



Xigduo®

Dapagliflozina/ metformina

INFORME
D'AVALUACIÓ
COMPARADA I
DICTAMEN
PHF-APC*

N.09/2015

Indicació avaluada: Tractament de la diabetis mellitus tipus 2 en adults ≥ 18 anys, per millorar el control glucèmic, com a adjuvant a la dieta i exercici en: pacients no controlats adequadament amb la dosi màxima tolerada de metformina en monoteràpia; en combinació amb altres medicaments hipoglucemiants (incloent insulina) en pacients no controlats adequadament amb metformina i aquests medicaments; en pacients que ja s'estan tractant amb la combinació de dapagliflozina i metformina en comprimits separats.

COMPARADORS: sulfonilurees, repaglinida, pioglitazona i gliptines en teràpia doble amb metformina; pioglitazona, gliptines i anàlegs del GLP-1 en teràpia triple amb metformina i sulfonilurees; insulina.

Punts clau

- Dapagliflozina/metformina (DAPA/MET) és una combinació a dosis fixes d'un dels fàrmacs inhibidors del cotransportador sodi-glucosa 2 (SGLT2) i metformina (biguanida àmpliament utilitzada), que s'administra dues vegades al dia per millorar el control glucèmic en pacients amb diabetis mellitus tipus 2.
- Ambdós fàrmacs estan comercialitzats en forma de monocomponent. DAPA ha estat avaluada recentment, conclouent que no suposa un avantatge terapèutic en la indicació aprovada davant de les alternatives ja existents amb major experiència d'ús (**informe d'avaluació comparada i dictamen de dapagliflozina**).
- No existeix nova evidència científica que aportí informació addicional sobre l'eficàcia ja coneguda de dapagliflozina.
- Els assajos disponibles s'han realitzat utilitzant dapagliflozina i metformina com comprimits separats (DAPA+MET) i no amb la combinació a dosis fixes.
- DAPA/MET està contraindicat en pacients amb insuficiència renal moderada-greu (aclariment de creatinina [CICr] < 60 ml/min), ja que l'eficàcia de DAPA depèn de la conservació de la funció renal i a causa d'un major risc d'acidosis làctica per acumulació de MET.
- Pel que fa a la seva seguretat, l'associació DAPA+MET presenta un perfil similar al dels seus components separatament, destacant una baixa incidència d'hipoglucèmies i similar a la del grup placebo + MET ($< 5\%$). Els estudis han mostrat un increment d'infeccions genitals i urinàries, sense estar establertes les conseqüències del tractament a llarg termini sobre el sistema genitourinari.
- Compta amb un pla de seguiment postcomercialització dirigit a ampliar informació sobre les infeccions genitourinàries greus, esdeveniments cardiovasculars, insuficiència renal, efectes hepàtics i aparició de tumors.

Paraules clau: inhibidors del cotransportador sodi-glucosa 2 (SGLT2); diabetis mellitus; triple teràpia; doble teràpia.

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Xigduo® 5 mg/850 mg; 5 mg/1000 mg, comprimits envernissats amb pel·lícula. Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG.

CODI ATC

A10BD15

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Novembre 2013

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Prescripció mèdica

DATA D'AVALUACIÓ

Abril 2015

* Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut

Lloc en la terapèutica

La diabetis mellitus tipus 2 (DM2) és una malaltia crònica de gran impacte sanitari i social. El seu maneig és complex i requereix un enfocament individualitzat, sent un dels objectius fonamentals la prevenció de complicacions micro i macrovasculars ja que la seva morbimortalitat està relacionada fonamentalment amb la malaltia cardiovascular¹.

Les guies de pràctica clínica recomanen, si no s'aconsegueix un control glucèmic adequat amb mesures no farmacològiques (dieta i exercici), iniciar el tractament amb metformina (MET) en monoteràpia com a primera opció. En pacients amb intolerància o contraindicació a MET, les sulfonilurees constitueixen l'alternativa de elecció¹⁻⁵.

