



Dapagliflozina

Dapagliflozin

Centro Andaluz de Documentación
e Información de Medicamentos
(CADIME)

**Informes de Evaluación de
Medicamentos**

Dapagliflozina

INFORME (2)

2014

Dapagliflozina

Informes de Evaluación de Medicamentos.

Los informes de evaluación de medicamentos, elaborados por el CADIME, tienen el objetivo de servir como herramienta de apoyo a la toma de decisiones para clínicos y gestores, mediante la revisión, evaluación y síntesis de la información científica relativa a los resultados clínicos y económicos de los nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud.

La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Castilla León, Cataluña, Navarra y País Vasco.

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos.

www.cadime.es

Cuesta del Observatorio, 4. Campus Universitario de Cartuja s/n

18080 Granada

España – Spain

CADIME:

Victoria Jiménez Espínola. *Farmacéutica. CADIME.* M^a del Mar Láinez Sánchez. *Médico. CADIME.* Estrella Martínez Sáez. *Farmacéutica. CADIME* Begoña Martínez Vázquez. *Traductora. CADIME.* Antonio Matas Hoces. *Farmacéutico. CADIME.* María Mingorance Ballesteros. *Documentalista. CADIME.* M^a Teresa Nieto Rodríguez. *Farmacéutica. CADIME.* Carmen Suárez Alemán. *Farmacéutica. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA)*

Revisores externos:

M^a del Carmen Vela Márquez. *Farmacéutica de Atención Primaria. DAP Málaga.*

M^a Ángeles Gertrudis Díez. *Medica de Familia. UGC El Palo. DAP Málaga.*

Fecha de finalización del informe: marzo de 2014

ISSN: 2255-4491

DOI: <http://dx.doi.org/10.11119/IEM2014-02>

Este documento puede citarse como: Dapagliflozina. Inf Eval Medicam. [Internet] 2014 [consultado: ^(*)]; (2): [63 p.]. DOI 10.11119/IEM2014-02 Disponible en: http://www.cadime.es/es/listado_informes.cfm

^(*): Fecha de consulta del informe

Conflicto de Intereses

Todos los miembros del grupo de trabajo han realizado una declaración de conflicto de intereses.

El equipo de CADIME y los revisores externos han declarado no tener intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este documento e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

LISTADO DE ABREVIATURAS	5
RESUMEN	6
SUMMARY	9
INTRODUCCIÓN	12
OBJETIVOS.....	18
METODOLOGÍA	19
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN	39
ANÁLISIS COMPARATIVO.....	43
LUGAR EN TERAPÉUTICA	44
ANEXOS	51
BIBLIOGRAFÍA	46

Listado de abreviaturas

ACr	Aclaramiento de creatinina.
AD	Antidiabético.
ADO	Antidiabético oral.
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use.</i>
DAP	Dapagliflozina.
DCI	Denominación común internacional.
DM2	Diabetes mellitus tipo 2.
ECA:	Ensayo clínico aleatorio.
EMA:	<i>European Medicines Agency.</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report.</i>
GLI	Glipizida.
GLM	Glimepirida.
GPA	Glucosa plasmática en ayunas o glucemia basal.
IC	Insuficiencia cardiaca.
IR	Insuficiencia renal.
IMC	Índice de masa corporal.
MET	Metformina.
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PBO	Placebo.
SGLT2	<i>Sodium glucose co-transporter 2.</i> (Transportador renal de glucosa).
SSPA	Sistema Sanitario Público de Andalucía.
TFG	Tasa de filtración glomerular.

Resumen

Dapagliflozina es un nuevo antidiabético oral que actúa incrementando la eliminación renal de glucosa, independientemente de la acción y secreción de insulina. Su eficacia depende de la función renal.

Su uso se ha autorizado para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus 2:

- en monoterapia cuando dieta y ejercicio no logren un control glucémico adecuado en pacientes en los que la metformina no es adecuada debido a intolerancia.
- como tratamiento adicional en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina, cuando éstos, junto con dieta y ejercicio, no logren un control glucémico adecuado.

Se ha restringido su financiación, mediante visado de inspección, a su uso en doble terapia en combinación con metformina.

El objetivo de este informe es evaluar la eficacia y seguridad de dapagliflozina en el tratamiento de la diabetes mellitus 2, asignar una calificación del grado de aportación terapéutica de dapagliflozina en la diabetes mellitus 2 e identificar qué lugar ocupa en el tratamiento de esta enfermedad.

La evaluación se ha llevado a cabo realizando una búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de datos: PubMed, Embase, Cochrane e IDIS, así como en otras fuentes bibliográficas secundarias de medicina basada en la evidencia, boletines farmacoterapéuticos y agencias nacionales o internacionales de medicamentos. Tras la lectura crítica y análisis de los artículos seleccionados, se realiza una síntesis de la evidencia científica disponible, utilizando los formatos adaptados del *Scottish Intercollegiate Network* (SIGN).

Se localizaron diez ECA, de los cuales sólo uno corresponde a una comparación de las consideradas adecuadas [frente a terapia combinada con una sulfonilurea (glicipizida) en pacientes no controlados adecuadamente con metformina, dieta y ejercicio].

Ningún estudio ha evaluado variables de relevancia para los pacientes a excepción de las variables de seguridad. La variable principal de eficacia fue el cambio medio en el %HbA_{1c} con respecto al valor basal, a excepción de un estudio en el que como variable principal se midió el cambio medio en el peso corporal con respecto al basal.

Los pacientes incluidos en los ensayos presentaban características basales muy diferentes a los de la población con diabetes en nuestro medio, que suele ser de más edad y con DM2 de más años de evolución.

La principal limitación de dapagliflozina deriva de su mecanismo de acción, pues su eficacia disminuye al disminuir la función renal. No se recomienda su utilización en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (ACr<60ml/min o TFG <60 ml/min/1,73 m²) ni en personas mayores, en las que la función renal puede estar disminuida.

La evaluación de la seguridad de dapagliflozina incluye la incidencia y tasa de abandonos por efectos adversos, los episodios de hipoglucemia, signos o síntomas de infecciones del tracto genito-urinario, deshidratación, hipovolemia e hipotensión. Queda pendiente la realización de estudios farmacoepidemiológicos post-comercialización para esclarecer su efecto a largo plazo sobre la función renal y el posible efecto en el desarrollo de tumores de mama y vejiga.

La monoterapia con dapagliflozina no se ha evaluado frente a los comparadores adecuados (sulfonilureas, pioglitazona, gliptinas).

En terapia combinada asociada a metformina se evaluó frente a glipizida más metformina resultando de eficacia no inferior con una reducción del %HbA_{1c} de -0,52%, siendo la diferencia entre grupos de 0,00 (IC95%: -0,11 a 0,11).

No existen evidencias comparativas frente a otras opciones de segunda línea.

En los estudios, la incidencia global de efectos adversos con dapagliflozina en monoterapia (21,5%) fue similar a la observada con placebo y mayor que con metformina (15,4%). La hipoglucemia de cualquier tipo fue la reacción adversa más frecuente. La incidencia de hipoglucemias graves fue baja en la mayoría de estudios.

En el estudio comparativo dapagliflozina+metformina frente a glipizida+metformina la incidencia global de efectos fue similar en los dos grupos (27%) y la incidencia de hipoglucemias con dapagliflozina (3,5%) fue significativamente menor que con glipizida (40,8%).

En los ensayos se observó en los grupos tratados con dapagliflozina, junto a dieta y ejercicio, reducciones de peso de entre 2 y 3 kg y un ligero descenso la presión arterial (1 a 5 mmHg).

Su pauta de administración (cada 24 horas) es similar a otros ADOs y su coste similar al de gliptinas y superior a sulfonilureas o pioglitazona genérica.

Su financiación se ha restringido a la terapia combinada con metformina en aquellos pacientes que presenten contraindicación o intolerancia a sulfonilureas como hipoglucemias frecuentes, riesgos asociados al incremento de peso, siempre que no tengan 75 o más años y no presenten insuficiencia renal de moderada a grave.

Por todo lo anterior, consideramos que dapagliflozina **no supone un avance** en la terapéutica de la DM2 con respecto a las alternativas disponibles.

Summary

Dapagliflozin is a new oral antidiabetic agent whose mechanism of action increases renal glucose excretion, independently of insulin secretion or insulin action. The efficacy of dapagliflozin is dependent on renal function.

The use of dapagliflozin has been licensed to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus as:

- monotherapy when diet and exercise alone do not provide adequate glycaemic control in patients for whom the use of metformin is considered inappropriate due to intolerance.
- Add-on combination therapy with other glucose-lowering agents including insulin, when these, together with diet and exercise, do not provide adequate glycaemic control.

Funding has been restricted to the use of dapagliflozin, prior approval, as dual therapy in combination with metformin.

This report aims to assess the efficacy and safety of dapagliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus, rate the added therapeutic value of dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus and identify its current place in therapy.

