

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ARAGÓN

INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	DAPAGLIFOZINA
Nombre comercial y presentaciones	▲ FORXIGA® 10 mg, 28 comprimidos recubiertos con película (Bristol Myers Squibb/AstraZeneca Eeig) (55,95 €)
Grupo terapéutico	A10BX: Otros fármacos hipoglucemiantes orales, excluyendo insulinas
Código ATC	A10BX09
Condiciones de dispensación	Con receta médica.
Procedimiento de autorización	Procedimiento centralizado
Fecha de comercialización	Diciembre 2013
Fecha de evaluación	Marzo 2014

INDICACIONES¹

Tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en adultos de 18 años de edad o mayores para mejorar el control glucémico en:

- Monoterapia cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no logran un control glucémico adecuado en pacientes en los que no se considere adecuado el uso de la metformina debido a intolerancia.
- Tratamiento adicional en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina, cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logren un control glucémico adecuado.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Dapagliflozina es el primero de una nueva clase de antidiabéticos orales con un mecanismo de acción dependiente de la función renal e independiente de la insulina. Actúa por inhibición selectiva y reversible del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2) que se expresa selectivamente a nivel renal, reduciendo la reabsorción renal de glucosa, por lo que aumenta su excreción y disminuye la glucemia basal y postprandial.

El efecto glucosúrico de dapagliflozina se observa después de la primera dosis y es continuo durante el intervalo de administración de 24 h, asociándose a diuresis leve (100 a 500 ml/día) y natriuresis transitoria, así como a una pérdida calórica y reducción del peso. La eficacia de dapagliflozina disminuye en caso de insuficiencia renal.

FARMACOCINÉTICA^{1,2}

Dapagliflozina se absorbe bien y con rapidez tras su administración oral, alcanzándose la concentración plasmática máxima a las 2 horas. La biodisponibilidad oral absoluta de dapagliflozina tras la administración de una dosis de 10 mg es del 78%.

La administración con una comida rica en grasas reduce su concentración máxima hasta un 50%, si bien no se modifica el AUC en comparación con la administración en ayunas, por lo que puede administrarse con o sin alimentos.

Menos del 2% de dapagliflozina se elimina como dapagliflozina intacta, el resto se metaboliza hasta un metabolito inactivo que se elimina fundamentalmente también mediante excreción urinaria.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN^{1,2}

La dosis recomendada es de 10 mg por vía oral una vez al día en monoterapia y en tratamiento adicional en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina.

Cuando dapagliflozina se usa en combinación con insulina o un secretagogo de insulina, como una sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

Puede tomarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia y seguridad de dapagliflozina, en pacientes adultos con DM2, se ha evaluado en once ensayos clínicos aleatorizados doble ciego fase III (ver tabla 1):

- dos ensayos en monoterapia frente a placebo^{3,4}.
- cinco estudios frente a placebo con dapagliflozina en combinación con: metformina^{5,6}, glimepirida⁷, pioglitazona⁸ e insulina⁹.
- un ensayo con dapagliflozina en terapia doble asociada a metformina frente a glipizida asociada a metformina¹⁰.
- dos estudios publicados de forma conjunta en los que se evaluó la doble terapia con dapagliflozina 5 mg (estudio 1) y 10 mg (estudio 2) en combinación con metformina de liberación prolongada (metformina XR) frente a metformina XR sola y frente a dapagliflozina sola. En el estudio 2, con dapagliflozina 10 mg, se incluyó un análisis de no inferioridad comparativo entre las ramas de dapagliflozina y metformina XR¹¹.
- un estudio no publicado, recogido en el EPAR, con dapagliflozina en terapia combinada con metformina frente a placebo en pacientes con insuficiencia renal moderada².

Los pacientes incluidos en los estudios eran adultos >18 años, entre 50 y 60 años, con límite máximo de 77 años, y con DM2 de pocos años de evolución. En la mayoría de estudios se excluyeron pacientes con $IMC \geq 45 \text{ kg/m}^2$ ². Estos pacientes no parecen representativos de la mayoría de los pacientes con DM2 en nuestro medio.

La inclusión de pacientes no tratados previamente con antidiabéticos podría limitar la aplicabilidad de algunos de los estudios^{3,8,11}. En general los criterios de inclusión y exclusión en cuanto a %HbA1c basal fueron adecuados, salvo en los estudios en los que se incluyeron pacientes con %HbA1c < 7,5%^{6,10}.

Se incluyeron pacientes con insuficiencia renal leve y moderada y se excluyeron los pacientes con insuficiencia renal grave dada la reducción de eficacia esperada por el mecanismo de acción de dapagliflozina.

Las dosis de dapagliflozina administradas en la mayoría de los estudios fueron 2,5 mg, 5 mg y 10 mg. Los pacientes que no cumplían los objetivos glucémicos previamente especificados recibieron diferente medicación de rescate: metformina, pioglitazona, rosiglitazona, sitagliptina, acarbosa y sulfonilureas e incluso insulina². En el estudio frente a glipizida¹⁰ no se utilizó medicación de rescate.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Estudio Referencia	Diseño/ tipo de estudio	Tamaño muestral	Intervención	Comparador	Variable resultado primaria	Tipo de análisis	Duración (semanas)	Población estudiada
Monoterapia								
(3)	ECA pivotal	485	DAP 2,5, 5 y 10 mg	PBO	%HbA _{1c}		24 + 78	Pacientes naïve HbA _{1c} ≥7% y ≤10%
(4)	ECA	282	DAP 1, 2,5 y 10 mg	PBO	%HbA _{1c}		24	Pacientes naïve HbA _{1c} ≥7% y ≤10%
Terapia doble con metformina								
(5)	ECA	546	DAP 2,5, 5 y 10 mg + MET	PBO + MET	%HbA _{1c}	ITTm	24 + 78	Pacientes tto. previo metformina ≥1500 mg/día HbA _{1c} ≥7% y ≤10%
(6)	ECA	182	DAP 10 mg + MET	PBO + MET	Peso corporal	ITTm	24 + 78	Pacientes tto. previo metformina ≥1500 mg/día HbA _{1c} ≥6,5% y ≤8,5%
Terapia doble con sulfonilurea								
(7)	ECA	596	DAP 2,5, 5 y 10 mg +GLM	PBO + GLM	%HbA _{1c}		24 + 24	Pacientes tto. previo SU HbA _{1c} ≥7% y ≤10%
Terapia doble con pioglitazona								
(8)	ECA	420	DAP 5 y 10 mg +PIO	PBO + PIO	%HbA _{1c}		25 + 24	Pacientes tto. previo pioglitazona HbA _{1c} ≥7% y ≤10,5%

