morbi-mortalidad.

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 dapagliflozina/MET. La elección entre las alternativas, debe basarse en criterios clínicos, así como de eficiencia. Según la dosis utilizada, el coste/día de dapagliflozina/MET es aproximadamente similar que el de la administración de los monocomponentes por separado y que las demás combinaciones a dosis fijas con MET disponibles en el mercado, excepto para la combinación de alogliptina/MET cuyo coste es inferior.

REFERENCIAS

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia 2011; 55 (1): 88-93.

2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. Disponible en: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf. 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. International Diabetes Federation. 2012 Global Guideline for type 2 Diabetes. Dispoible en: www.idf.org. Acceso: Febrero 2014.

7. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, Menéndez E, Sangrós J; en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano. Med Clin (Barc). 2013 Feb 2;140(3):134.e1-134.e12.

8. Guía de Práctica Clínica Diabetes tipo 2, septiembre 2013. Osakidetza. Disponible en http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkgpc01/es/contenidos/informacion/gpc_diabetes/es_present/versiones_previas.html. Acceso: Julio 2015.

9. Ficha Técnica de Xigduo®. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm. Acceso: Febrero 2014.

10. Ficha Técnica de Forxiga®. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm. Acceso: Febrero 2014.

11. Ficha Técnica de Dianben 850 mg. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm. Acceso: Febrero 2014.

12. 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.

13. 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.

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. Patient considerations in the management of type 2 diabetes - critical appraisal of dapagliflozin. Salvo MC., et al. Patient Prefer Adherence. 2014 Apr 22; 8: 493-502.

17. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. Bailey et al. BMC Medicine 2013, 11:43.

18. Crude and age-ajusted death rates for hyperglycemic crises as underlying cause per 10.000 diabetic population, United States 1980-2009. Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/mortalitydka/fratedkadiabtotals.htm. Acceso: Julio 2015.

19. Goring SM, Hawkins N, Wygant G, Roudaut M, Townsend R, Wood I, et al. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2014;16(5):433-42.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

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

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha

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

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Diabetes y la Federación de Diabéticos Españoles han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.