A systematic literature search was carried out, for the purpose of this evaluation, using PubMed, Embase, Cochrane and IDIS databases as well as other secondary sources of evidence-based medicine, therapeutic bulletins and national and international drug agencies. Following the critical reading and analysis of the selected articles, a summary is made out of the scientific evidence available, using Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) criteria.

Only one randomised clinical trial, out of the ten trials found, was considered to be a suitable comparison (versus a dual therapy in combination with the sulfonylurea glipizide in patients inadequately controlled with metformin, diet and exercise).

No trials have evaluated variables of relevance to patients, except for safety variables. The main efficacy variable in the trials was the change from baseline in HbA_{1c}, except for a study which evaluated the change from baseline in total body weight as main variable.

Baseline characteristics of the patients enrolled in the trials significantly differ from those of the population with diabetes in our society which tend to be of an older age and have a longer history of type 2 diabetes mellitus.

The major limitation of dapagliflozin derives from its mechanism of action, since its efficacy decreases as renal function declines. The use of dapagliflozin is not recommended in patients with moderate to severe renal impairment ((CrCl<60ml/min or GFG <60 ml/min/1.73 m²) nor in elderly patients, in which a decrease in renal function can be expected.

The assessment of safety includes the incidence and rate of discontinuations due to adverse events, episodes of hypoglycaemia, signs or symptoms of genital and urinary tract infections, dehydration, hypovolaemia and hypotension. Further pharmacoepidemiological studies are to be carried out to clarify the long-term effects of dapagliflozin on renal function and the potential effect in the development of breast and bladder tumours.

Dapagliflozin as monotherapy has not been evaluated against adequate comparators (sulfonilureas, pioglitazone, gliptins).

In combination therapy with metformin, the efficacy of dapagliflozin was shown to be non-inferior to glipizide plus metformin, resulting in a mean reduction of 0.52% in HbA_{1c}, with a difference of 0.00 among both groups (95% CI: -0.11 a 0.11).

There are no comparative data against other second-line treatment options.

As shown in the studies, the overall incidence of adverse events with dapagliflozin as monotherapy (21.5%) was similar to that observed with placebo, and greater to that observed with metformin (15.4%). Hypoglycaemia of any type was the adverse event more frequently reported. The incidence of severe hypoglycaemic events observed in most of the studies was low.

The overall incidence of adverse events observed in the study that compared dapagliflozin+metformin against glipizide+metformin was similar for both groups (27%) and

incidence of hypoglycaemic events with dapagliflozin (3.5%) was significantly lower to that observed with glipizide (40.8%).

Reductions of body weight of about 2 to 3 kg and a slight decrease in blood pressure (1 to 5 mmHg) have been observed in all studies in the groups treated with dapagliflozin together with diet and exercise.

Dosing scheme (every 24 hours) is similar to other oral antidiabetic agents and its cost is similar to that for gliptines and higher to that for sulfonylureas or generic pioglitazone.

Funding has been limited to the use of dapagliflozin as dual therapy regimen in combination with metformin as an option for patients with contraindication or intolerance to sulfonylureas, such a those experiencing frequent hypoglycaemic events, weight loss associated risks, as long as they are under 75 years of age and have no moderate to severe renal impairment.

In the light of the above, we consider dapagliflozin means **no therapeutic innovation** in the therapy of type 2 diabetes mellitus over other therapeutic alternatives available.

Introducción

Calificación*



NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

Descripción del medicamento

Nombre genérico: Dapagliflozina (DCI)

Tipo de Novedad: Nuevo principio activo

Grupo terapéutico. Denominación: Fármacos usados en diabetes. Otros fármacos hipoglucemiantes orales, excluyendo insulinas.

Código ATC: A10BX09

Nombre comercial: Forxiga®

Laboratorio: Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca EEIG

Vía de administración: Oral

Fecha autorización EMA: 12/11/2012

Fecha de autorización en España y procedimiento de registro: 23/11/2012

Procedimiento centralizado

Condiciones de dispensación: Prescripción médica. Visado de inspección.

Fecha de comercialización: 11/2013

Presentaciones y precios:

Forma farmacéutica y dosis	Unidades / envase	PVP (€)
Comprimidos 10 mg recubiertos con película	28 comprimidos	55,95

Características del medicamento

*



No valorable. Información insuficiente: La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.



No supone un avance terapéutico: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.



Aporta en situaciones concretas: La novedad puede ser de utilidad en un grupo determinado de pacientes.



Modesta mejora terapéutica: La novedad aporta ventajas en cuanto a eficacia y/o comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.



Importante mejora terapéutica: La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.

Indicaciones clínicas aprobadas

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

- 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 (1,2).
- Como tratamiento adicional en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina, cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logren un control glucémico adecuado (1,2).

Mecanismo de acción

Dapagliflozina es el primero de una nueva clase de ADOs 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 posprandial (1,2).

El efecto glucosúrico de dapagliflozina se observa después de la primera dosis y es continuo durante el intervalo de administración de 24 horas, 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 (1,2).

Farmacocinética

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% (1,2).

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 (1,2).

Menos del 2% dapagliflozina se elimina como dapagliflozina intacta, el resto se metaboliza hasta un metabolito inactivo que se elimina fundamentalmente también mediante excreción urinaria (1,2).

Posología, forma de administración

La dosis recomendada es de 10 mg por vía oral 1 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 (1,2).

Puede tomarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros (1,2).

Condiciones especiales de uso (1,2)

No debe utilizarse en pacientes con DM1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética (1,2).

En insuficiencia renal.

Por su mecanismo de acción, la eficacia de dapagliflozina depende de la función renal, reduciéndose ésta en caso de insuficiencia renal moderada, y probablemente no presente eficacia en pacientes con insuficiencia renal grave. En pacientes con insuficiencia renal leve no es preciso ningún ajuste de dosis. No se recomienda su utilización en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. Debe monitorizarse la función renal antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina y durante el tratamiento al menos una vez al año y si $ACr < 60$ ml/min o $TFG < 60$ ml/min/1,73 m² debe suspenderse el tratamiento. Para función renal que se aproxime a una insuficiencia renal moderada debe monitorizarse la función renal al menos 2 a 4 veces al año. Monitorizar también antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal, y posteriormente de forma periódica (1,2).

En 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 (1,2).

En 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 (1,2).

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 terapéutica limitada en pacientes de 75 o más años, no se recomienda el inicio del tratamiento con dapagliflozina (1,2).

En 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 (1,2).

Uso en pacientes tratados con pioglitazona

Los datos epidemiológicos disponibles para pioglitazona sugieren un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga. Aunque una relación causal entre dapagliflozina y el cáncer de vejiga es improbable, como medida de precaución, no se recomienda el uso de dapagliflozina en asociación con pioglitazona (1,2).

Diabetes mellitus tipo 2

La DM2 es un problema de salud de gran impacto sanitario y social. La padece más del 8% de la población general y es una de las principales causas de ceguera, insuficiencia renal terminal, amputación de miembros inferiores y enfermedad vascular, potenciada además por su frecuente asociación con otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular como la obesidad, la hipertensión arterial y la dislipemia (3).

El control glucémico, uno de los aspectos del abordaje multifactorial de la DM2, ha mostrado su eficacia en la reducción de las complicaciones microvasculares, si bien queda por demostrar que un control glucémico intensivo, antes de que aparezcan las complicaciones crónicas, pueda reducir los episodios cardiovasculares y la mortalidad (4,5).

Tratamiento

Las guías de práctica clínica sobre el tratamiento de la DM2 recomiendan, cuando las medidas no farmacológicas -intervención dietética, control del peso, incremento de la actividad física y deshabituación tabáquica- son insuficientes para conseguir un control glucémico adecuado, utilizar como primera opción metformina en monoterapia. En caso de intolerancia o contraindicación a metformina, en personas que no presenten sobrepeso, las sulfonilureas (gliclazida, glimepirida o glipizida) constituyen la alternativa de elección (3,5-7).

Cuando la modificación de estilos de vida y el tratamiento en monoterapia, con una dosis óptima y una adecuada adherencia al tratamiento, son insuficientes para alcanzar los objetivos terapéuticos, las GPC proponen la terapia doble, asociando una sulfonilurea (principalmente gliclazida, glipizida o glimepirida) a la metformina, por ser la combinación de antidiabéticos orales con mayor experiencia de uso y una mejor relación coste-efectividad frente a otras asociaciones antidiabéticas (3,6-8).

Ante un deficiente control glucémico e intolerancia o contraindicación a metformina y/o sulfonilureas (glipizida, gliclazida y glimepirida), las glinidas, gliptinas (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina), y la pioglitazona pueden considerarse como medicamentos de segunda elección en terapia combinada, de forma individualizada según las características de cada paciente. Los análogos de GLP-1 (exenatida y liraglutida) se recomiendan como opciones para la terapia combinada con metformina y/o sulfonilurea, cuando existe intolerancia o contraindicación a metformina o sulfonilurea y también a

pioglitazona y gliptinas; o como alternativa a la insulinización en pacientes con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (3,6,7,9,10).