En aquells pacients en qui la monoteràpia resulti insuficient (no s'aconsegueixen els valors objectiu d'HbA1c), les guies proposen teràpia doble associant-ne a MET una sulfonilurea (SU), per ser la combinació amb major experiència d'ús i una millor relació cost-efectivitat davant d'altres associacions antidiabètiques dobles^{1,2,4}. Les glitazonas (pioglitazona), glinides i inhibidors de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) es poden considerar alternatives a les SU en tractament combinat, segons les característiques individuals de cada pacient⁵.

Quan la teràpia doble no sigui eficaç, es considera d'elecció l'inici o la intensificació de la teràpia amb insulina, llevat que existeixi algun inconvenient per a la insulinització a causa de les característiques del pacient. Com a alternativa, es

pot considerar l'addició d'un tercer antidiabètic oral¹⁻⁵.

L'associació avaluada conté dapagliflozina i metformina com principis actius associats a dosis fixes. Dapagliflozina, ha rebut recentment la qualificació de "no suposa un avenç terapèutic" per al tractament de la DM2 després de la seva avaluació. Metformina és un fàrmac de primera línia amb àmplia experiència d'ús. La combinació DAPA/MET sembla oferir l'avantatge d'afavorir el compliment, encara que no existeixen estudis d'adherència que ho corroborin. D'altra banda, l'administració dues vegades al dia de la combinació a dosis fixes podria suposar una limitació per a la pauta posològica de metformina.

No s'han realitzat estudis amb la combinació a dosis fixes de DAPA/MET. En un únic estudi davant de comparador actiu, DAPA+MET va presentar una eficàcia similar a glipizida+metformina sobre el control glucèmic. Pel que fa al seu perfil de seguretat, destaquen baixes taxes d'hipoglucèmia associades al seu ús (< 5%) i similars a placebo, i una freqüència elevada d'infeccions genitals i urinàries.

Tenint en compte que l'associació DAPA/MET no ha demostrat ser superior en termes d'eficàcia clínica i donada la incertesa sobre la seva seguretat tant a curt com a llarg termini, la combinació a dosis fixes d'ambdós fàrmacs no sembla aportar avantatges davant de les alternatives terapèutiques ja disponibles i amb major experiència d'ús.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades⁶

L'associació DAPA/MET està indicada en el tractament d'adults ≥ 18 anys com a adjuvant a la dieta i l'exercici físic, per millorar el control glucèmic en les següents situacions:

- Pacients no controlats adequadament amb la dosi màxima tolerada de MET en monoteràpia o en aquells que ja estiguin sent tractats amb la combinació de dapagliflozina i metformina en comprimits diferents.
- En combinació amb altres hipoglucemians, incloent la insulina, en pacients no controlats adequadament amb MET i aquests medicaments.

Mecanisme d'acció^{6,7,8}

Dapagliflozina inhibeix de forma selectiva i reversible el cotransportador sodi-glucosa 2 (SGLT2), que s'expressa de manera selectiva a nivell renal. Independentment a la secreció i acció de la insulina, redueix la reabsorció

renal de glucosa, amb la qual cosa augmenta la seva excreció i disminueix la glucèmia basal i postprandial.

Metformina és una biguanida que disminueix la producció hepàtica de glucosa, augmenta la sensibilitat a la insulina en teixits perifèrics i retarda l'absorció intestinal de glucosa.

Dades farmacocinètiques^{6,7,8}

S'ha demostrat que la combinació DAPA/MET és bioequivalent a dapagliflozina i metformina com a comprimits individuals administrats de forma simultània.

L'administració concomitant amb aliments, en comparació amb l'administració en dejú no va afectar de forma significativa a l'AUC de cap dels components, però atès que l'administració de MET està recomanada amb els àpats per evitar les reaccions adverses gastrointestinals, la combinació DAPA/MET s'ha d'administrar amb aliments.

DAPA s'uneix a proteïnes plasmàtiques en un 91% aproximadament. Es metabolitza extensament al fetge i al ronyó donant lloc a metabòlits inactius que s'eliminen majoritàriament per excreció urinària. La seva semivida d'eliminació és de 12,9 hores. La unió a proteïnes plasmàtiques de MET és insignificant. S'excreta inalterada en orina, i la seva semivida d'eliminació és d'aproximadament 6,5 hores.