Terapia asociada con insulina								
(9)	ECA pivotal	807	DAP 2,5, 5 y 10 mg + INS ± 1 o 2 ADO	PBO + INS ± 1 o 2 ADO	%HbA _{1c}		24+24+56	Pacientes tto. previo insulina ≥30 UI/día ± 1 - 2 ADO HbA _{1c} ≥7,5% y ≤10,5%
Monoterapia y terapia doble con metformina como tratamiento de inicio								
(11)	ECA (Estudio 2)	638	DAP 10 mg + MET XR hasta 2000 mg	DAP 10 mg +PBO o MET XR hasta 2000mg+ PBO	%HbA _{1c}	ITTm	24	Pacientes naïve HbA _{1c} ≥7,5% y ≤12%
(11)	ECA (Estudio 2. No inferioridad) DAP vs MET XR	227	DAP10 mg+ PBO	MET XR hasta 2000mg+PBO	%HbA _{1c}		24	Pacientes naïve HbA _{1c} ≥7,5% y ≤12%
Terapia doble con comparador activo								
(10)	ECA no inferioridad	814	DAP titulada a 2,5, 5, y 10 mg + MET	GLI titulada a 5, 10, y 20 mg + MET	%HbA _{1c}	ITTm	52 + 156	Pacientes tto. previo metformina ≥1500 mg/día HbA _{1c} ≥6,5% y ≤10%
Poblaciones especiales								
MB102029 (2) (no publicado)	ECA	252	DAP 5 y 10 mg asociado a tto. previo	PBO asociado a tto. previo	%HbA _{1c}		24 + 24 + 52	Pacientes IR moderada FG>30 <60mL/min/1,73m ² tto. estable HbA _{1c} ≥7% y ≤11%

ADO: antidiabético oral; DAP: dapagliflozina; ECA: ensayo clínico aleatorizado; FG: filtrado glomerular; GLI: glipizida; GLM: glimepirida; INS: insulina; IR: insuficiencia renal; ITTm: análisis por intención de tratar modificado; MET: metformina; MET XR: metformina de liberación prolongada; PBO: placebo; PIO: pioglitazona; tto.: tratamiento.

Tabla 2. Principales resultados de eficacia: cambio medio en el % Hb

Tipo terapia	Referencia	%HbA _{1c} basal	Duración semanas	Tratamiento (n)	Comparador (n)	Resultado: Reducción de %HbA _{1c} con respecto valor basal.	Diferencia entre grupos (IC 95%)
Monoterapia	Ferrannini. 2010 (3)	7,83 7,09	24	DAP 5mg (64) DAP 10mg (70)	PBO (75)	-0,77 vs -0,23 -0,89 vs -0,23	-0.54 (-0,84 a -0,24) p<0,0005 -0,66 (-0,96 a -0,36) p<0,001
	Bailey 2012 (4)	7,92	24	DAP5 (68)	PBO (68)	-0,82 vs -0,02	-0.80 (-1,17 a -0,50) p<0,0001
	Henry 2012 (11) (Estudio 2)	9,03-9,10	24	DAP10mg+MET XR (219)	MET XR+PBO (219) y DAP10mg+PBO (208) Análisis de no inferioridad (0,35%) entre las monoterapias DAP vs MET XR	-1,45 vs -1,44	Test de superioridad p=0,9144 Análisis de no inferioridad (0,35%): -0,01 (-0,22 a 0,20)
Terapia doble	Bailey 2010 (5)	7,92-8,17	24 Extensión 102	DAP5+MET (137) DAP10+MET (135)	PBO+MET (137)	-0,70 vs -0,30 -0,84 vs -0,30	-0,41 (-0,61 a -0,21) p<0,0001 -0,54 (-0,74 a -0,34) p<0,0001
	Strojek 2011 (7)	8,07-8,15	24 Extensión 27	DAP10+GLM (151)	PBO+GLM (146)	-0,82 vs -0,13	-0,68 (-0,86 a -0,51) p<0,0001
	Rosenstock 2012 (8)	8,34-8,40	24 Seguimiento 24	DAP5+ PIO (141) DAP10+PIO (140)	PBO+PIO (139)	-0,82 vs -0,42 -0,97 vs -0,42	-0,40 (-0,63 a -0,17) p< 0,0007 (2) -0,55 (-0,78 a -0,31) p< 0,0001 (2)
	Nauk 2011 (10) No inferioridad (0,35%)	7,64-7,69	52 Extensión 156	DAP (2,5-10)+MET (400)	GLI (5-20)+MET (401)	-0,52 vs -0,52	0,00 (-0,11 a 0,11) 0,0001
Con insulina	Wilding 2012 (9)	8,46-8,58	24 Extensión 80	DAP5+INS +/- otro ADO (212) DAP10+INS +/- otro ADO (196)	PBO+INS +/-otro ADO (197)	-0,82 vs -0,39 -0,90 vs -0,39	-0,49 (-0,65 a -0,34) p<0,0001 -0,57 (-0,72 a -0,42) p<0,0001
Terapia doble de inicio	Henry 2012 (11)	9,14-9,21	24	DAP5mg+MET (194) DAP10mg +MET (211)	PBO+MET (201) PBO+MET (208)	-2,05 vs -1,35 -1,98 vs -1,44	-0,70 (-0,94 a -0,45) p<0,0001 -0,54 (-0,75 a -0,33) p<0,0001
Terapia doble cientes con IR	MB102029 (2) (no publicado)	8,22-8,53	24	DAP5+AD (83) DAP10+AD (85)	PBO+AD (84)	-0,41 vs -0,32 -0,44 vs -0,32	-0,08 (-0,37 a 0,20) p< 0,561 -0,11 (-0,40 a 0,17) p<0,435

Ningún estudio ha evaluado variables de relevancia clínica para los pacientes. El objetivo principal de la mayoría de estudios fue demostrar la superioridad de dapagliflozina frente a placebo en la reducción de la HbA_{1c} a las 24 semanas. Sin embargo, el objetivo del estudio comparativo fue mostrar la no inferioridad de dapagliflozina en comparación a glipizida, ambas asociadas a metformina, con una duración de 52 semanas. Se estableció el límite de no-inferioridad de 0,35%¹⁰, que podría ser considerado demasiado amplio, aunque ya había sido aceptado en estudios previos por el Comité Europeo de Medicamentos de Uso Humano (CHMP)².

Las variables secundarias de eficacia incluyeron la glucemia en ayunas, glucemia posprandial, proporción de sujetos que alcanzaron una respuesta terapéutica de HbA_{1c} <7,0% (y <6,5%) y el cambio en el peso corporal².

Se dispone también de dos revisiones sistemáticas de inhibidores de SGLT2: una de ellas analiza los resultados de 7 ensayos clínicos, de entre 12 y 52 semanas de duración, que incluyeron 3.398 pacientes en los que se evaluó dapagliflozina en terapia combinada¹²; la otra revisión sistemática analiza los resultados de 7 ensayos clínicos, con duración entre 2 y 48 semanas, que evaluaron dapagliflozina en monoterapia o en terapia combinada en 2.943 pacientes¹³.

En la actualización de la búsqueda en enero de 2.014 se localizó un metanálisis en red de ensayos destinados a evaluar la eficacia y seguridad de distintos antidiabéticos utilizados como terapia de adición a metformina¹⁴.