Tabla 1. Características comparadas con otros antidiabéticos orales

Nombre	Presentación	Posología	Coste tto/día (€) (*)	Características diferenciales
Dapagliflozina	Comp. 10 y 5 mg	10 mg/24 h	2	Inhíbe la reabsorción de glucosa en los túbulos renales tras la filtración glomerular. Precisa monitorizar función renal No se recomienda en insuficiencia renal moderada-grave
Linagliptina	Comp. 5 mg	5 mg/24 h	2	Aumentan la secreción de insulina por inhibición de la enzima responsable de la degradación de incretinas, Ajustar dosis si IR moderada-grave, excepto con linagliptina". Precaución en IC
Sitagliptina	Comp. 25, 50 y 100 mg	25-100 mg/24 h	2	
Saxagliptina	Comp. 2,5 y 5 mg	2,5-5 mg/24 h	2	
Vildagliptina	Comp. 50 mg	50-100 mg/24 h	2,07	
Metformina	Comp. 850 mg	850 mg/8-12 h	0,09	Disminuye la síntesis hepática de glucosa. Contraindicada en insuficiencia renal, hepática, respiratoria o insuficiencia cardíaca descompensada
Gliclazida	Comp. 30 mg liberac.modificada	30-120 mg/24h	0,19	Estimulan las células beta pancreáticas aumentando la producción de insulina. Constituyen la alternativa en caso de intolerancia o contraindicación a metformina. Pueden producir incremento de peso y en algunos pacientes (IR) aumentan el riesgo de hipoglucemias.
Glimepirida	Comp. 2 y 4 mg	1-4 mg/24 h	0,09	
Glipizida	Comp. 5 mg	5-20 mg/24 h	0,07	
Pioglitazona	Comp. 15 y 30 mg	15-30 mg/24 h	1,12	Aumenta la sensibilidad de las células a la acción de la insulina y disminuye la síntesis hepática de glucosa. Contraindicada en IC.
Repaglinida	Comp. 0,5, 1 y 2 mg	0,5-1mg/8 horas	0,38	Estimulan la liberación de insulina. No cuentan con estudios sobre morbilidad. Producen aumento de peso y aumento del riesgo de hipoglucemias, aunque menos graves que con sulfonilureas en algunos subgrupos, como ancianos o personas que omiten alguna comida.
Nateglinida	Comp. 60, 120 y 180 mg	50-180 mg/8 horas	1,15	

IR: insuficiencia renal, IC: insuficiencia cardíaca

(*) Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

Objetivos

Objetivos principales

- Evaluar la eficacia y seguridad de dapagliflozina, en monoterapia y en terapia combinada frente a otros ADOs en pacientes con DM2.

Objetivos secundarios

- Asignar una calificación del grado de aportación terapéutica de dapagliflozina en la terapéutica de la DM2, en función de los parámetros de eficacia, seguridad, pauta y coste, combinados según el algoritmo correspondiente (11).
- Identificar qué lugar ocupa dapagliflozina en la terapia de la DM2.

Metodología

Criterios de selección de la bibliografía

Criterios de inclusión

- **Población (P):** Pacientes adultos con DM2.
- **Intervención (I):** Tratamiento con dapagliflozina.
- **Comparador (C):**
 - en monoterapia: metformina, sulfonilureas.
 - en doble terapia con metformina: frente a combinaciones de metformina con sulfonilureas o pioglitazona o gliptinas o análogos de GLP-1.
 - en triple terapia con metformina y sulfonilurea: frente a combinaciones de metformina+sulfonilurea+gliptina y metformina+sulfonilurea+pioglitazona.
 - en combinación con insulina +/- otros ADOs: frente a insulina+metformina a ADO.
- **Resultados (O):**
 - Eficacia:
 - Reducción de las complicaciones micro y/o macrovasculares de la diabetes
 - Calidad de vida
 - Reducción de los niveles de HbA_{1c} con respecto al valor basal (variable subrogada aunque ampliamente aceptada como medida de control glucémico a largo plazo y asociada con el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares de la DM2)
 - Modificación del peso o índice de masa corporal (IMC)
 - Eventos cardiovasculares
 - Seguridad:
 - Efectos adversos, tasa de abandonos por efectos adversos, hipoglucemia, signos o síntomas de infecciones del tracto genito-urinario y posible inducción de tumores.
- **Diseño:**
 Informes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, informe de evaluación de la EMA (discusión científica), revisiones sistemáticas, metanálisis, estudios de intervención no controlados, estudios de comparaciones indirectas ajustadas, estudios observacionales o de seguimiento, plan de gestión de riesgos de la ficha técnica y otras evaluaciones o revisiones del medicamento de fuentes de reconocido prestigio.
 Idiomas: español, inglés, francés, italiano o portugués.

Criterios de exclusión:

Estudios no publicados a texto completo (salvo los incluidos en el EPAR de la EMA), editoriales, cartas, descripción o notificación de casos, estudios farmacológicos y/o en animales, revisiones descriptivas, artículos de prensa.

Estrategia documental (Anexo A)

Se realiza una búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de datos: *PubMed*, *Embase*, *Cochrane* e *IDIS*, a partir de la estrategia de búsqueda definida para cada una de ellas. Asimismo, se realiza una búsqueda bibliográfica en otras fuentes bibliográficas secundarias de medicina basada en la evidencia, boletines farmacoterapéuticos y agencias nacionales o internacionales de medicamentos.

Selección de la bibliografía

La selección de los artículos se realiza de acuerdo a los criterios de elegibilidad anteriormente establecidos en base a la pregunta PICO.

Se realiza una primera selección de los artículos por título y/o resumen y posteriormente, se realiza una lectura a texto completo y se excluyen los documentos que no cumplen los criterios de inclusión previamente establecidos.

Evaluación de la calidad de los estudios.

La evaluación de la validez interna de los ensayos clínicos seleccionados para la evaluación del nuevo medicamento y la significación de sus resultados se establece aplicando la escala de Jadad. Por su parte, para la valoración global y la validez externa de dichos ensayos, así como para valorar su utilidad clínica práctica, se utiliza el cuestionario de aplicabilidad.

Tras la lectura crítica y análisis de los artículos seleccionados, se realiza una síntesis de la evidencia científica disponible (eficacia y seguridad), utilizando los formatos adaptados del *Scottish Intercollegiate Network (SIGN)*.

Resultados

Resultados de la búsqueda bibliográfica (Anexo B)

En las bases de datos consultadas, se localizaron un total de 84 artículos de los cuales 37 son repetidos. En la primera selección por título y/o resumen, se eliminan 36, y, tras la lectura del texto completo se elimina 1 más. Resultando finalmente, un total de 10 artículos seleccionados, que cumplen los criterios de inclusión previamente establecidos, y que incluyen 10 ensayos clínicos en fase 3.

Mediante búsqueda manual complementaria se seleccionan dos revisiones sistemáticas sobre eficacia y seguridad de inhibidores del cotransportador renal sodio-glucosa 2 (SGLT2) (25,26 N,R) y una revisión sistemática sobre ADOs (12).

También se selecciona el *EPAR* de la *EMA* (2) y 5 informes de evaluación de dapagliflozina publicadas por otras agencias de evaluación de tecnologías o fuentes de reconocido prestigio (9,13-16).

Motivos de exclusión de artículos

Los artículos excluidos presentan alguna de las siguientes características o condiciones: repetidos, disponibles en otras fuentes, revisiones descriptivas de dapagliflocina, revisiones no sistemáticas, estudios experimentales, estudios preclínicos, estudios farmacológicos, estudios preliminares, estudios en personas sanas, editoriales, cartas, o revisiones no sistemáticas.

Evidencia disponible (Anexo C)

Descripción de los estudios

La eficacia y seguridad de dapagliflozina, en pacientes adultos con DM2, se ha evaluado en 11 ECA doble ciego fase 3 (tabla 2):

- dos en monoterapia realizados frente a placebo (17,18), un estudio de no inferioridad frente a metformina de liberación modificada (19).
- cinco estudios evaluaron frente a placebo la terapia doble con dapagliflozina en combinación con: metformina (20,21), glimepirida (22), pioglitazona (23) e insulina (24).

- un estudio evaluó dapagliflozina en terapia doble asociada a metformina frente a glipizida asociada a metformina (25).

- dos estudios publicados de forma conjunta en los que se evaluó la doble terapia dapagliflozina 5 (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 XR (19).

- un estudio no publicado, recogido en el EPAR, evaluó frente a placebo dapagliflozina en terapia combinada con metformina en pacientes con insuficiencia renal moderada (2).

El doble ciego se mantuvo en todos los estudios a corto plazo (24 semanas), sin embargo durante los períodos de extensión no fue ciego para los investigadores, con la excepción del estudio en pacientes con insuficiencia renal (2), donde se mantuvo el doble ciego tanto durante el período de tratamiento a corto plazo (24 semanas) como en el primer período de extensión a largo plazo (28 semanas más).

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.

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 insulina (2). En el estudio frente a glipizida (25) no se utilizó medicación de rescate.