Posologia i forma d'administració⁶

En pacients no controlats adequadament amb MET en monoteràpia o amb MET en combinació amb altres medicaments hipoglucemiants incloent insulina.

La dosi recomanada és un comprimit dues vegades al dia. Aquests pacients han de rebre una dosi diària total de DAPA de 10 mg, més la dosi diària total de

MET que prenen o la dosi terapèuticament apropiada més pròxima que ja estiguin prenent. Quan DAPA/MET s'utilitza en combinació amb insulina es pot considerar una dosi menor d'insulina per disminuir el risc d'hipoglucèmia.

En pacients que ja estiguin prenent DAPA i MET en comprimits diferents.

Aquests pacients han de rebre la mateixa dosi diària de DAPA i MET que ja estiguin prenent o la dosi més pròxima terapèuticament apropiada de MET.

Dades d'eficàcia

No s'han realitzat estudis d'eficàcia amb la combinació a dosis fixes de DAPA/MET. Per aquest motiu, l'informe de l'Agència Europea del Medicament inclou estudis farmacocinètics i de bioequivalència per demostrar que els dos fàrmacs administrats separatament són bioequivalents a l'administració de l'associació. També es va establir l'equivalència de l'administració de dapagliflozina 5 mg dues vegades al dia, davant de 10 mg una vegada al dia⁹.

Les dades d'eficàcia procedeixen de 7 estudis fase III aleatoritzats, amb cegament doble, controlats amb placebo (sis d'ells) i un controlat amb glipizida, realitzats amb els dos fàrmacs administrats de forma simultània, però en comprimits separats. Veure taula 1.

Taula 1. Característiques dels assajos clínics inclosos:

Estudis	Disseny	Població	Durada	Grup Intervenció	Grup control
Estudis davant de placebo					
Estudi D1691C00003¹⁰	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	Pacients amb DM2 no controlats amb MET en monoteràpia	16 setmanes	DAPA 2,5; 5 mg 2 vegades al dia i 10 mg 1 vegada al dia + MET	PBO + MET
Estudi MB102014¹¹	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	Pacients amb DM2 no controlats amb MET en monoteràpia	24 + 78 setmanes	DAPA 2,5, 5 i 10 mg + MET	PBO + MET
Estudi D1690C00012¹²	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	Pacients amb DM2 no controlats amb MET en monoteràpia	24 + 78 setmanes	DAPA 10 mg + MET	PBO + MET
Estudi davant de comparador actiu					
Estudi D1690C00004¹³	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	Pacients amb DM2 no controlats amb MET en monoteràpia (≥ 1500 mg/dia)	52 + 156 setmanes	DAPA 2,5, 5 i 10 mg + MET	GLI + MET
Estudis amb teràpia triple					
Estudi D1690C00010¹⁴	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	Pacients amb DM2 no controlats amb iDPP4 sol o iDPP4 + MET	24 + 24 setmanes	DAPA 10 mg + SIT \pm MET	PBO + SIT \pm MET
Estudi D1690C00006¹⁵	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	Pacients amb DM2 no controlats amb insulina (≥ 30 UI)	24 + 80 setmanes	DAPA 2,5, 5 i 10 mg + INS ± 1 o 2 ADO	PBO + INS ± 1 o 2 ADO
Matthaei et al¹⁶ (no inclòs en EPAR)	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	Pacients amb DM2 no controlats amb MET + SU	24 setmanes	DAPA 10 mg + MET + SU	PBO + MET + SU

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ADO: antidiabètic oral; DAPA: Dapagliflozina; GLI: glipizida; INS: insulina; MET: metformina; PBO: placebo; SIT: sitagliptina; SU: sulfonilurea.