Efectos sobre el control glucémico

(ver tabla 2)

En monoterapia

- **Frente a placebo.** Dapagliflozina mostró a las 24 semanas de tratamiento una eficacia modesta en la reducción de HbA_{1c} pero significativamente superior a placebo siendo la diferencia entre grupos de -0,66% para dapagliflozina 10 mg³ y de entre -0,54%³ y -0,84%⁴ para dapagliflozina 5 mg.
- **Frente a metformina.** Dapagliflozina cumplió el criterio de no inferioridad establecido frente a metformina de liberación prolongada (metformina XR), con una diferencia entre grupos en la reducción de %HbA_{1c} de -0,01 (-0,22 a 0,20)¹¹; no obstante, la EMA sugiere algunas dudas sobre el tipo de metformina utilizada en este estudio (metformina XR) y su disponibilidad en nuestro entorno².

En terapia combinada

- **Frente a placebo.** En terapia combinada con metformina^{5,11}, con glimepirida⁷ o con pioglitazona⁸, dapagliflozina 10 mg fue significativamente más eficaz que placebo, oscilando la diferencia entre grupos entre -0,54%^{5,11} y -0,68%⁷.
- **Frente a sulfonilureas.** La doble terapia con dapagliflozina asociada a metformina resultó no inferior a glipizida, al cumplirse el criterio de no-inferioridad prefijado, observándose a las 52 semanas una reducción de -0,52% en HbA_{1c} en ambos grupos, no existiendo diferencia entre los grupos: 0,00% (-0,11 a 0,11), p<0,0001¹⁰.

Según los resultados del metanálisis en red de ensayos realizados con distintos hipoglucemiantes en combinación con metformina, se observa para dapagliflozina una diferencia en la reducción del %HbA_{1c} con respecto a gliptinas de -0,08% (-0,25 a 0,10), de -0,02% (-0,24 a 0,21) respecto a glitazonas y 0,00% (-0,16 a 0,16) respecto a sulfonilureas¹⁴.

En terapia combinada con insulina

Como terapia de adición a insulina, dapagliflozina 10 mg fue significativamente más eficaz que placebo, con diferencias de %HbA_{1c} de -0,57% a las 24 semanas y de -0,54% a las 48 semanas. El efecto de dapagliflozina fue similar en pacientes tratados con insulina sola o con insulina y otros antidiabéticos orales. El método de análisis de los datos se modificó una vez iniciado el estudio por lo que los valores de *p* obtenidos se consideran de un análisis post-hoc⁹.

El efecto hipoglucemiante de dapagliflozina en monoterapia fue sostenido hasta la semana 102, completando esta fase el 60% de los pacientes. En terapia combinada con metformina y con insulina los resultados se mantuvieron hasta la semana 104 y en asociación con glimepirida hasta la semana 48. En terapia combinada con insulina el efecto de dapagliflozina fue similar en pacientes tratados con insulina sola o con insulina y otro ADO².

Control glucémico en poblaciones especiales:

• Pacientes con insuficiencia renal

Un ensayo multicéntrico, doble ciego, no publicado, evaluó la eficacia en el control glucémico, la seguridad renal, la farmacocinética y la farmacodinamia de dapagliflozina en pacientes con DM2 con mal control glucémico e insuficiencia renal moderada.

Se observaron reducciones de %HbA_{1c} de -0,41% y -0,44% con dosis de 5 y 10 mg, respectivamente, y -0,32 con placebo, no siendo significativas las diferencias frente a placebo: -0,08 (-0,37 a 0,20) para dapagliflozina 5 mg y -0,11 (-0,40 a 0,17) para dapagliflozina 10 mg. También se detectó una mayor proporción de reacciones adversas relacionadas con insuficiencia o fallo renal, en comparación con placebo².

• Pacientes con enfermedad cardiovascular

Un ensayo fase III, doble ciego, multicéntrico, estratificado por edad, controlado con placebo, de 24 semanas de duración seguido de un período de extensión de 52 semanas ha evaluado el efecto de dapagliflozina 10 mg una vez al día en combinación con un tratamiento hipoglucemiante pre-existente, en pacientes con control glucémico inadecuado y enfermedad cardiovascular. Los pacientes en el grupo de dapagliflozina mostraron, desde el inicio hasta la semana 24, una reducción media de la HbA_{1c} estadísticamente significativa en comparación con placebo en todos los sujetos de análisis (-0,3%) y en los dos grupos de edad (<65 años: -0,4%; ≥65 años: -0,3%)¹⁵

Efectos sobre el peso corporal

El efecto de la adición de dapagliflozina a metformina en la composición y el peso corporal se ha evaluado como variable principal en un estudio frente a metformina en monoterapia⁶. El peso medio basal fue de 90,91 kg en el grupo de metformina+placebo y de 92,06 kg en el grupo de metformina+dapagliflozina y la diferencia en la reducción de peso a las 24 semanas fue de -2,96 kg en el grupo de dapagliflozina frente a -0,88 kg en el grupo placebo (*p*<0,0001). Aproximadamente el 30% de los pacientes del grupo de dapagliflozina y el 4% de los sujetos con placebo mostraron una disminución del peso corporal de al menos un 5% en la semana 24 (*p*<0,0001). La reducción de peso se debió a la pérdida de tejido adiposo más que a pérdida de líquidos o tejidos no grasos y fue acompañada de una reducción significativa en el perímetro abdominal^{2,6}.

En los demás estudios, la reducción de peso se midió como variable secundaria observándose una reducción significativa al compararla con placebo de -1,81 kg (-2,04 a -1,57, *p*<0,00001) después de 26 semanas de tratamiento¹².

En pacientes naïve, la reducción de peso fue mayor con dapagliflozina que con metformina (-3,33 kg vs -1,36 kg)¹¹.

En terapia asociada a metformina frente a glipizida, en la semana 52, se observó una disminución del peso corporal medio de -3,22 kg, en sujetos con un IMC ≥ 27 kg/m² en el grupo de dapagliflozina y un aumento medio de 1,41 kg en el grupo de glipizida, siendo la diferencia entre grupos de -4,65 kg (-5,14 a -4,17) $p < 0,0001$ ¹⁰.

Estos resultados coinciden con los obtenidos en el metanálisis en red en el que la diferencia en la reducción de peso fue -2,74 kg (-5,35 a -0,10) frente a gliptinas y de -4,67 kg (-7,03 a -2,35) al compararla con sulfonilureas¹⁴.

SEGURIDAD

En general, la evaluación de la seguridad de dapagliflozina fue similar en todos los estudios, incluyendo como parámetros de seguridad la incidencia de efectos adversos, la tasa de abandonos por efectos adversos, los episodios de hipoglucemia y signos o síntomas de infecciones del tracto genito-urinario y de depleción de volumen².

► Reacciones adversas

Los efectos adversos más frecuentes con dapagliflozina 10 mg fueron en orden descendente de frecuencia: nasofaringitis, dolor de espalda, cefalea, diarrea, infecciones respiratorias de vías altas, infecciones urinarias, dislipidemia, náuseas, hipertensión, gripe, polaquiuria y disuria, infecciones genitales y aumento del hematocrito^{1,2}.