El objetivo principal de la mayoría de estudios fue demostrar la superioridad de dapagliflozina frente a placebo en la reducción de la HbA_{1c} (hemoglobina glicosilada) a las 24 semanas, sin embargo, en el estudio comparativo, el objetivo fue mostrar la no inferioridad de dapagliflozina en comparación a glipizida, ambas asociadas a metformina a las 52 semanas. Se estableció el límite de no-inferioridad de 0,35% (25), que podría considerarse demasiado amplio, aunque, ya había sido aceptado por el *CHMP* en estudios previos (2).

Se midieron como variables secundarias de eficacia la glucemia en ayunas, glucemia posprandial, proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta terapéutica de HbA_{1c} <7,0% (y <6,5) y el cambio en el peso corporal (2).

En general, la evaluación de la seguridad de dapagliflozina fue similar en todos los estudios, incluyendo como parámetros 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 volumen (2).

Tabla 2. 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								
(17)	ECA pivotal	485	DAP 2,5, 5 y 10 mg	PBO	%HbA _{1c}		24 + 78	Pacientes naive HbA _{1c} ≥7% y ≤10%
(18)	ECA	282	DAP 1, 2,5 y 10 mg	PBO	%HbA _{1c}		24	Pacientes naive HbA _{1c} ≥7% y ≤10%
Terapia doble con metformina								
(20)	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%
(21)	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								
(22)	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								
(23)	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								
(24)	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 ≥30UI/día ± 1 - 2 ADO HbA _{1c} ≥7,5% y ≤10,5%
Monoterapia y terapia doble con metformina como tratamiento de inicio								
(19)	ECA	638	DAP 10 mg + MET XR hasta 2000 mg	DAP 10 mg +PBO o MET XR hasta 2000mg+ PBO	%HbA _{1c}	ITTm	24	Pacientes naive HbA _{1c} ≥7,5% y ≤12%

(19)	ECA No inferioridad DAP vs MET XR	227	DAP10 mg+PBO	MET XR hasta 2000mg+PBO	%HbA _{1c}		24	Pacientes naive HbA _{1c} ≥7,5% y ≤12%
Terapia doble con comparador activo								
(25)	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)	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%

ECA: Ensayo clínico aleatorizado, DAP: dapagliflozina, GLM: glimepirida, GLI: glipizida, INS: insulina, MET: metformina, MET XR: metformina de liberación prolongada, PBO: placebo, PIO: pioglitazona. Naive: no expuestos previamente al fármaco

Se dispone también de dos revisiones sistemáticas de SGLT2; en una de ellas se analizan los resultados de 7 ECA de entre 12 y 52 semanas de duración, que incluyeron 3.398 pacientes en los que se evaluó dapagliflozina en terapia combinada (26); la otra revisión sistemática analiza los resultados de 7 ECA, con duración entre 2 y 48 semanas, que evaluaron dapagliflozina en monoterapia o en terapia combinada en 2.943 pacientes (27).

Posteriormente, en enero de 2014, se actualiza la búsqueda, un metanálisis en red de ensayos destinados a evaluar la eficacia y seguridad de distintos antidiabéticos utilizados como terapia de adición a metformina (28).

Calidad de los estudios

Todos los estudios fueron doble ciego (17,19,20-25); en cinco de ellos se especifica el método para la asignación aleatoria de los pacientes (20-22, 24,25). En los cuatro estudios de combinación con metformina (19-21,25) y en el pivotal de combinación con insulina (24) el análisis estadístico de eficacia se realiza por ITT modificado.

Los estudios que evalúan dapagliflozina en monoterapia (17,18) presentan una puntuación de 4 en la Escala Jadad. Dos estudios: el comparativo de la doble terapia dapagliflozina+metformina frente a glipizida+metformina (25) y el ensayo que evalúa la terapia combinada con insulina (24) presentan una buena calidad metodológica intrínseca, obteniendo 5 puntos en la Escala Jadad. Para el resto de los estudios la puntuación en esta escala es de 3 puntos (19-23).

La variable principal de eficacia medida en los estudios puede considerarse adecuada.

La inclusión de pacientes no tratados previamente con antidiabéticos podría limitar la aplicabilidad de algunos de los estudios (17,19,23). En general los criterios de inclusión y exclusión en cuanto a %HbA_{1c} basal fueron adecuados, salvo en el estudio en el que se incluyeron pacientes con %HbA_{1c}<7,5% (21,25).

Resultados de eficacia (Anexo C)

Efectos sobre el control glucémico (Tabla 3)

- **En monoterapia**

Frente a placebo. Dapagliflozina mostró a las 24 semanas de tratamiento una eficacia en la reducción del %HbA_{1c} modesta pero significativamente superior a placebo siendo la diferencia entre grupos de -0,66% para dapagliflozina 10 mg (17) y de entre -0,54% (17) y -0,84% (18) 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) (19); no obstante, la EMA muestra algunas dudas sobre el tipo de metformina utilizada en este estudio (metformina XR), y su disponibilidad en nuestro entorno (2).

- **En terapia combinada.**

Frente a placebo. En terapia **combinada con metformina** (19,20), **con glimepirida** (22), o **con pioglitazona** (23), dapagliflozina 10 mg fue significativamente más eficaz que placebo, oscilando la diferencia entre grupos entre -0,54% (19,20) y -0,68% (22).

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<0,0001 (25).

Según los resultados del metanálisis en red de ensayos realizados con distintos hipoglucemiantes en combinación con metformina, se observó 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 tiazolidindionas, y, 0,00% (-0,16 a 0,16) respecto a sulfonilureas (28).

- **En terapia combinada con insulina**

Como terapia de adición a insulina, dapagliflozina 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 otro/s ADO. 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 hoc* (24).

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 ADO (2).

Tabla 3. Principales resultados de eficacia: cambio medio en el % HbA_{1c}

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%) p<
Monoterapia	Ferrannini 2010 (17)	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) 0,0005 -0,66 (-0,96 a -0,36) 0,001
	Bailey 2012 (18)	7,92	24	DAP5 (68)	PBO (68)	-0,82 vs -0,02	-0,80 (-1,17 a -0,50) 0,0001
	Henry 2012 (19) Estudio2.	9,03 a 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 (20)	7,92 a 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) 0,0001 -0,54 (-0,74 a -0,34) 0,0001
	Strojek 2011 (22)	8,07 a 8,15	24 Extensión 27	DAP10+GLM (151)	PBO+GLM (146)	-0,82 vs -0,13	-0,68 (-0,86 a -0,51) 0,0001
	Rosenstock 2012 (23)	8,34 a 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) 0,0007 -0,55 (-0,78 a -0,31) 0,0001
	Nauk 2011 (25) No inferioridad: 0,35%	7,64 a 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
Terapia doble de inicio	Henry 2012 (19)	9,14-9,21	24	DAP5mg+MET XR(194) DAP10mg+MET XR(211)	PBO+MET (201) PBO+MET (208)	-2,05 vs -1,35 -1,98 vs -1,44	-0,70 (-0,94 a -0,45) 0,0001 -0,54 (-0,75 a -0,33) 0,0001
Combinación con insulina	Wilding 2012 (24)	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) 0,0001 -0,57 (-0,72 a -0,42) 0,0001
Terapia doble en pacientes con IR	MB102029 (2)	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) 0,561 -0,11 (-0,40 a 0,17) 0,435

Efectos sobre el peso corporal

El efecto en la composición y el peso corporal de la adición de dapagliflozina a metformina se ha evaluado frente a metformina en monoterapia. El peso medio basal fue de 90,91 y 92,06 kg en ambos grupos 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 (2,21).

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

En pacientes naive, la reducción de peso fue mayor con dapagliflozina que con metformina (-3,33 kg vs -1,36 kg) (19).

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 1,44 kg en el grupo de glipizida, siendo la diferencia entre grupos de -4,65kg (-5,14 a -4,17) $p < 0,0001$. En este estudio el efecto en la reducción de peso se mantuvo a los dos años (25).

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 sulfonilureas (28).

Resultados de seguridad (Anexo C; Anexo D)

En relación a la seguridad, en general, dapagliflozina ha sido evaluada de forma similar en todos los estudios, que incluyeron como parámetros de seguridad: incidencia de efectos adversos, tasa de abandonos por efectos adversos, incidencia de episodios de hipoglucemia, signos o síntomas de infecciones del tracto genito-urinario y síntomas de depleción de volumen.

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 efectos 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 una hepatitis inducida por medicamento y/o hepatitis autoinmune (1,2).

Con dapagliflozina en monoterapia la incidencia de efectos adversos fue de 21,55% 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% respectivamente (19).

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 8,65% de los tratados con dapagliflozina frente al 11,3% en el grupo con glipizida, el porcentaje de abandonos fue similar en ambos grupos (2,2% vs 2,0%) (25).

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).

Se observó que dapagliflozina en cualquier dosis produce un descenso de la presión arterial sistólica, que osciló entre -1,3 a -7,2 mmHg (valores de p no comunicados) con dapagliflozina 10 mg en comparación a cambios de +2 a -0,11 mmHg en los grupos control (26).