Els resultats dels estudis presentats per a l'autorització de DAPA/MET han estat analitzats a l'informe d'avaluació de dapagliflozina, a excepció de l'estudi de 16 setmanes (considerat com a pivot) en el qual es va avaluar l'eficàcia i seguretat de DAPA a diferents dosis en combinació amb metformina davant de placebo¹⁰.

La variable principal d'eficàcia als estudis va ser la reducció dels nivells plasmàtics d'HbA1c des de l'inici fins al final del tractament, a excepció de l'estudi D1690C00012¹² on la variable principal d'eficàcia va ser el canvi en el pes corporal a les 24 setmanes de tractament.

Els estudis van incloure un total de 3.200 pacients; un 22,8% eren ≥ 65 anys i només un 2% ≥ 75 anys. La majoria dels pacients van ser de raça blanca (86%). El rang de l'Hb1Ac basal mitjana va ser de 7,16% - 8,16%.

El rang de dosis de MET permeses als estudis va ser de 1500 mg/dia fins a 3000 mg/dia.

Efectes sobre el control glucèmic

A l'estudi considerat pivot¹⁰, es va comparar l'eficàcia de DAPA afegida a MET en pacients no controlats adequadament amb metformina en monoteràpia davant de placebo + MET. A les 16 setmanes de tractament es van aconseguir reduccions de l'Hb1Ac estadísticament significatives per a totes les dosis de dapagliflozina (DAPA 2,5 mg, 5 mg i 10 mg) davant de placebo. La reducció en l'Hb1Ac aconseguida per DAPA 10 mg una vegada al dia va ser consistent respecte al resultat assolit en el grup de tractament de DAPA 5 mg dues vegades al dia, la qual cosa recolza la posologia proposada per a la combinació a dosis fixes.

Taula 2. Reducció d'Hb1Ac % a l'estudi D1691C00003.

Variable	Hb1Ac % (basal)	Reducció Hb1Ac %	Diferència vs. PBO (IC95%)
PBO + MET (N=101)	7,94	-0,30	--
DAPA 5 mg/ 2 vegades al dia + MET (N=99)	7,79	-0,65	-0,35 (IC95% -0,52 a -0,18 p<0,0001)
DAPA 10 mg/ 1 vegada dia + MET (N=99)	7,71	-0,59	-0,29 (IC95% -0,45 a -0,12 p=0,0007)

DAPA: Dapagliflozina; **MET:** metformina; **PBO:** placebo.

Als altres dos estudis^{11,12} en els quals es va avaluar el tractament combinat DAPA + MET davant de placebo, les reduccions en el valor d'Hb1Ac respecte al valor basal aconseguides van ser estadísticament

significatives (-0,54% i -0,28% per a DAPA 10 mg; p<0,0001)¹⁰, encara que bastant modestes sobretot en el cas del segon estudi¹².

DAPA + MET davant de comparador actiu (glipizida + MET)

A l'únic assaig davant de comparador actiu, la doble teràpia amb dapagliflozina associada a metformina va ser similar a glipizida combinada amb metformina ja que es va assolir el criteri de no inferioritat prefixat (0,35%). A les 52 setmanes es va observar una reducció moderada de -0,52% en l'HbA1c en ambdós grups, sense existir diferència entre ells¹³ (p<0,0001). Les característiques basals de la població i el percentatge de pacients que van assolir la dosi màxima en el grup de glipizida poden haver contribuït als resultats obtinguts en el grup control i dificultar l'extrapolació dels resultats a la pràctica clínica habitual.

Estudis de combinació (teràpia triple) davant de placebo

En pacients mal controlats amb sitagliptina 100 mg + MET (≥ 1500 mg/dia), es va avaluar l'eficàcia de DAPA 10 mg en combinació amb sitagliptina \pm MET. Als pacients tractats amb la triple teràpia, es va obtenir una reducció d'HbA1c davant de placebo estadísticament significativa de -0,40% (IC95% -0,58 a -0,23) en la setmana 24. Aquests resultats es van mantenir en la setmana 48 (-0,59%)¹⁴.