Los eventos adversos que con más frecuencia originaron la interrupción del tratamiento fueron: aumento de la creatinina plasmática (0,4%), infecciones urinarias (0,3%), náuseas (0,2%), mareo (0,2%) y exantema (0,2%). Un paciente tratado con dapagliflozina presentó un acontecimiento adverso hepático con diagnóstico de hepatitis inducida por medicamento y/o hepatitis autoinmune^{1,2}.

Con dapagliflozina en monoterapia, la incidencia de efectos adversos fue de 21,6% frente a 15,4% con metformina, siendo los de carácter grave un 2,3% vs 1,9% y ocasionaron la interrupción del tratamiento en un 4,1% vs 3,8%, respectivamente¹¹.

En asociación con metformina, la incidencia de efectos adversos fue similar a la observada con glipizida (27%), los de carácter grave se presentaron en un 8,7% de los tratados con dapagliflozina frente al 11,3% en el grupo con glipizida y el porcentaje de abandonos fue similar en ambos grupos (2,2% vs 2,0%)¹⁰.

Hipoglucemias

La incidencia de hipoglucemias con dapagliflozina en monoterapia fue similar a la observada con placebo (<4%) (1-3) e inferior a la observada con metformina (0,9% vs 2,9%)¹¹. La incidencia de hipoglucemias graves fue baja en la mayoría de los estudios².

En los estudios en que dapagliflozina se asoció a sulfonilurea o insulina se observaron mayores tasas de hipoglucemia. Con dapagliflozina asociada a glimepirida la incidencia de episodios menores de hipoglucemia fue del 7,9% comparada con un 4,7% con placebo más glimepirida⁷. En la asociación con insulina +/- antidiabético oral se produjeron un 53,6% de hipoglucemias totales con dapagliflozina asociada a insulina vs 51,8% en el grupo placebo⁹.

En el estudio comparativo de dapagliflozina y glipizida asociadas a metformina, la incidencia de eventos hipoglucémicos se evaluó como variable secundaria de eficacia. A las 52 semanas, un 3,4% (n=14) de los pacientes en el grupo de dapagliflozina experimentaron al menos un evento hipoglucémico y un 39,7% (n=162) en el grupo de glipizida ($p < 0,0001$)¹⁰.

Seguridad cardiovascular

Según un metanálisis realizado por la EMA de los 14 estudios que incluyeron en su evaluación con los datos de eventos cardiovasculares y otros datos aportados con posterioridad, el tratamiento con dapagliflozina no se asoció a un incremento del riesgo cardiovascular (muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio, ACV y hospitalización por angina inestable). Sin embargo no puede excluirse la posibilidad de que el tratamiento con dapagliflozina pueda incrementar el riesgo cardiovascular cuando se utiliza en pacientes con alto riesgo cardiovascular tratados con diuréticos del asa y/o antihipertensivos².

Efectos sobre la presión arterial

En el programa de evaluación de dapagliflozina se observó una reducción en la presión arterial, efecto que podría ser beneficioso en pacientes con DM2 e hipertensión. No obstante, debe tenerse en cuenta que el efecto sobre la presión arterial puede suponer un problema de seguridad especialmente en pacientes vulnerables como los que presentan enfermedad cardiovascular, en los tratados con antihipertensivos, etc.².

En una revisión sistemática se observó que dapagliflozina en cualquier dosis produce un descenso de la presión arterial sistólica. Con dapagliflozina 10 mg el descenso osciló entre -1,3 y -7,2 mmHg (valores de p no comunicados) en comparación a cambios de +2 a -0,11 mmHg en los grupos control¹².

Infecciones del tracto urinario

Las infecciones urinarias fueron de carácter leve a moderado, más frecuentes en mujeres, y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento^{2,3,5,7,9,11}.

En un análisis conjunto de ensayos de hasta 24 semanas, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia en el grupo de dapagliflozina 5 y 10 mg (5,7% y 4,3%, respectivamente) que con placebo (3,7%), siendo más frecuentes en mujeres. La pielonefritis fue poco frecuente y ocurrió con una incidencia similar al control^{1,2}.

Al comparar dapagliflozina frente a glipizida, la incidencia de infecciones del tracto urinario fue mayor en los tratados con dapagliflozina (10,8% vs 6,4%) y se comunicaron dos casos de pielonefritis y un caso de fallo renal que condujo a la interrupción del tratamiento con dapagliflozina¹⁰.

Infecciones genitales

Los síntomas de infección genital (vulvovaginitis, balanitis y otras) fueron más frecuentes en los pacientes tratados con dapagliflozina (4,8%) que en el grupo placebo (0,9%)².

En el ensayo comparativo frente a glipizida se comunicaron síntomas de infección genital en el 12,3% de los pacientes tratados con dapagliflozina frente al 2,7% en el grupo control. Fueron recurrentes en la mitad de los casos¹⁰.

Efectos sobre la función renal

En los estudios se comunicaron casos de aumento de las concentraciones de creatinina sérica en el 1,2% de los tratados con dapagliflozina frente al 0,9% con placebo, que fueron más frecuentes en los pacientes con insuficiencia renal moderada y en los de más edad².

En mayores de 65 años se notificaron reacciones adversas relacionadas con insuficiencia renal en el 2,5% de los pacientes tratados con dapagliflozina frente al 1,1% con placebo (sobre todo por incremento de creatinina sérica)².

Efectos relacionados con la depleción de volumen

Se han comunicado casos de hipotensión con una incidencia del 0,7% en los tratados con dapagliflozina 10 mg y 0,4% en los tratados con placebo².

Aparición de tumores

No existen signos de carcinogenicidad o mutagenicidad en animales, y durante los estudios la proporción de pacientes con tumores malignos fue similar en los tratados con dapagliflozina, placebo, o comparador. La EMA considera improbable una relación causal entre el tratamiento con dapagliflozina y el aumento del riesgo de tumores. No obstante, dado que la incidencia de cáncer de vejiga, próstata y mama fue numéricamente mayor con dapagliflozina, en el plan de riesgos y el programa de farmacovigilancia de la EMA se ha propuesto la vigilancia de aparición de este tipo de tumores².

Estos datos añadidos a los datos epidemiológicos disponibles para pioglitazona que sugieren un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga hacen que no se recomiende el uso de dapagliflozina en asociación con pioglitazona^{1,2}.

Mortalidad

Según el EPAR la mortalidad con el uso de dapagliflozina aumenta 3 veces si se comparaba con placebo: 6,7 dapagliflozina vs 2,6 placebo (muertes de pacientes tratados/1.000 pacientes año)².

Otros aspectos de seguridad por establecer

Aunque no hay evidencias claras no puede excluirse totalmente la posibilidad de que el tratamiento a largo plazo con dapagliflozina aumente la tasa de fracturas óseas².