Hipoglucemias

La hipoglucemias de **cualquier tipo** fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia oscilando su incidencia entre 1,1% a 56,6% dependiendo del tipo de tratamiento de base usado en cada estudio (26). La incidencia de **hipoglucemias graves** fue baja en la mayoría de los estudios (2).

La incidencia de hipoglucemias con dapagliflozina en monoterapia fue similar a la observada con placebo (<4%) (1,2,17) e inferior a la observada con metformina (0,9% vs 2,9%) (19).

En los estudios en que dapagliflozina se asoció a sulfonilurea o insulina se observaron mayores tasas de hipoglucemia. Con dapagliflozina asociada a glibeprida la incidencia de **episodios menores de hipoglucemia** fue del 7,9% comparada con un 4,7% con placebo más glibeprida (22). En la asociación con insulina +/- ADO se produjeron un 53,6% de hipoglucemias totales con dapagliflozina asociada a insulina vs 51,8% en el grupo placebo (24).

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) (25).

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 (2,17,19,20,22,24).

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 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 trato 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 dapagliflozina (25).

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, en el grupo tratado con dapagliflozina se comunicaron infecciones genitales un 12,3% de los pacientes vs al 2,7% de comunicaciones en los pacientes del grupo control. Fueron recurrentes en la mitad de los casos (25).

Muertes

Según el *EPAR* la mortalidad con el uso de dapagliflozina aumenta 3 veces si se comparada con placebo (muertes de pacientes tratados/1000 pacientes año): 6,7 dapagliflozina vs 2,6 placebo (2).

Seguridad cardiovascular

Un metanálisis realizado por la *EMA* muestra que el tratamiento con dapagliflozina no se asoció a un incremento del riesgo cardiovascular (muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebro vascular, 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 antihipertensivos (2).

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 tumores (2).

Efectos sobre el riñón

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 edad (2).

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 placebo (2).

Otros aspectos de seguridad por establecer

No hay evidencias claras, pero no puede excluirse totalmente la posibilidad de que el tratamiento a largo plazo con dapagliflozina aumente la tasa de fracturas óseas (2).

Interacciones

La dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión. Los datos epidemiológicos disponibles para pioglitazona sugieren un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga (1,2).

Aunque una relación causal entre dapagliflozina y el cáncer de vejiga es improbable, como medida de precaución, no se recomienda el uso de dapagliflozina en asociación con pioglitazona (1,2).

Pueden requerirse dosis menores de insulina o de sulfonilureas cuando se usan en combinación con dapagliflozina por riesgo de hipoglucemia (1,2).

Utilización en situaciones especiales

En pacientes con Insuficiencia renal

No se ha estudiado en insuficiencia renal grave ($ACr < 30 \text{ mL/min}$) ni en enfermedad renal terminal.

Un ECA 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 produjeron reducciones de $\%HbA_{1c}$ de -0,32% con placebo y -0,41% y -0,44% con dosis de 5 y 10 mg respectivamente, 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 10 mg. También se detectó una mayor proporción de reacciones adversas relacionadas con insuficiencia o fallo renal, en comparación con placebo (2).

En pacientes con enfermedad cardiovascular

El EPAR de la EMA recoge un ECA fase 3, doble ciego, estratificado por edad, controlado con placebo, de 24 semanas de duración seguido de un período de extensión de 28 semanas, destinado a evaluar el efecto de dapagliflozina 10 mg una vez al día en combinación con un tratamiento hipoglucemiante pre-existente, en hombres ≥ 45 años de edad y mujeres ≥ 50 años de edad con control glucémico inadecuado y enfermedad cardiovascular. Los pacientes en el grupo de dapagliflozina mostraron una reducción media de la HbA_{1c} , desde el inicio hasta la semana 24, estadísticamente significativa en comparación con placebo en todos los sujetos de análisis (-0,46%) y en los dos grupos de edad (<65 años: -0,42%; ≥ 65 años: -0,53%) (2).

La experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) clase I-II según clasificación funcional de la *New York Heart Association (NYHA)* es limitada, e inexistente en la IC de clase III-IV (1).

En pacientes de más edad

En mayores de 65 años es probable que presenten función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal, por lo que no se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina. En pacientes de 75 años o mayores la experiencia es limitada (2).

Evaluación de la eficiencia

Objetivos

- Evaluar la eficiencia de dapagliflozina, en pacientes con DM2 frente a otros hipoglucemiantes.
- estimar el impacto presupuestario de la terapia con dapagliflozina en DM2 en el sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA).

Metodología

La metodología seguida para la evaluación de la eficiencia se basó en los siguientes ítems:

1. Revisión de la literatura. Se ha realizado una búsqueda en las principales bases de datos de literatura científica y en las páginas web de agencias y organizaciones dedicadas a la evaluación de tecnologías sanitarias.
2. Análisis económico comparativo de dapagliflozina en DM2. En base a los resultados de esta revisión sistemática comparada, en la que se concluye que no existen diferencias de eficacia y seguridad de dapagliflozina frente a las alternativas existentes se realizó un análisis de minimización de costes.
3. Estimación del impacto presupuestario para el SSPA con la introducción de dapagliflozina en los pacientes con DM2. Se ha calculado la estimación del impacto presupuestario que supondría la sustitución de sulfonilureas por dapagliflozina, en distintos escenarios, partiendo del consumo de sulfonilureas, ocurrido en Andalucía en el último año.

Resultados

1. Revisión de la literatura

La búsqueda efectuada permitió identificar dos documentos del *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*:

- *Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes*, en el que se evalúa el análisis económico presentado por la industria, identificando sus limitaciones (29).
- *Dapagliflozin combination therapy: costing template*, en la que proporciona un resumen de las implicaciones económicas de las recomendaciones de uso de dapagliflozina en terapia combinada. NICE estima en 22.800£ por 100.000 habitantes, el coste anual asociado con la implementación de las recomendaciones de uso de dapagliflozina, de acuerdo con un modelo estándar. Además considera que el modelo asumido resulta muy sensible a variaciones en el coste de dapagliflozina y en la prevalencia de DM 2 en pacientes adultos (30).

También se incluye el análisis de impacto económico enviado por el laboratorio:

- Impacto presupuestario de dapagliflozina (Forxiga®) en el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2, en combinación con metformina (31).

Utilizado una aproximación epidemiológica para definir la población potencial de iniciar terapia doble con metformina cuando ésta solo con dieta y ejercicio no alcanza el control glucémico adecuado, en los dos años siguientes a la comercialización de dapagliflozina. Se ha estimado la tasa de introducción de dapagliflozina para los años 1 y 2 (4,96% y 4,99%, respectivamente) y la redistribución del resto de tratamientos por esta introducción de acuerdo a lo siguiente:

- o dapagliflozina no desplaza a sulfonilureas de acuerdo a las condiciones de visado.
- o dapagliflozina desplaza al resto de tratamientos, gliptinas, pioglitazona, agonistas GLP-1, e insulina basal asociada o no a gliptinas.

La conclusión de este análisis es que la introducción de dapagliflozina en el mercado como nuevo tratamiento en combinación con metformina en lugar de gliptinas, pioglitazona y agonistas GLP-1 tendría un impacto neutro en el presupuesto de farmacia.

2. Análisis económico de dapagliflozina

En la tabla 4 se compara el coste del tratamiento con dapagliflozina frente al coste del tratamiento con sulfonilureas, pioglitazona o gliptinas y el coste incremental que supondría la utilización dapagliflozina.

Tabla 4. Estimación del coste incremental del tratamiento con dapagliflozina

	Dapagliflozina	Sulfonilureas: glipizida glimепirida glicazida	Pioglitazona	Gliptinas: sitagliptina saxagliptina linagliptina vildagliptina
Coste DDD (€)	2*	0,13*	1,12	2
Coste tratamiento/mes (€)	60	3,9*	33,6	60
Coste tratamiento/año (€)	720	47*	403	720
Coste incremental/año (€) (dapagliflozina frente a los comparadores)	0	673*	317	0

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

(*) Coste medio

3. Impacto presupuestario para el SSPA

En Andalucía se consumieron 45.130.643 DDD de sulfonilureas durante el periodo octubre-2012 a septiembre-2013, con un importe asociado de 5.866.984 € (Fuente: Subdirección de Prestaciones del Servicio Andaluz de Salud).

En la tabla 5 se realiza una estimación del impacto económico anual que supondría, para Andalucía, la sustitución de sulfonilureas por dapagliflozina en los supuestos de que el 25% y el 50% de las DDD de sulfonilurea consumidas cambiaran a dapagliflozina.

Tabla 5. Impacto presupuestario

Tasa de sustitución: sulfonilureas por dapagliflozina	Nº DDD que cambiarían a dapagliflozina	Coste DDD medio incremental (€)	Impacto económico anual en Andalucía (€)
25%	11.282.661	1,87	21.098.576
50%	22.565.321		42.197.150

En Andalucía, la sustitución de sulfonilureas por dapagliflozina en el 50% de los pacientes podría incrementar la factura farmacéutica anual de los medicamentos destinados a la DM2 en 42 millones de €.