Un altre estudi, de 24 setmanes de durada, va ser dissenyat per avaluar l'eficàcia de DAPA 2,5, 5 i 10 mg en combinació amb insulina, amb o sense altres antidiabètics orals¹⁵. Es va realitzar una anàlisi post hoc en un subgrup de pacients que van rebre DAPA o placebo en combinació amb insulina + MET. La reducció mitjana observada d'HbA1c davant de placebo va ser de -0,45%, -0,52% i -0,60% per a les diferents dosis DAPA 2,5 mg, 5 mg i 10 mg respectivament.

Un últim estudi va avaluar l'eficàcia i seguretat de DAPA 10 mg en pacients no controlats amb la combinació MET + SU¹⁶. Als pacients tractats amb la triple teràpia, es va obtenir una reducció dels nivells d'HbA1c davant de placebo estadísticament significativa de -0,69% (p<0,0001) després de 24 setmanes de tractament.

A continuació, la taula 3 sintetitza els resultats dels estudis davant de comparador actiu i els tres estudis de combinació (triple teràpia).

Taula 3. Reducció Hb1Ac % dels estudis D1690C00004, D1690C00010, D1690C00006 i Matthaai et al.

Variable	Estudi D1690C00004		Estudi D1690C00010		Estudi D1690C00006		Estudi Matthaai et al.	
	DAPA + MET (N=400)	GLIP + MET (N=401)	DAPA + SIT + MET (N=113)	PBO + SIT + MET (N=113)	DAPA + INS + MET (N=83)	PBO + INS + MET (N=78)	DAPA + MET + SU (N=108)	PBO + MET + SU (N=108)
Hb1Ac % (basal)	7,69	7,74	7,80	7,87	8,52	8,43	8,08	8,24
Reducció Hb1Ac %	-0,52	-0,52	-0,43	-0,02	-0,93	-0,31	-0,86	-0,17
Diferència vs. PBO (IC95%; valor de p)	--	--	-0,40 (IC95% -0,58 a -0,23; p<0,001)	--	-0,61 (IC95% -0,83 a 0,40; p<0,001)	--	-0,69 (IC95% -1,00 a -0,72; p<0,001)	--
Diferència vs. GLIP (IC95%)	0,00 (-0,11 a 0,11)	--	--	--	--	--	--	--

DAPA: Dapagliflozina; **INS:** insulina; **MET:** metformina; **PBO:** placebo; **SIT:** sitagliptina; **SU:** sulfonilurea.

Efectes sobre el pes corporal

A un dels estudis presentats prèviament la variable principal d'eficàcia va ser el canvi en el pes corporal a les 24 setmanes de tractament¹². A la resta dels estudis, la reducció de pes es va mesurar com a variable

secundària d'eficàcia. Els resultats corresponents a aquesta variable van ser comentats a l'informe d'avaluació de dapagliflozina.

Dades de seguretat

Les dades de seguretat sobre la combinació DAPA/MET procedeixen de l'anàlisi de les dades de l'estudi pivot i la resta d'estudis controlats amb placebo de DAPA afegida a MET. A més es disposa de les dades de seguretat dels principis actius per separat.

A l'estudi D1691C00003¹⁰ els efectes adversos més comuns després de l'administració de DAPA 5 mg dues vegades al dia + MET a les 16 setmanes davant de placebo van ser: descens de l'aclariment renal, dolor d'esquena, candidiasi vulvovaginal, augment de la creatinina quinasa, infeccions del tracte respiratori superior, infeccions del tracte urinari i faringitis.

El perfil d'efectes adversos observats és concordant amb el perfil conegut per a cada un dels dos fàrmacs en monoteràpia. Les reaccions adverses relacionades amb el mecanisme d'acció de DAPA com glucosúria i altres alteracions a nivell genitourinari van ser comunicades amb una freqüència similar en la posologia de 5 mg dues vegades al dia i en la de 10 mg una vegada al dia. Els efectes adversos més comunament associats al tractament amb MET són dolor abdominal, nàusees, vòmits i diarrea, que no semblen incrementar-se en administrar-la junt amb DAPA⁹.