► Precauciones¹

- No debe ser utilizado en DM1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.
- Pacientes con riesgo de depleción de volumen, hipotensión o desequilibrio electrolítico. Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis, pudiendo producirse un ligero descenso de la presión arterial que puede ser más pronunciado en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre. En pacientes con enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (como enfermedad gastrointestinal) se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.
- Infecciones del tracto urinario. La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso, se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.
- Uso en pacientes tratados con pioglitazona. Los datos epidemiológicos disponibles para pioglitazona sugieren un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga. Aunque es improbable una relación causal entre dapagliflozina y el cáncer de vejiga, como medida de precaución, no se recomienda el uso de dapagliflozina en asociación con pioglitazona.
- Insuficiencia cardíaca. La experiencia en la clase I-II de la NYHA es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase III-IV de la NYHA.
- Análisis de orina. Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando dapagliflozina presentarán resultados positivos para la glucosa en orina.

► Contraindicaciones¹

- Hipersensibilidad a dapagliflozina o a alguno de los excipientes.

► Utilización en grupos especiales¹

- **Embarazo/Lactancia:** No utilizar
- **Población pediátrica (<18 años):** No se recomienda su uso, ya que no hay datos disponibles que establezcan la eficacia y seguridad en esta población.
- **Pacientes de edad avanzada:** En general, no se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad. Deben tenerse en cuenta la función renal y el riesgo de depleción del volumen. Debido a la experiencia clínica limitada en mayores de 75 años no se recomienda su uso.
- **Insuficiencia renal:** No debe iniciarse el tratamiento si $FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Los tratamientos que se hayan iniciado deben interrumpirse si la función renal cae por debajo de un FG de $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.
No debe utilizarse en pacientes con enfermedad renal terminal ni en diálisis, puesto que no se espera que sea eficaz en estos pacientes.
Se recomienda monitorizar la función renal antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, al añadir otros medicamentos que puedan reducir la función renal y al menos anualmente.
- **Insuficiencia hepática:** La experiencia es limitada. Pueden presentarse mayores niveles plasmáticos de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia hepática grave, debiendo iniciarse el tratamiento con dosis de 5 mg/día y, si es bien tolerado, se puede incrementar la dosis a 10 mg . No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

► Interacciones^{1,2}

- La dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.
- Pueden requerirse dosis menores de insulina o de sulfonilureas cuando se usan en combinación con dapagliflozina por riesgo de hipoglucemia.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador:

- En monoterapia: sulfonilureas, pioglitazona o gliptinas.
- En doble terapia con metformina: sulfonilureas, pioglitazona o gliptinas.
- En doble terapia con sulfonilureas: pioglitazona o gliptinas.
- En triple terapia con metformina y sulfonilurea: las gliptinas (otros posibles comparadores: pioglitazona y análogos de GLP-1).

Eficacia: SIMILAR o NO INFERIOR a GLIPIZIDA.

- En monoterapia, dapagliflozina no se ha evaluado frente a sulfonilureas, gliptinas ni pioglitazona. La reducción media de HbA1c observada ($-0,66\%$) con dapagliflozina en monoterapia es inferior a las que se observan con metformina, sulfonilureas y pioglitazona (-1% a $-1,5\%$) y similar a la de gliptinas ($-0,5\%$ a $-1,0\%$)^{2,16}.
- En combinación con metformina, dapagliflozina resultó ser no inferior a glipizida combinada con metformina. Su eficacia depende de la función renal, y por tanto puede disminuir en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave y en los mayores de 65 años.

Seguridad: NO CONCLUYENTE.

Según los datos clínicos disponibles, el perfil de seguridad de dapagliflozina parece diferente al de otros antidiabéticos y sus efectos adversos más frecuentes están relacionados con su mecanismo de acción renal.

La incidencia de hipoglucemias con dapagliflozina en monoterapia fue similar a la observada con placebo, y en terapia combinada con metformina fue menor (3,5%) a la observada con glipizida (40,8%). La incidencia de episodios aislados de infecciones del trato urinario (10,8% vs 6,4%), infecciones genitales (12,3% vs 2,7%) y los síntomas relacionados con la depleción de volumen (1,5% vs 0,7%) fueron mayores en los tratados con dapagliflozina frente a glipizida¹⁰. Su perfil de seguridad a largo plazo no está suficientemente establecido.

Ver Tabla 3. Valoración de la seguridad comparada.

Pauta: SIMILAR

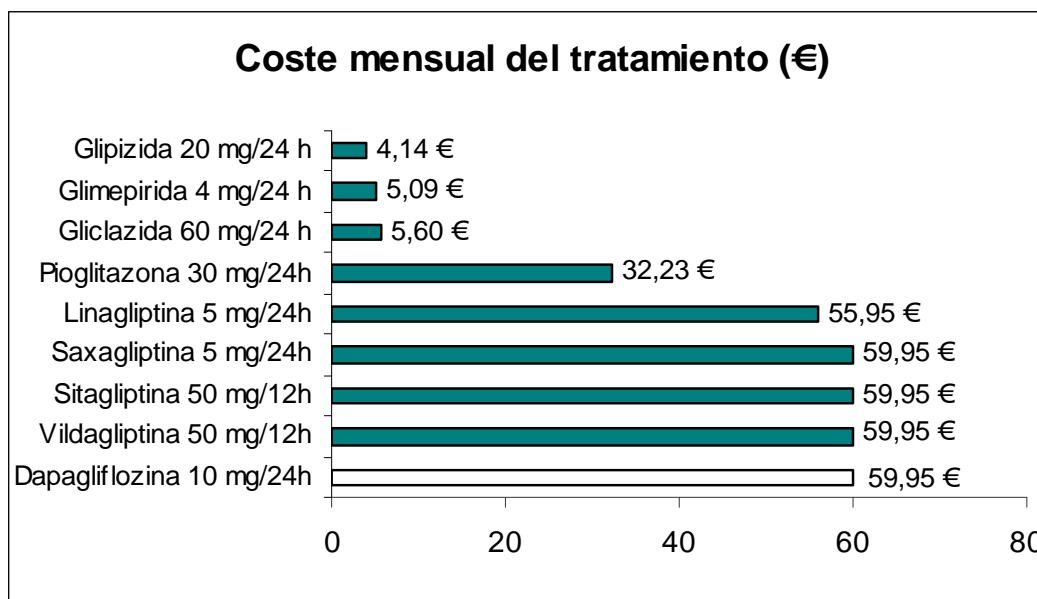
Una vez al día

Coste: SUPERIOR a SULFONILUREA O PIOGLITAZONA Y SIMILAR A LAS GLIPTINAS.

