

# DAPAGLIFLOZINA / METFORMINA

## Diabetes mellitus tipo 2

2015; (13)  
<http://dx.doi.org/10.11119/FEM2015-13>



<http://www.cadime.es>

<b>NUEVA ASOCIACIÓN</b>	<b>GRUPO TERAPÉUTICO</b>
Dapagliflozina (DCI) / Metformina (DCI)	A10BD15 Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales.
<b>MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)</b>	<b>PRESENTACIONES</b>
▼ Xigduo® (Bristol-Myers Squibb / Astra Zeneca)	Comprimidos recubiertos de 5 mg/850 mg y 5 mg/1000 mg
<b>FECHA DE EVALUACIÓN</b>	<b>CONDICIONES DE DISPENSACIÓN</b>
Noviembre de 2015	Receta médica

### PUNTOS CLAVE

- La dapagliflozina/metformina es una nueva asociación de antidiabéticos autorizada para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes tipo 2 en los que metformina ± otros hipoglucemiantes (incluyendo la insulina) resultan insuficientes para mejorar el control glucémico; o en aquellos que ya estén siendo tratados con esta combinación en comprimidos separados.
- No existe nueva evidencia que aporte información adicional relevante sobre la eficacia y seguridad ya conocida de dapagliflozina, que ha sido considerada que no supone un avance terapéutico.
- En el tratamiento de la diabetes mellitus 2, cuando metformina y/o sulfonilureas están contraindicadas o no se toleran y se necesita doble terapia, se recomiendan las metiglinidas, pioglitazona y gliptinas, seleccionadas individualmente según las características del paciente.
- La combinación dapagliflozina+metformina ha mostrado una eficacia no inferior a glipizida+metformina; se desconoce su seguridad a largo plazo y los efectos sobre la función renal; y, su pauta de administración no presenta ventajas frente a las alternativas disponibles. Por ello, **dapagliflozina/metformina no supone un avance terapéutico** en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.



**NO SUPONE  
UN AVANCE  
TERAPÉUTICO**

*Una nueva asociación de antidiabéticos con incierta seguridad a largo plazo.*

### QUÉ ES

La dapagliflozina/metformina es una nueva asociación a dosis fijas indicada (2 veces al día) en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos, para mejorar el control glucémico, como adyuvante a la dieta y ejercicio en: pacientes no controlados adecuadamente con la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia; en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes (incluyendo insulina) en pacientes no controlados adecuadamente con metformina y estos medicamentos; en pacientes que ya se están tratando con la combinación de dapagliflozina y metformina en comprimidos separados. (1,2).

### TRATAMIENTO DE LA DM2

Quando las medidas no farmacológicas (dieta, control del peso, ejercicio y deshabituación tabáquica) no consiguen un control glucémico adecuado, metformina en monoterapia constituye la primera opción de tratamiento; en caso de intolerancia o contraindicación a metformina las guías de práctica clínica recomiendan las sulfonilureas (gliclazida, glimepirida o glipizida) como alternativa de elección. Cuando la monoterapia, a dosis óptima y con adherencia adecuada, es insuficiente para alcanzar los objetivos de glucemia, las guías proponen la terapia doble con metformina y sulfonilureas; y, en caso de intolerancia o contraindicación a metformina o sulfonilureas puede seleccionarse como alternativa, según las características de cada paciente: metiglinidas, pioglitazona, inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (IDPP-4) o gliptinas, e inhibidores del transportador renal sodio-glucosa 2 (SGLT-2). Ante un deficiente control glucémico a pesar de la doble terapia la recomendación es la insulinización. La triple terapia constituye la alternativa en pacientes con problemas para la insulinización (3-6). [Ver algoritmo](#)



Importante mejora terapéutica



Modesta mejora terapéutica



Aporta en situaciones concretas



No supone un avance terapéutico



No valorable: información insuficiente

## DAPAGLIFLOZINA / METFORMINA FRENTE A SUS COMPARADORES

Comparadores de referencia	GLIPIZIDA + METFORMINA	IDPP-4 (GLIPTINAS)+METFORMINA
Eficacia	No inferior	Ausencia de ensayos comparativos
Seguridad	Diferente, no concluyente	Ausencia de ensayos comparativos
Pauta	Igual	Ausencia de ensayos comparativos
Coste	Más cara que glipizida + metformina	Más barata que gliptinas /metformina

## EFICACIA

Los datos de eficacia proceden de 6 ECA en fase III a doble ciego, 5 de ellos controlados con placebo (1) y 1 controlado con glipizida (7), realizados con dapagliflozina y metformina administrados de forma simultánea, pero en comprimidos separados. No se han realizado estudios de eficacia con la combinación a dosis fijas; ni tampoco estudios comparativos frente a inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (IDPP-4 o gliptinas) en combinación con metformina, comparador de referencia según NICE (8).

La variable principal de eficacia en 5 de los estudios fue la reducción de los niveles plasmáticos de HbA1c con respecto a los niveles basales (media: 7,16-8,16%) (1). En el estudio pivotal, tras 16 semanas de tratamiento, se consiguieron reducciones estadísticamente significativas de HbA1c para todas las dosis de dapagliflozina frente a placebo, lo que apoya la posología propuesta (5 mg/2 veces al día) para la combinación a dosis fijas (9). En el ensayo comparativo de 52 semanas, dapagliflozina+metformina fue no inferior frente a glipizida+metformina, siendo la reducción de HbA1c de -0,52% en ambos grupos [diferencia 0,00% (-0,11 a 0,11)  $p < 0,0001$ ] (7), aunque la EMA consideró que el criterio utilizado como margen de no inferioridad (0,35%) fue demasiado amplio (10). En otros ECA de terapia triple (junto a sitagliptina+metformina o insulina+metformina), en los grupos de dapagliflozina se redujo significativamente la HbA1c con respecto a los grupos placebo (1).