En general, la incidència global de reaccions greus o que van motivar l'abandonament, va ser baixa (0,2% - 0,4%) i es va distribuir de forma equilibrada entre els diferents grups de tractament⁶.

Reaccions adverses^{6,9}

Les reaccions adverses d'especial interès i notificades als estudis amb DAPA + MET van ser les següents:

Hipoglucèmies: als estudis amb DAPA + MET es van notificar episodis menors d'hipoglucèmia amb freqüències similars en el grup tractat amb DAPA 10 mg + MET (6,9%) davant de placebo + MET (5,5%)⁶. A l'estudi en el qual es va associar DAPA + MET + insulina, la incidència d'hipoglucèmia va ser més elevada (54,6% - 62,9%) vs. placebo (42,6%). No es van notificar episodis greus d'hipoglucèmia ni abandonaments del tractament deguts a aquesta causa.

Seguretat cardiovascular: encara que els estudis fase III per a l'autorització de la combinació no van ser dissenyats per avaluar la seguretat cardiovascular (CV), no van existir esdeveniments destacables en cap dels estudis ni en els seus períodes d'extensió. En pacients amb alt risc CV que estiguin en tractament concomitant amb diürètics de la nansa i/o antihipertensius, el risc d'experimentar un esdeveniment CV pot incrementar quan es comenci el tractament amb dapagliflozina.

Infeccions urinàries i genitals: el percentatge de pacients que va presentar almenys una infecció de vies urinàries va ser superior en el grup de DAPA/MET (2% - 11,8%) en comparació amb el grup placebo (1% - 5,1%) als estudis a llarg termini. Malgrat que aquestes infeccions van ser de caràcter lleu-moderat,

no van motivar l'abandonament del tractament i es van presentar majoritàriament en dones i en subjectes amb antecedents. No es coneixen les conseqüències a llarg termini d'aquestes infeccions ni l'efecte de les seves recurrències als pacients en tractament amb DAPA o alguna combinació que la contingui. La proporció de pacients amb infecció de vies genitals va ser superior també en el grup de DAPA (3% - 14,6%) respecte a placebo (1% - 5,1%). Aquestes infeccions van ser lleus-moderades i en la majoria dels casos van respondre a un cicle inicial de tractament convencional i no van ser motiu de suspensió del tractament.

Alteració de la funció renal: una major proporció de pacients va desenvolupar insuficiència renal durant el tractament en el grup de DAPA (1,5% - 4,4%) en comparació amb el grup placebo (1,5% - 2%) en els assajos a llarg termini en els quals es va afegir DAPA al tractament amb MET¹⁰.

Depleció de volum: s'han notificat reaccions relacionades amb depleció de volum (incloent deshidratació, hipovolèmia o hipotensió) en un 0% - 2,5% dels pacients tractats amb DAPA 10 mg en comparació amb placebo (0% - 1,5%). Es van comunicar també increments en l'hematòcrit al grup dels pacients tractats amb DAPA als assajos fase III.

Dany hepàtic: s'inclou com a risc potencial en el pla de gestió de riscos de DAPA ja que a l'estudi D1690C00004 hi ha un cas descrit d'un pacient amb hepatitis associada a DAPA o hepatitis autoimmune. DAPA/MET està contraindicat en pacients amb insuficiència hepàtica.

Canvis en el perfil lipídic: es desconeix la rellevància clínica dels canvis observats (augment del colesterol total, HDL i LDL) en el tractament amb DAPA 10 mg.

Fractures òssies: identificades com a risc potencial dins del pla de riscos de DAPA a causa d'un increment als marcadors de resorció òssia al grup de pacients tractats amb DAPA respecte a placebo.

Tumors: s'ha observat un risc relatiu associat a DAPA > 1 per a tumors de bufeta, pròstata i mama però no ha estat estadísticament significatiu en cap d'ells. No s'han descrit nous casos amb l'associació DAPA/MET a llarg termini.