Principio activo	Presentación	PVP (€)	Posología	Coste mes (€)
Dapagliflozina	Forxiga [®] 10 mg, 28 comprimidos	55,95	1 comp/24 h	65,57
Metformina	Metformina 850 mg EFG 50 comprimidos Metformina 1000 mg EFG 50 comprimidos	1,94 2,50	850 - 1000mg/12 h	2,33-3,00
Glipizida	Minodiab 5 mg 100 comp	3,45	5-30 mg/24h	1,04-6,21
Gliclazida	Gliclazida 30 mg 60 comp lib prolong	5,6	30-120mg/24 h	2,50- 11,19
Glimepirida	Glimepirida 2 mg 30 comprimidos Glimepirida 2 mg 120 comprimidos Glimepirida 4 mg 30 comprimidos Glimepirida 4 mg 120 comprimidos	2,54 10,19 5,09 20,37	2-4 mg/24 h	2,54-5,09
Pioglitazona*	Pioglitazona EFG 30 mg 56 comprimidos	60,16	30 mg/día	32,23
Sitagliptina	Januvia [®] , Ristaben [®] , Tesavel [®] , Xelevia [®] , 50 mg 56 comp	111,90	1 comp/12 h	59,95
Linagliptina	Trajenta [®] 5 mg 30 comprimidos	59,95	5 mg/24 h	55,95
Saxagliptina	Onglyza [®] 5 mg 28 comprimidos	55,95	1 comp/24 h	59,95
Vildagliptina	Galvus [®] , Jalra [®] , Xiliar [®] 50 mg 56 comp recubiertos	55,95	1 comp/12 h	59,95

Fuente: Nomenclator Alcantara. Abril 2015

(*) Visado de inspección



LUGAR EN TERAPÉUTICA

Las guías clínicas recomiendan un tratamiento farmacológico escalonado e individualizado de la DM2, teniendo en cuenta factores dependientes del paciente, como su edad, la presencia de comorbilidades asociadas, el grado de control previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes. El primer escalón consiste en iniciar tratamiento con metformina, añadida a dieta y ejercicio. Cuando no se logra un control adecuado con metformina, el siguiente escalón consiste en añadir una sulfonilurea. Para aquellos pacientes que no logran alcanzar los objetivos de control a pesar del tratamiento en combinación doble, el tercer escalón consiste en añadir un tercer fármaco oral o iniciar insulino terapia¹⁷⁻²⁰.

La dapagliflozina no se ha evaluado en términos de mejora de morbi-mortalidad y solo se dispone de resultados en la reducción de la HbA1C. Su eficacia en monoterapia puede considerarse inferior a la de la metformina, sulfonilureas y pioglitazona y similar a la de gliptinas¹⁶ y, en el único ensayo disponible frente a comparador activo, la dapagliflozina asociada a metformina ha mostrado una eficacia no inferior a glipizida¹⁰.

Su perfil de seguridad es diferente a las alternativas disponibles, con baja incidencia de hipoglucemias, aumento de frecuencia de infecciones urinarias y genitales y efectos relacionados con la depleción de volumen^{2,12}. Por su mecanismo de acción, la principal limitación del uso de dapagliflozina es la función renal, por lo que no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal ni en mayores de 75 años, ya que no existe experiencia y en éstos hay más posibilidad de función renal alterada².

La corta duración de los estudios no permite establecer la eficacia y seguridad de dapagliflozina a largo plazo, especialmente respecto al potencial incremento del riesgo de tumores y los efectos a largo plazo sobre la función renal.

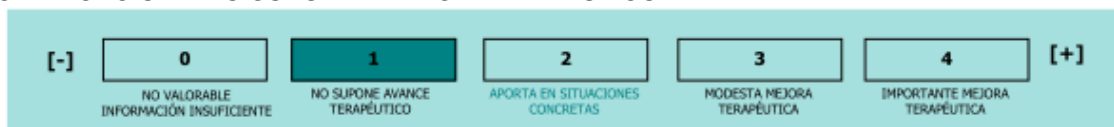
Por todo ello, la dapagliflozina no supone ninguna ventaja en términos de eficacia y seguridad con respecto a otros antidiabéticos orales y únicamente podría considerarse ser una opción en doble o triple terapia, cuando los otros tratamientos disponibles no se consideren adecuados.

CONCLUSIONES

- La dapagliflozina es el primer antidiabético con un mecanismo de acción dependiente de la función renal, que inhibe la reabsorción renal de glucosa, incrementando su eliminación renal. Se ha autorizado en monoterapia de la diabetes mellitus 2 (DM2) cuando metformina no es adecuada debido a intolerancia y la dieta y el ejercicio no logren un control adecuado. También se ha autorizado en tratamiento combinado con otros antidiabéticos, incluyendo la insulina.
- La dapagliflozina no se ha evaluado en términos de mejora de morbi-mortalidad y solo se dispone de resultados en la reducción de la HbA1C. En monoterapia, no se ha evaluado frente a sulfonilureas, gliptinas ni pioglitazona. La dapagliflozina asociada a metformina, en el único ensayo disponible frente a comparador activo, ha mostrado una eficacia no inferior a glipizida. Por su mecanismo de acción, la principal limitación del uso de dapagliflozina es la función renal.
- Su perfil de seguridad es diferente a las alternativas disponibles, con baja incidencia de hipoglucemias, aumento de frecuencia de infecciones urinarias y genitales y de efectos relacionados con la depleción de volumen. No se conoce su seguridad a largo plazo ni sus efectos sobre la función renal.
- Su pauta de administración, una vez al día, no presenta ventajas frente a las alternativas disponibles y su coste es superior al de las sulfonilureas y similar al de las gliptinas.
- Por todo ello, la dapagliflozina no supone ninguna ventaja en términos de eficacia y seguridad con respecto a otros antidiabéticos orales y únicamente podría considerarse ser una opción en doble o triple terapia, cuando los otros tratamientos disponibles no se consideren adecuados

FRASE RESUMEN: “Otra opción más para la individualización del tratamiento antidiabético, pero con perfil de seguridad diferente y poco conocido”.

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO”.



La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, País Vasco y Navarra.

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

COMITÉ DE REDACCIÓN

Cristina Alonso, Médico EAP, Sector Zaragoza I. Lourdes Asensio, Médico EAP, Sector Zaragoza III. Mercedes Aza, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M^º José Buisán, Farmacéutica AP, Sector Barbastro. Ana Clemente, Farmacéutica AP, Sector Teruel. Begoña de Escalante, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Clínico Lozano Blesa. Francisco José Domínguez, Subdirector Médico AP, Sector Barbastro. María Elfau, Farmacéutica AP, Sector Huesca. Miren Arantzazu García, Farmacéutica AP, Sector Alcañiz. Julián Gómez, Facultativo Especialista de Área,