## SEGURIDAD

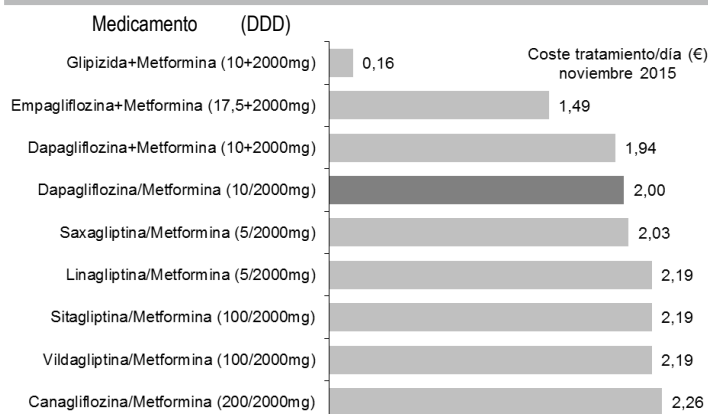
Los datos de seguridad proceden de los ECA de dapagliflozina+metformina así como de los recogidos de los principios activos por separado (1). En el estudio pivotal se notificaron: descenso del aclaramiento renal, dolor de espalda, candidiasis vulvovaginal, aumento de la creatinina (CPK), infecciones del tracto urinario y de vías respiratorias altas. Las reacciones adversas relacionadas con el mecanismo de acción de la dapagliflozina (glucosuria y otras alteraciones genitourinarias) se comunicaron con frecuencia similar a dosis de 5 mg dos veces al día y de 10 mg una vez al día. Los efectos adversos asociados a la metformina (dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea) no parecen incrementarse al administrarlo con dapagliflozina (9).

No se detectaron hipoglucemias graves. En pacientes con alto riesgo cardiovascular y en tratamiento con diuréticos del asa y/o antihipertensivos puede estar incrementado el riesgo de evento cardiovascular al comenzar el tratamiento con dapagliflozina. Una mayor proporción de pacientes desarrollaron insuficiencia renal durante el tratamiento en el grupo de dapagliflozina. Esta asociación está **contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave e insuficiencia hepática, debido a un mayor riesgo de acidosis láctica; especialmente en mayores de 75 años de edad (1,2,11)**. Adicionalmente, una reciente nota informativa de la AEMPS advierte del riesgo de cetoacidosis diabética grave asociada al uso de los SGLT-2, como la dapagliflozina, y la necesidad de vigilar la aparición de este efecto adverso (12). Al igual que para dapagliflozina, el plan de riesgos de la EMA incluyen la vigilancia de aparición de tres riesgos identificados: acidosis láctica e infecciones genitales y del tracto urinario y tumores de vejiga; así como otros riesgos potenciales: hipoglucemia,

disminución de volumen, incremento del hematocrito, fallo o daño renal o hepático, fracturas óseas, cáncer de próstata, de vejiga y mama (10,11).

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional ▼ para detectar nueva información de seguridad.

## COSTE



Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

Esta asociación no se ha evaluado frente al comparador de referencia en terapia doble (IDPP-4 o gliptinas en combinación con metformina). En doble terapia, sólo se ha evaluado frente a glipizida+metformina, mostrándose no inferior en cuanto a su eficacia sobre el control glucémico. Respecto a la seguridad, la principal limitación de uso es la función renal, por lo que el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) señala que dapagliflozina/metformina puede considerarse una opción de tratamiento en pacientes con filtración glomerular >60 mg/min que no presenten enfermedades que puedan causar hipoxia tisular, cuando exista contraindicación o intolerancia a sulfonilureas. Presenta una baja incidencia de hipoglucemias, pero una frecuencia elevada de infecciones genitales y urinarias y efectos relacionados con la reducción de volumen. Se desconocen sus efectos sobre la función renal y seguridad a largo plazo.

La asociación dapagliflozina+metformina parece ofrecer la ventaja de favorecer el cumplimiento, aunque no se han realizado estudios de adherencia. Además, la administración 2 veces al día de la combinación a dosis fijas podría suponer una limitación para la pauta posológica de metformina.

Dada la falta de evidencia sobre la eficacia y seguridad de la combinación a dosis fijas de dapagliflozina/metformina y la incertidumbre de su perfil de seguridad a largo plazo y su seguridad condicionada al mantenimiento de la función renal, la asociación **no supone un avance terapéutico en el tratamiento individualizado de la diabetes mellitus tipo 2**, ya que no parece aportar ventajas frente a alternativas terapéuticas ya disponibles y con mayor experiencia de uso.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico PT-Dapagliflozina\_Met/V1/16062015. 2015.
- 2- Ficha Técnica de Xigduo®. 2014.
- 3- Aguilar Diosdado M et al. Diabetes mellitus. PAI. 2ª ed. 2011.
- 4- NICE. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. CG 87. 2009.
- 5- NICE Pathways. Blood glucose lowering therapy for type 2 diabetes. 2015.
- 6- SIGN. Management of diabetes. SIGN 116. 2010.
- 7- Nauck MA 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*. 2011; 34(9):2015-22.
- 8- NICE. Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. TA288. 2013.
- 9- Schumm-Draeger P et al. Twice-daily dapagliflozin co-administered with metformin in type 2 diabetes: a 16-week randomized, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17(1):42-51.
- 10- EMA. EPAR Forxiga: dapagliflozin. Procedure No. EMEA/H/C/002322. 2012.
- 11- EMA. EPAR Xigduo: dapagliflozin/metformin. Procedure No. EMEA/H/C/002672/0000. 2013.
- 12- AEMPS. Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. 2015.