Discusión

Un punto crítico para establecer el lugar en la terapéutica de un antidiabético, es definir cuáles son las variables apropiadas para valorarlo, en función de las evidencias ya disponibles.

Para medir la efectividad se proponen variables de punto final fuerte, centradas en el paciente (mortalidad, complicaciones micro y/o macrovasculares y calidad de vida) y variables subrogadas. La HbA_{1c} es una variable subrogada, ampliamente aceptada como medida de control glucémico a largo plazo y asociada con el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares de la DM2, sin embargo estudios recientes cuestionan que estas variables subrogadas puedan predecir con exactitud el efecto de los tratamientos en los resultados en salud (13,33).

Dapaglifozina no se ha evaluado en términos de mejora de morbi-mortalidad ni de calidad de vida. La variable principal de eficacia en la mayoría de estudios ha sido el cambio medio en el %HbA_{1c} con respecto al valor basal y un estudio (21) en el que como variable principal se midió el cambio en el peso corporal.

Dapaglifozina en monoterapia no se ha evaluado frente al comparador adecuado. Frente a placebo la monoterapia con dapaglifozina redujo la HbA_{1c} de forma significativa, en pacientes, que en su mayoría, no eran intolerantes a metformina (17,18). La monoterapia con dapaglifozina mostró una eficacia no inferior a la de metformina de liberación modificada (XR), en pacientes naive con HbA_{1c} basal >9% (19). La EMA considera que este resultado de no inferioridad no se debería extrapolar al resto de preparaciones de metformina disponibles en nuestro entorno (2).

En terapia combinada con metformina se ha evaluado frente a comparador apropiado, combinación de metformina y sulfonilureas (metformina + glipizida) (25), pero no hay comparaciones frente a las combinaciones de metformina más gliptinas o pioglitazona.

Dapaglifozina asociada a metformina resultó no inferior a glipizida (comparador activo) más metformina (25), sin embargo el margen de no inferioridad preestablecido en el estudio (0,35%), se consideró demasiado amplio por parte de la EMA (2). Otros sesgos y

limitaciones de este estudio es que en el flujograma no se reflejan los abandonos del tratamiento por falta de control glucémico, 1 con dapagliflozina (0,2%) y 15 con glipizida (3,7%); también puede existir riesgo de sesgo a causa del volumen y tratamiento de los datos incompletos.

En terapia combinada con sulfonilureas no se ha evaluado frente a los comparadores apropiados, ya que asociada tanto a glimepirida (22) como a pioglitazona (23) se ha evaluado frente a placebo, aunque esta última asociación (dapagliflozina+pioglitazona) está desaconsejada por un potencial aumento del riesgo de cáncer de vejiga (1,2,13).

En terapia combinada con insulina, el comparador apropiado debería ser la insulina sola, en dosis optimizadas para conseguir los objetivos glucémicos, y la insulina a dosis optimizadas más metformina y/o sulfonilureas. Dapagliflozina asociada a insulina sólo se ha evaluado frente a insulina más placebo en un estudio donde la primera dosis de insulina se ajustó para conseguir el mínimo el riesgo de hipoglucemia y no el objetivo HbA_{1c}, posteriormente se permitió la titulación de insulina sólo hasta un máximo de 5 UI/día (<10%) (24).

En general, la reducción media del %HbA_{1c} observada tanto en monoterapia como en terapia doble fueron estadísticamente significativas, sin embargo se puede cuestionar la aplicabilidad de estos resultados, ya que en algunos se incluyeron pacientes no tratados previamente con antidiabéticos (17,19,23), además no se identifica el porcentaje de pacientes tratados con dapagliflozina que consiguen una reducción del -0,5%, considerada de modo arbitrario, como la reducción del %HbA_{1c} que podría tener significación clínica (13,17,20,22,24,25).

Ninguno de los estudios ha analizado los resultados de acuerdo con la duración de la DM2. Según el *EPAR* los criterios de inclusión y exclusión en cuanto a %HbA_{1c} basal en general fueron adecuados (2), no obstante, sus características basales no concuerdan con las que presentan los pacientes con diabetes de nuestro entorno.

En el ensayo que evaluó la modificación en el peso corporal se incluyeron pacientes con %HbA_{1c}<7,5%, además se excluyeron mujeres en edad perimenopáusica, no siendo por tanto los resultados extensibles a este grupo de pacientes (21).

Otras agencias independientes de evaluación de medicamentos:

- La *US Food and Drug Administration (FDA)*, en enero de 2014 ha autorizado la utilización de dapagliflozina junto en dieta y ejercicio, para el tratamiento de la DM2. No obstante ha solicitado nuevos datos que permitan establecer el balance beneficio riesgo al clarificar cuestiones de seguridad, especialmente en relación al posible incremento en la incidencia de cáncer de vejiga y mama, su posible toxicidad hepática, y los posibles efectos a largo y corto plazo sobre la función renal (32).
- El *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* ha aceptado la utilización de dapagliflozina en combinación con metformina o con insulina en pacientes determinados (29):
 - En combinación con metformina, como una opción para el tratamiento de la DM2 siguiendo las mismas recomendaciones que para las gliptinas (7):
 - ✓ Las sulfonilureas son la primera opción para el tratamiento combinado con metformina.
 - ✓ Se puede considerar dapagliflozina, como segunda opción, en lugar de una sulfonilurea, cuando el paciente presenta un elevado riesgo de sufrir hipoglucemias (o sus consecuencias), o es intolerante a las sulfonilureas o éstas están contraindicadas.
 - ✓ La combinación con dapagliflozina, sólo se debe continuar si el paciente obtiene una reducción de al menos un 0,5% en la HbA_{1c}, tras 6 meses de tratamiento. La combinación con dapagliflozina puede ser preferible a la combinación con tiazolidindionas si la ganancia de peso en el paciente pudiese causar o incrementar los problemas relacionados con un peso ya elevado, las tiazolidindionas están contraindicadas, el paciente previamente no toleró o tuvo una baja respuesta a tiazolidindionas.
 - En combinación con insulina, con y sin otros antidiabéticos, como una opción para el tratamiento de la DM2 (29).
 - En triple terapia: combinación con metformina y una sulfonilurea, sólo en el marco de un ensayo clínico (29).

- El *German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)* en su evaluación de marzo de este año ha rechazado la solicitud de financiación por ausencia de pruebas de beneficio adicional del medicamento (16).
- El *Scottish Medicines Consortium* ha aceptado el uso de dapagliflozina y, ante la falta de datos farmacoeconómicos sobre su utilización en monoterapia y la poca solidez del análisis farmacoeconómico de la terapia de adición de dapagliflozina a insulina, ha restringido su uso a la terapia doble con metformina (14).

Análisis comparativo

Fármacos comparadores:

En monoterapia y en combinación con metformina: sulfonilureas, pioglitazona o gliptinas.

En doble terapia en combinación con sulfonilureas: pioglitazona o gliptinas.

En triple terapia con metformina y sulfonilurea: el comparador clave son las gliptinas, otros comparadores son pioglitazona y análogos de GLP-1.

Eficacia:

Dapagliflozina en monoterapia no se ha evaluado frente a sulfonilureas, gliptinas ni pioglitazona. Según una revisión sistemática la reducción media del %HbA_{1c} observada (-0,66%) con dapagliflozina en monoterapia, es inferior a las que se observan con metformina, sulfonilureas y pioglitazona (1%) y algo menor a la de gliptinas (0,7%-0,6%).

Dapagliflozina combinada con metformina resultó 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.

Similar o no inferior a glipizida

Seguridad:

La incidencia de efectos adversos con dapagliflozina fue mayor que con metformina y similar a glipizida.

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 tracto urinario (10,8% vs 6,4%), infecciones genitales (12,3% vs 2,7%), y los síntomas relacionados con la depleción de volumen fue mayor en los tratados con dapagliflozina frente a glipizida (1,5% vs 0,7%). Su perfil de seguridad a largo plazo no está suficientemente establecido.

No concluyente

Pauta:

Una vez al día.

Coste:

Su coste es similar al de las gliptinas y superior al de las sulfonilureas o pioglitazona genérica.

Lugar en terapéutica

Dapagliflozina es un nuevo antidiabético oral que se pertenece a una nueva clase de antidiabéticos con mecanismo de acción dependiente de la función renal, diferente a los antidiabéticos disponibles hasta ahora.

La monoterapia con dapagliflozina se ha evaluado frente a metformina de liberación modificada, resultando de eficacia no inferior, no obstante, la *EMA* considera que este resultado no puede extrapolarse a las preparaciones de metformina disponibles en nuestro entorno.

La monoterapia con dapagliflozina no se ha evaluado frente sulfonilureas, medicamentos con un balance riesgo beneficio conocido a largo plazo, y por tanto no debería considerarse como alternativa a éstas.