Medicina Interna. Hospital Miguel Servet. Miguel Guiu, Médico EAP, Sector Alcañiz. Carmen Labarta, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza I. M^a Jesús Lallana, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M^a Belén Pina, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II. Nadeia Sainz, Farmacéutica AP, Sector Calatayud. Fernando Sebastián. Director de Coordinación Asistencial. Francisco Javier Tortosa, Médico EAP, Sector Huesca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centro de Información de online de Medicamentos de la AEMPS –CIMA. Ficha Técnica de Forxiga® (dapagliflozina). Laboratorios Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG; noviembre 2013. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: La Agencia [consultado 15 de mayo de 2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=abrirFichaEMEA&especialidad=FORXIGA+10mg+c+omprimidos+recubiertos+con+pelicula&estado=1>
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Forxiga® (dapagliflozina); septiembre 2012. EMEA/H/C/002322. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency. [consultado febrero de 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf
3. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010;33(10):2217-24. doi: 10.2337/dc10-0612.
4. Bailey CJ, Iqbal N, T'joen C, List JF. Dapagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Oct;14(10):951-9. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01659.x.
5. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010 Jun 26;375(9733):2223-33. doi:10.1016/S0140-6736(10)60407-2.
6. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Mar;97(3):1020-31. doi: 10.1210/jc.2011-60.
7. Strojek K, Yoon KH, Hruby V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Oct;13(10):928-38. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01434.x.
8. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care*. 2012 Jul;35(7):1473-8. doi: 10.2337/dc11-1693.
9. Wilding JPH, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;156(6):405-15. doi: 10.1059/0003-4819-156-6-201203200-00003.
10. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Duran-GARCIA S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011Sep;34(9):2015-22. doi: 10.2337/dc11-0606.
11. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2012 May;66(5):446-56. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02911.x.
12. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2012 Oct 18;2(5). doi:pii: e001007. 10.1136/bmjopen-2012-001007.

13. R- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med.* 2012 Jun;44(4):375-93. doi: 10.3109/07853890.2011.560181.
14. Goring S, Hawkins N, Wygant G, Roudaut M, Townsend R, Wood I, Barnett AH. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014 May;16(5):433-42. doi: 10.1111/dom.12239.
15. Leiter LA, Cefalu WT, de Bruin TWA, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin added to usual care in individuals with type 2 diabetes mellitus with preexisting cardiovascular disease: A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week-extension. *J Am Geriatr Soc.* 2014 Jul;62(7):1252-62
16. Drugs for Type 2 Diabetes. Treatment Guidelines from The Medical Letter®. 2014;12(Issue 139):17-24.
17. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
18. Ezkurra P, editor. *Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la redGDPS.* Barcelona: redGDPS y Elsevier España, S.L., 2011. [consultado en mayo 2015]. Disponible en URL: http://www.redgdps.org/gestor/upload/file/guias/guia_gedaps_practica-cinica-2010.pdf
19. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. NICE clinical guideline 87; May 2009 last modified: December 2014. NHS. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). [internet]. Manchester: NICE [consultado en mayo de 2015]. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg87/resources/guidance-type-2-diabetes-pdf>
20. Management of diabetes: A national clinical guideline. No 116; march 2010. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [internet]. Edinburgh: SIGN [consultado mayo 2015]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>

Tabla 3. Valoración de la seguridad comparada.

		DAPAGLIFLOZINA (406)	GLIPIZIDA (408)	NND (IC95%)
RAM RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO ^{1,2,10}	Incidencia, gravedad, desenlace, predicción y prevención (*)	Incidencia global de RAM (318) 27%	Incidencia global de RAM (318): 27%	
		Hipoglucemias total (14) 3,4% Menores (7) 1,7% Graves (0) Ocasionaron interrupción (0)	Hipoglucemias total (162): 39,7% Menores (147): 36% Graves (3) 0,7% Ocasionaron interrupción (6)	3 (3,42 a 2,21) 3 (2,56 a 3,39) 136 (63,93 a -1067,18) 68 (37,90 a 330,52)
		Infecciones genitales - Totales (50) 12,3% - Graves (1) 0,2% - Ocasionan interrupción (2) 0,5%	Infecciones genitales: - Totales (11) 2,7% - Graves 0 - Ocasionan interrupción 0	
		Infecciones urinarias Total (44) 10,8% Hombres (18) 8,0% Mujeres (26) 14,4% Graves: Candidiasis Vulvovaginal (1) 0.2% Causan abandono Balanitis (2) 0.5% Vulvovaginal candidiasis (1) 0.2%	Infecciones urinarias Total (26) 6,4% Hombres (9) 4% Mujeres (17) 9.2% Graves: Candidiasis Vulvovaginal (0) Causan abandono Balanitis (0) Vulvovaginal candidiasis (0)	
		Insuficiencia/fallo renal Total (24) 5,9% Fallo renal agudo (1) 0,2% Disminución aclaramiento creatinina (17) 4,2%	Insuficiencia/fallo renal Total (14) 3,4% Fallo renal agudo (0) 0 Disminución aclaramiento creatinina (7) 1,7%	
		Síntomas depleción (6) Hipotension/deshidrat/hipovol 1,5%	Síntomas depleción(3) Hipotension/deshidrati/hipovol 0,7%	
TASA DE ABANDONOS ¹⁰	% de abandonos por RA (rango)	(37) 9,1%	(24) 5,9%	
LIMITACIONES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA (¿Existe información en los grupos siguientes?) ¹	Niños	No hay datos disponibles		
	Ancianos	- ≥65 años, en general, no se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad. Deben tenerse en cuenta la función renal y el riesgo de depleción de volumen. - ≥75 años o más, no hay datos, no se recomienda.		
	Embarazo	No hay datos en mujeres embarazadas. Por datos en animales, no se recomienda su uso durante el segundo y tercer trimestres de embarazo.		
	Lactancia	Datos en animales muestran la excreción en la leche, así como efectos farmacológicos en las crías lactantes. No debe utilizarse durante la lactancia.		

	Comorbilidad	Insuficiencia renal condiciona eficacia: monitorización. Si aclaramiento de creatinina <60ml/min interrumpir el tratamiento.		
INTERACCIONES¹	Impacto sobre la salud	- Tiazidas y diuréticos del asa: aumento del efecto y el riesgo de deshidratación e hipotensión. - Insulina y sulfonilureas: aumenta el riesgo de hipoglucemia. Puede necesitarse reducción de dosis insulina o secretagogo.		
EFEECTO DE CLASE^{1,2}	Efectos adversos y/o interacciones propias del grupo terapéutico	Por su mecanismo de acción produce glucosuria, lo que hace aumentar la incidencia de infecciones urinarias y genitales.		
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN	Relacionados con la posología y con la forma de administración	No descritos		
PLAN DE RIESGOS Y ALERTAS SEGURIDAD²		-Importantes riesgos identificados: Infecciones genitales Infecciones del tracto urinario -Riesgos potenciales: Hipoglucemia Depleción de volumen Insuficiencia/fallo renal Fracturas óseas Toxicidad hepática Cáncer de vejiga, mama y próstata. -Información insuficiente: En niños, embarazo, lactancia, en pacientes mayores de 65 años, en insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática moderada o grave, e insuficiencia cardiaca.		
DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO^{1,2}		No se dispone de datos suficientes para establecer su seguridad a largo plazo.		
VALORACIÓN GLOBAL DE RAM	A partir de los criterios especificados en los apartados anteriores	Inferior		