Contraindicacions⁶

- Hipersensibilitat als principis actius i/o excipients.
- Cetoacidosis diabètica i precoma diabètic.
- Insuficiència renal moderada i greu (ClCr < 60 ml/min) i insuficiència hepàtica.
- Quadres aguts que puguin alterar la funció renal com deshidratació, infecció greu o xoc.

- Malaltia aguda o crònica que pugui causar hipòxia tissular com insuficiència cardíaca o respiratòria, infart de miocardi recent o xoc.
- Intoxicació etílica aguda, alcoholisme.

Precaucions⁶

- DAPA/MET no s'ha d'utilitzar en pacients amb DM1, ni per al tractament de la cetoacidosis diabètica.
- Acidosis làctica. És una reacció metabòlica molt poc freqüent però greu i que pot aparèixer associada particularment a l'ús de MET. L'ús de la combinació DAPA/MET en pacients amb insuficiència renal moderada a greu i insuficiència hepàtica està contraindicat a causa d'un major risc d'acidosis làctica.
- Pacients amb risc de depleció de volum, hipotensió i/o desequilibris electrolítics. DAPA augmenta la diüresi, associada a un lleuger descens de la pressió arterial. No es recomana, per tant, l'ús de DAPA/MET en pacients en tractament amb diürètics de la nansa o amb patologies agudes que comportin depleció de volum.
- Infeccions del tracte urinari. L'excreció urinària de glucosa es pot associar a un augment del risc d'infeccions del tracte urinari. Es considerarà la interrupció temporal de DAPA durant el tractament de la pielonefritis o d'una infecció del tracte urinari.
- Insuficiència cardíaca. L'experiència d'ús és limitada en la classe I-II de la NYHA i no hi ha experiència en estudis clínics amb DAPA en la classe III-IV.
- Ús en pacients tractats amb pioglitazona. Les dades epidemiològiques disponibles per a pioglitazona associen el seu ús a un lleuger augment del risc de càncer de bufeta. Encara que una relació causal entre dapagliflozina i el càncer de bufeta és improbable, com a mesura de precaució no es recomana l'ús combinat d'ambdós fàrmacs.
- Administració de medis de contrast iodat. Pot produir fallida renal i per tant acumulació de metformina (risc d'acidosis làctica). DAPA/MET s'ha d'interrompre abans de realitzar la prova i no s'ha de tornar a administrar fins passades 48 hores.

Interaccions amb aliments i medicaments⁶

- No s'han realitzat estudis d'interaccions amb la combinació DAPA/MET, però sí que es disposa d'aquesta informació corresponent per a cada un dels fàrmacs de manera individual.
- DAPA pot augmentar l'efecte diürètic de les tiazides i diürètics de la nansa: pot augmentar el risc de deshidratació i hipotensió. Es poden requerir dosis

menors d'insulina o de sulfonilurees quan s'utilitzen en combinació amb dapagliflozina degut al risc d'hipoglucèmia.

- S'ha d'informar el pacient i realitzar controls més freqüents de la glucèmia quan MET es combina amb glucocorticoides, agonistes beta-2 i diürètics. Els diürètics de la nansa especialment poden augmentar el risc d'acidosi làctica.

Utilització en grups especials^{6,9}

Pacients d'edat avançada: Atès que l'eficàcia de DAPA depèn de la funció renal i que MET és eliminada en part pel ronyó, la combinació DAPA/MET s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients ≥ 65 anys d'edat. L'ús de la combinació DAPA/MET no es recomana en pacients ≥ 75 anys a causa de la limitada experiència en aquests pacients.

Pacients pediàtrics: No s'ha estudiat el seu ús en població pediàtrica (< 18 anys).

Insuficiència renal: No es recomana cap ajust en pacients amb insuficiència renal (IR) lleu. No s'ha d'utilitzar en pacients amb IR moderada a greu (CICr < 60 ml/min o taxa de filtració glomerular estimada < 60 ml/min/1,73m²).

Insuficiència hepàtica: La combinació DAPA/MET està contraindicada en insuficiència hepàtica a causa del risc d'acidosi làctica en aquests pacients amb l'ús de MET.

Embaràs: No es recomana el seu ús durant l'embaràs.