En terapia doble en asociación con metformina, sólo se dispone de un ensayo comparativo en el que dapagliflozina mostró una eficacia no inferior a glipizida (25).

No se ha evaluado frente las gliptinas o pioglitazona. Tampoco se ha comparado de forma directa con el resto de alternativas disponibles como secretagogos de acción rápida o análogos de la GLP-1.

En terapia combinada con insulina, sólo se ha evaluado frente a placebo (24).

Estudios indirectos han mostrado para dapagliflozina una eficacia limitada en la reducción de la HbA_{1c}, muy similar a la gliptinas y pioglitazona (28), con reducción de peso entre 2 y 3 kg junto a dieta y ejercicio y un ligero descenso la presión arterial (1,2).

Por su mecanismo de acción, presenta una baja incidencia de hipoglucemias que aumenta al asociarla con sulfonilureas o insulina, sin embargo, la incidencia de hipoglucemias graves fue baja en la mayoría de estudios (2,26).

La principal limitación del uso de dapagliflozina es la función renal, por lo que no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal, tampoco en mayores de 75 años ya que no existe experiencia y en éstos hay más posibilidad de función renal alterada (2).

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. La *EMA* ha establecido un plan de seguimiento postcomercialización donde se monitorizarán los riesgos potenciales de aparición de tumores de vejiga, próstata y mama, eventos cardiovasculares, o insuficiencia renal (2).

CONCLUSIÓN:

Dapagliflozina es el primer antidiabético oral de una nueva clase terapéutica que actúa con distinto mecanismo de acción, inhibiendo de forma específica y reversible la reabsorción renal de glucosa y por tanto incrementando su eliminación renal. La dapagliflozina en monoterapia y en triple terapia no se ha evaluado frente a comparador activo. Un único estudio comparativo mostró para dapagliflozina en doble terapia, en combinación con metformina, una eficacia no inferior a glipizida. No se dispone de datos de sus efectos sobre la función renal y de seguridad a largo plazo. Su pauta de administración no presenta ventajas frente a las alternativas disponibles, y su coste es similar al de las gliptinas. Por todo ello dapagliflozina **NO SUPONE UN AVANCE** en la terapéutica de la DM2.

Se ha restringido su financiación, mediante visado, a su utilización en doble terapia en combinación con metformina, como alternativa a la asociación de metformina con sulfonilurea, en pacientes adultos de 18 o más años, para mejorar el control glucémico cuando la metformina en monoterapia junto con dieta y ejercicio no consigue un control glucémico adecuado.

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+comprimidos+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- Aguilar Diosdado M, coordinador, et al. Proceso Asistencial Integrado Diabetes mellitus, 2ª ed. [Internet]. Sevilla: Consejería de Salud, 2011. [consultado el 04-10-2012]. Disponible en URL: http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/c_1_c_6_planes_estrategias/plan_diabetes/pidma2.pdf
- 4- Holman R, Paul SK, Bethel MA, Neil HAW. 10 year follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N England Journal Med 2008; 359(15):1577-89. doi: [10.1056/NEJMoa0806470](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470).
- 5- 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.
- 6- 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 el 04-10-2012]. Disponible en URL: http://www.redgdps.org/gestor/upload/file/guias/guia_gedaps_practica-clinica-2010.pdf

- 7- Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. NICE clinical guideline 87; march 2010. NHS. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). [internet]. Manchester: NICE [consultado el 11 de febrero de 2013]. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44320/44320.pdf>
- 8- Management of diabetes: A national clinical guideline. No 116; march 2010. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [internet]. Edinburgh: SIGN [consultado octubre 2013]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>
- 9- Type 2 diabetes - Dapagliflozin combination therapy. NICE technology appraisal guidance 288; june 2013. NHS. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [internet]. Manchester: NICE [consultado 11 de octubre 2013]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14193/64270/64270.pdf>
- 10- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08.
- 11- Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Instituto Catalán de la Salud, Aragón y Navarra. CmENM; 2011 [Internet]. Granada: CADIME. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos [consultado 14 de diciembre de 2012]. Disponible en: http://www.cadime.es/docs/fnt/PNT_2011.pdf
- 12- Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med. 2007;147(6):386-99.
- 13- Dapagliflozin. New Drug Eval [Internet] 2012 [consultado febrero 2013]; (121): 3 páginas. Disponible en: http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE_121_Dapagliflozin.pdf
- 14- Dapagliflozin, 5mg and 10mg film-coated tablets (Forxiga®) SMC No. (799/12) 07 December 2012. Scottish Medicines Consortium (SMC) [internet]. Glasgow: SMC [consultado febrero 2013]. Disponible en: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dapagliflozan_Forxiga_FINAL_September_2012_amended_041012_for_website.pdf

15- Pucino F. Dapagliflozin (Farxiga®). Clinical Review. New Drug Application (NDA): Application Number: 202293; December 2013. Food and Drug Administration (FDA) [internet]. Silver Spring (MD): FDA [consultado 20-04-2013] Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/202293Orig1s000MedR.pdf

16- Press releases- Added benefit of dapagliflozin is not proven; march 2013. German Institute for Quality and Efficiency (IQWiG) [Internet]. [consultado 5 de mayo de 2013]. Disponible en: https://www.iqwig.de/en/press/press_releases/press_releases/added_benefit_of_dapagliflozin_is_not_proven.3355.html

17- Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic 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.

18- 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.

19- 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.

20- 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

21- 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 glycaemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Mar;97(3):1020-31. doi: 10.1210/jc.2011-2260.

- 22- Strojek K, Yoon KH, Hrubá 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.
- 23- 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.
- 24- 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.
- 25- 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.
- 26- N- 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:pil: e001007. 10.1136/bmjopen-2012-001007.
- 27- 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.
- 28- 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.

29- Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. NICE Technology Appraisal Guidance 288; June 2013. NHS. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). [internet]. Manchester: NICE [consultado el 13 de septiembre de 2013]. Disponible en URL:

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14193/64270/64270.pdf>

30- Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes: Costing template. NICE Technology Appraisal Guidance 288; June 2013. NHS. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). [internet]. Manchester: NICE [consultado el 5 de noviembre de 2013]. Disponible en URL:

<http://guidance.nice.org.uk/TA288/CostingTemplate/xls/English>

31- AstraZeneca Farmacéutica Spain S.A. y Bristol Myers Squibb S.A.. Impacto presupuestario de dapagliflozina (Forxiga®) en el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2, en combinación con metformina.

32- Dapagliflozin (Farxiga®). Summary Review. New Drug Application (NDA): Application Number: 202293; January 2014 Food and Drug Administration (FDA) [internet]. Silver Spring (MD): FDA [consultado 10-02-2014] Disponible en:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/202293Orig1s000SumR.pdf

33- Yudkin JS, Lipska KJ, Montori VM. The idolatry of the surrogate. BMJ. 2011;343:d7995. doi: 10.1136/bmj.d7995.

Anexos

Anexo A: ESTRATEGIA DOCUMENTAL			
Bases de datos	Estrategia de búsqueda de eficacia y seguridad	Resultados	
<i>PUBMED</i>	#30 Add Search (#29) OR #25	41	41
	#29 Add Search (#28) AND #27	35	
	#28 Add Search (diabetes mellitus[Title/Abstract]) AND type 2[Title/Abstract]	22057	
	#27 Add Search dapagliflozin[Title/Abstract]	79	
	#25 Add Search (#2) AND #5 Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Evaluation Studies; Meta-Analysis; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Reviews; Humans; 80 and over: 80+ years; Adult: 19+ years; Adult: 19-44 years; Aged: 65+ years; Middle Aged + Aged: 45+ years; Middle Aged: 45-64 years; Young Adult: 19-24 years	14	
	#6 Add Search (#2) AND #5	47	
	#5 Add Search "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]	74901	
	#2 Add Search "2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol" [Supplementary Concept]		

EMBASE	<p>#7 #5 OR #6 18</p> <p>#6 #4 AND 'human'/de AND ('controlled study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'review'/de OR 'systematic review'/de OR 'meta analysis'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'multicenter study'/de) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [embase]/lim 11</p> <p>#5 #1 AND 'human'/exp AND ('controlled study'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'phase 3 clinical trial'/exp OR 'phase 4 clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'comparative study'/exp OR 'review'/exp OR 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'multicenter study'/exp) AND [embase]/lim AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) 14</p> <p>#4 dapagliflozin:ab,ti AND 'diabetes mellitus':ab,ti AND type AND 2:ab,ti 77</p> <p>#3 dapagliflozin:ab,ti AND 'diabetes'/exp AND mellitus AND type AND 2:ab,ti 141</p> <p>#2 #1 AND 'human'/de AND ('controlled study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'review'/de OR 'systematic review'/de OR 'meta analysis'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'multicenter study'/de) AND [embase]/lim 52</p> <p>#1 'dapagliflozin'/exp/mj AND 'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp/mj 84</p>	18
COCHRANE LIBRARY	<p>#1 dapagliflozin:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 15</p> <p>#2 "diabetes mellitus":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 15655</p> <p>#3 type 2:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 29379</p> <p>#4 #1 and #2 and #3 14</p>	14