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad*)
Nauck MA, et al. Diabetes Care. 2011;34(9):2015-22. (ref 10) (Financiado por AstraZeneca y Bristol-Myers Squibb)	Ensayo clínico de no inferioridad aleatorizado, multicéntrico, doble ciego. Estudio pivotal. Duración: 52 semanas Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de DAP+MET vs GLI+MET Margen de no inferioridad preestablecido: límite superior del intervalo de confianza para la diferencia en el cambio de %HbA _{1c} a las 52 semanas: 0,35%	Criterios de inclusión: Pacientes de edad ≥18 años HbA _{1c} >6,5 y ≤10%. GPA ≤15 Péptido C ≥0,33 nmoles/l. En tratamiento con dosis estable de MET (≥1500mg/día) durante al menos 8 semanas previas a la aleatorización. Criterios de exclusión: Diabetes que no sea DM2. Historia de cetoacidosis, uso de insulina en un año antes del inicio del estudio. IMC <45 Kg/m ² CICr <60 mL/min Albúmina/creatinina en orina >203,4 mg/mmol. Transaminasas séricas o Creatinina cinasa >3 veces superior al valor normal Presión arterial ≥80-110 mmHg Evento cardiovascular (en los 6 meses previos) insuficiencia cardíaca, hepática o renal, respiratoria hematológica, oncología, endocrina, abuso de alcohol u otras sustancias, alergia o hipersensibilidad a los medicamentos en estudio o excipientes, uso de corticoides (equivalente a >10 mg/día de prednisolona) o medicación para perder peso, en los 30 días anteriores, historia de cirugía bariátrica. Embarazo, lactancia.	DAP 10mg+MET n=400 GLI 20mg+MET n=401 Dosis inicial de DAP 2,5mg y 5mg GLI, revisadas cada 21 días durante la primeras 18 semanas hasta llegar a dosis máxima tolerada (20mg de GLI) Entre las semanas 34-52 DAP 10mg/día GLI 20mg/día. DAP+MET n=406 GLI+MET n=408	Variable principal Cambio medio en %HbA _{1c} (semana 52) con respecto a la basal. Diferencia entre grupos en el cambio en %HbA _{1c} (semana 52) Variables secundarias <u>Cambio en el peso a las 52 semanas, respecto al basal.</u> Diferencia entre grupos <u>% de pacientes que alcanzan reducción del peso ≥5%</u> Diferencia entre grupos Seguridad <u>% de pacientes con al menos un episodio de hipoglucemia</u> Diferencia entre grupos Efectos adversos relacionados con el tto. Abandonos por EA EA graves	DAP+MET: -0,52 (-0,66, -0,44) GLI+MET: -0,52 95% IC (-0,60, -0,44) p<0,0001 DAP+MET vs GLI+MET: 0,00 95% IC (-0,11 a 0,11) (p=0,0001) DAP+MET: -3,22 kg GLI+MET: 1,44 kg p<0,0001 DAP+MET vs GLI+MET: -4,657 kg (IC95%: -5,14 a -4,17) p<0,0001 DAP+MET: 33,3 GLI+MET: 2,5 DAP+MET vs GLI+MET: 30,8% (95% IC: 26,0 a 35,7) p<0,0001 DAP+MET: 3,5% GLI+MET: 40,8% DAP+MET vs GLI+MET: -37,2% (95% IC: -42,3 a -21,2) p<0,0001 DAP 27,1% GLP: 27,0% DAP 9,1% - GLI 5,9% DAP 8,6% - GLI 11,3%	Comparador: adecuado En el análisis de eficacia se incluyeron los pacientes de los se obtuvo al menos una dato en alguna variable de eficacia. Análisis por ITTm En el análisis de seguridad se incluyeron los pacientes que recibieron al menos una dosis. Para más datos, ver tabla de seguridad comparada	Total: 5 puntos Aleatorización: 1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 (* <i>Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3</i>)

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad*)
Henry RR et al. Int J Clin Pract. 2012 May;66(5):44-56. (ref 11) NCT00859898 (Financiado por AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Johnson & Johnson, y Lilly)	Ensayo clínico de no inferioridad aleatorizado, multicéntrico, doble ciego. Duración: 24 semanas Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de DAP+MET XR como terapia de inicio vs MET XR y vs DAP <u>Margen de no inferioridad preestablecido: 0,35</u> DAP vs MET XR Test de superioridad MET XR: metformina de liberación retardada.	n=638 pacientes (ITT modificado) DAP 10mg+PBO n=219 MET+PBO n=208 DAP 10 mg + MET XR (n = 211) Criterios de inclusión: Pacientes entre 18-77 años, HbA _{1c} 7,5-12% IMC≤45 kg/m ² Péptido C≥0,33 nmoles/l. Criterios de exclusión: Creatinina μmol/l: Hombres ≥ 132.60 Mujeres ≥ 123.76 Albúmina/creatinina en orina > 1800 mg/g serum Transaminasas sericas o Creatin kinasa > 3 veces superior al valor normal. Diabetes insípida, síntomas de diabetes no controlada (poliuria, polidipsia y pérdida de peso >10%) tres meses anteriores. Enfermedad renal, hepática, hematológica, endocrina, psiquiátrica, oncológica o reumática, insuficiencia cardíaca, evento cardiovascular o presión arterial ≥180-110 mmHg	DAP+PBO/24h MET XR+PBO/24h	Variable principal: Cambio medio en %HbA _{1c} (semana 24) con respecto a la basal. Diferencia entre grupos en el cambio en %HbA _{1c} (semana 24) Cambio medio en el peso a las 24 semanas, respecto al basal, diferencia entre los grupos. Seguridad Hipoglucemias (ninguna grave ni que llevó a abandono tto.) Síntomas de infección urinaria Vulvovaginitis, balanitis y otros síntomas de infecciones genitales EA relacionados con tto. Abandonos por EA: EA graves	DAP+PBO -1,45 (-1,59 a -1,31) MET XR+PBO -1,44 (-1,59 a -1,29) DAP+PBO vs MET XR+PBO: -0,01 (-0,22 a 0,20) (p=0,9144) DAP+PBO vs MET XR+PBO: -1,37 kg (-2,03 a -0,71) (p=0,0001) DAP+MET XR 2,6% DAP+PBO 0,9% MET+PBO 2,9% DAP+MET XR 2,6% hombres; 11,2% mujeres DAP+PBO 5,7% hombres; 15,8% mujeres MET XR+PBO 3,1% hombres; 5,4% mujeres DAP+MET XR 5,1% hombres; 7,8% mujeres DAP+PBO 6,7% hombres; 18,4% mujeres MET XR+PBO 2,1% hombres; 2,7% mujeres DAP+MET XR 19,1% DAP 21,5% PBO 15,4% DAP+MET XR 1% DAP 4,1% MET XR 3,8% DAP+MET XR 3,1% DAP 2,3%; MET XR 1,9%	Comparador: No adecuado. Variables de medida: Adecuadas Criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes: Pacientes no tratados previamente con antidiabéticos (naïve). Otros sesgos o limitaciones: Los pacientes no presentaban contraindicación a metformina	Total: 3 puntos Aleatorización: 1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0 (* <i>Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3.</i>)

DAP: dapagliflozina, MET: metformina, MET XR: metformina de liberación prolongada, GLI: glipizida, GLM: glimepirida, PBO: placebo