<i>IDIS</i>	Drug: "DAPAGLIFLOZIN 68200430 " AND Disease: "DIABETES MELLITUS 250." AND "type 2" AND ("STUDY RANDOMIZE ADULT 135" OR "STUDY RANDOMIZE GERIATRIC 137" OR "META-ANALYSIS 145" OR "SYSTEMATIC REVIEW 161") AND "ADM ORAL 64"	10 10
Otras fuentes (Buscador: Dapagliflozina)		
<ul style="list-style-type: none"> - European Medicines Agency (EMA): EPAR - National Health Service Evidence (NHS Evidence): Evaluación de medicamentos - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - Haute Autorité de Santé (HAS): Commission Transparence - Boletines ISDB - Medical Letter on Drugs and Therapeutics - National Prescribing Service- Rational Assessment of Drug and Research (NPS-RADAR) - Therapeutics Letter of Therapeutics Initiative - Micromedex: Drugdex - Trip Database - Base de datos Génesis: boletines 		

ANEXO A: ESTRATEGIA DOCUMENTAL DE ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO			
Bases de datos	Estrategia de búsqueda de análisis farmacoeconómico		Resultados
<i>PUBMED</i>	#12	(dapagliflozin) AND costs	1
	#16	(dapagliflozin) AND "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] Schema: all	0
	#25	(cost effectiveness) AND diabetes AND dapagliflozin	1
<i>IDIS</i>	Drug: "DAPAGLIFLOZIN 68200430 " AND Disease: "DIABETES MELLITUS 250." AND Descriptors: "ECON DRUG ECONOMICS 129" OR "ECON COST BENEFIT 130" OR "ECON COST EFFECTIVENESS 131" OR "ECON COST MINIMIZATION 132" OR "ECON COST OF ILLNESS 133" OR "ECON COST UTILITY 134"		0
Otras fuentes			
(Buscador: Dapagliflozina)			
<ul style="list-style-type: none"> - AATRM L'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (Cataluña) - AETMIS Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Interventions en Santé (Québec, Canadá) - AETS Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - Instituto de Salud Carlos III - AHRQ Agency for Healthcare Research and Quality (EE.UU.) - Haute Autorité de Santé (Francia) - CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - IECS Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria - IHE Institute of Health Economics (Canadá) - NHSC National Horizon Scanning Center (Reino Unido) - NHSCRD Centre for Reviews and Dissemination University of York (Reino Unido) - NHSEconomic Evaluation Database (NHS EED) - NICE National Institute for Clinical Excellence (Reino Unido) - OSTEBA Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (País Vasco) 			

Anexo B

Resultados de la búsqueda bibliográfica				
Artículos localizados	Artículos tras eliminar duplicados	Artículos excluidos por título/resumen	Artículos excluidos por texto completo	Artículos seleccionados
84	47	36	1	10
Bases de Datos consultadas: <i>PubMed, EMBASE, Cochrane Library, IDIS.</i>				

Anexo C

TABLA DE EVIDENCIA. ENSAYOS CLÍNICOS							
Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Resultados	Comentarios (#)	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Nauck MA et al. Diabetes Care. 2011;34(9):2015-22. (25) (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. Antecedentes de cetoacidosis, uso de insulina en una 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 Creatina cinasa>3 veces superior al valor normal Presión arterial≥80-110 mmHg Evento cardiovascular (en los 6 meses previos) insuficiencia cardiaca, hepática o renal, respiratoria hematológica, oncológica, endocrina,	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.	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,</u> respecto al basal. Diferencia entre grupos <u>% de pacientes que alcanzan</u>	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 (-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 (-5,14 a -4,17) p<0,0001 DAP+MET: 33,3 GLI+MET: 2,5	Comparador: adecuado En el análisis de eficacia se incluyeron los pacientes de los que se obtuvo al menos un dato en alguna variable de eficacia. Análisis por ITTm En el análisis de seguridad se incluyeron los pacientes que recibieron al menos una dosis. Ver tabla de seguridad comparada	Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1

		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 prednisona) o medicación para perder peso, en los 30 días anteriores, historia de cirugía bariátrica. Embarazo, lactancia.	DAP+MET n=406 GLI+MET n=408	<u>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 Efectos adversos graves:	DAP+MET vs GLI+MET: 30,8% (26,0 a 35,7) p<0,0001 DAP+MET: 3,5% GLI+MET: 40,8% DAP+MET vs GLI+MET: -37,2% (-42,3 a -21,2) p<0,0001 DAP 27,1% vs GLP: 27,0% DAP 9,1% vs GLI 5,9% DAP 8,6% vs GLI 11,3%		
--	--	--	--	---	--	--	--

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Resultados	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Henry RR et al. Int J Clin Pract. 2012 May;66(5):446-56. (19) 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 como terapia de inicio vs MET y vs DAP <u>Margen de no inferioridad preestablecido:</u> 0,35 DAP vs MET Test de superioridad	n=638 pacientes (ITT modificado) DAP 10mg+PBO n=219 MET+PBO n=208 DAP 10 mg + MET (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,	DAP+PBO/24h MET+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 en el peso a las 24 semanas, respecto al basal, diferencia entre los grupos. Seguridad Hipoglucemias (ninguna grave)	DAP+PBO -1,45 (-1.59 a -1.31) MET+PBO -1,44 (-1.59 a -1.29) DAP+PBO vs MET+PBO -0,01 (-0,22 a 0,20) (p=0,9144) DAP+PBO vs MET+PBO -1,37 kg (-2,03 a -0,71) (p=0,0001) DAP+MET 2,6% DAP+PBO 0,9% MET+PBO 2,9%	Comparador: No adecuado. Variables de medida: Adecuadas Criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes: Pacientes no tratados previamente con antidiabéticos (naive). Otros sesgos o limitaciones: Los pacientes no presentaban contraindicación a metformina	Total: puntos Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0

		insuficiencia cardiaca, evento cardiovascular o presión arterial ≥180-110 mmHg		Síntomas de infección urinaria	DAP+MET 2,6% hombres 11,2% mujeres DAP+PBO 5,7% hombres 15,8% mujeres MET+PBO 3,1% hombres 5,4% mujeres		
				Vulvovaginitis, balanitis y otros síntomas de infecciones genitales	DAP+MET 5,1% hombres 7,8% mujeres DAP+PBO 6,7% hombres 18,4% mujeres MET+PBO 2,1% hombres 2,7% mujeres		
				Efectos adversos relacionados con el tto.	DAP+MET 19,1% DAP 21,5% PBO 15,4%		
				Abandonos por EA:	DAP+MET 1% DAP 4,1% MET 3,8%		
				Efectos adversos graves:	DAP+MET 3,1% DAP 2,3% MET 1,9%		

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

Anexo D

VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA						
		DAPAGLIFLOZINA (406)		GLIPIZIDA (408)	NND (IC95%)	
RAM RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO (1,2,14,25).	Incidencia, gravedad, desenlace, predicción y prevención (*)	Incidencia global de RAM (318)	27%	Incidencia global de RAM (318):	27%	
		Hipoglucemias total (14)	3,4%	Hipoglucemias total (162):	39,7%	3 (3,42 a 2,21)
		Menores (7)	1,7%	Menores (147):	36%	3 (2,56 a 3,39)
		Graves (0)		Graves (3)	0,7%	136 (63,93 a -1067)
		Ocasionaron interrupción (0)		Ocasionaron interrupción (6)		68 (37,90 a 330,52)
		Infecciones genitales		Infecciones genitales:		
		- Totales (50)	12,3%	- Totales (11)	2,7%	
		- Graves (1)	0,2%	- Graves	0	
		- Ocasionan interrupción (2)	0,5%	- Ocasionan interrupción	0	
		Infecciones urinarias		Infecciones urinarias		
		Total (44)	10,8%	Total (26)	6,4%	
		Hombres (18)	8,0%	Hombres (9)	4%	
		Mujeres (26)	14,4%	Mujeres (17)	9,2%	
		Graves:		Graves:		
		Candidiasis Vulvovaginal (1)	0,2%	Candidiasis Vulvovaginal (0)		
		Causan abandono		Causan abandono		
		Balanitis (2)	0,5%	Balanitis (0)		
		Vulvovaginal candidiasis (1)	0,2%	Vulvovaginal candidiasis (0)		
		Insuficiencia/fallo renal		Insuficiencia/fallo renal		
		Total (24)	5,9%	Total (14)	3,4%	
		Fallo renal agudo (1)	0,2%	Fallo renal agudo (0)	0	
		Disminución aclaramiento creatinina (17)	4,2%	Disminución aclaramiento creatinina (7)	1,7%	
		Síntomas depleción (6)		Síntomas depleción(3)		
		Hipotension/deshidrat/hipovol	1,5%	Hipotension/deshidrati/hipovol	0,7%	
TASA DE ABANDONOS (25)	% 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.		
INTERACCIONES (1)	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 SEGURIDAD (2)		-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 cardíaca.		
DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO (2,26)		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		