Lactància: No es recomana el seu ús durant el període de lactància.

Pla de gestió de riscos⁹

Tots els nous medicaments en el moment de la seva comercialització disposen de menys informació sobre la seva eficàcia i seguretat en condicions de pràctica clínica habitual que altres alternatives. La seva experiència d'ús a llarg termini és limitada i requereixen un seguiment rigorós fins a aconseguir acumular una major experiència. Per aquesta raó, per a tots els nous fàrmacs autoritzats l'EMA sol·licita establir un pla de riscos.

En el cas de la combinació a dosis fixes DAPA/MET, el pla de gestió de riscos inclou 3 riscos importants identificats (infeccions genitals i del tracte urinari, acidosi làctica) i 10 riscos importants potencials (hipoglucèmia, depleció de volum, increment de l'hematòcrit i les seves conseqüències clíniques, fallida o dany renal, fractures òssies, dany hepàtic, càncer de pròstata, de bufeta i mama, ús fora d'indicació en determinats grups de població). S'estableix que existeix manca d'informació o dades limitades en població pediàtrica i d'edat avançada, en dones embarassades, pacients amb malaltia renal terminal, insuficiència hepàtica moderada i greu i fallida cardíaca congestiva (classe III i IV de la NYHA). En cada un d'aquests casos es recomana dur a terme activitats de farmacovigilància rutinària.

Costos

Cost incremental

A la taula 4 es presenten els costos del tractament amb l'associació DAPA/MET a dosis fixes davant dels diferents fàrmacs considerats de primera línia per a cada una de les indicacions considerades.

Taula 4. Comparativa de cost del tractament avaluat davant d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2015.

	DAPA/MET	Components separatament	Pac. no controlats amb MET	Triple teràpia (amb insulina o amb sulfonilurea)		
		MET + DAPA	MET + SU	MET + PIO	MET + IDDP4	MET + GLP1
Presentació	Xigduo® 5/850 ^{§§} Xigduo® 5/1000 ^{§§}	Forxiga® 10 mg [†] MET 850 mg EFG [‡] MET 1000 mg EFG [‡]	GLIME 1 mg EFG [§] GLIME 2 mg EFG [§] GLIME 4 mg EFG [§] MET 850 mg EFG [‡] MET 1000 mg EFG [‡]	Competact 15/850 ^{§§}	Janumet® 50/1000 ^{§§} Eucreas® 50/850 i 50/1000 [¥] Komboglyze® 2,5/850 i 2,5/1000 ^{§§}	Byetta® 5 mcg [¥] Byetta® 10 mcg [¥] Victoza® 6 mg/ml ^{¥¥} MET 850 mg EFG [‡] MET 1000 mg EFG [‡]
Preu envàs (PVP)*	55,95	51,78 1,94 2,69	7,38 10,19 20,38 1,94 2,69	59,88	61,19 65,57 61,19	112,40 133,47 138,16 1,94 2,69
Preu unitari	0,99	1,85 0,04 0,05	0,06 0,08 0,17 0,04 0,05	1,07	1,09 1,09 1,09	1,87 2,22 4,60 0,04 0,05
Posologia	1 comp c/12 h	DAPA: 10 mg c/24 h MET: 850-1000 mg c/12 h	GLIME: 1-4 mg/24 h MET: 850-1000 mg c/12 h	1 comp c/12 h	1 comp c/12 h	Exenatida: 1 adm c/12 h Liraglutid: 0,6 mg-1,2 mg/dia MET: 850-1000 mg c/12 h
Cost dia	1,99	1,927 - 1,957	0,14 - 0,28	2,14	2,18	3,82 - 4,71
Cost tractament anual	729,35	703,31 - 714,26	50,72 - 101,47	781,10	795,70	1.395,76 - 1.720,37
Cost incremental anual (cost DAPA/MET - cost comparador)[∞]	--	-20,56 € (-15,08 a -26,03)	+653,25 € (+627,88 a +678,63)	-51,75 €	-66,35 €	-828,72 € (-991,02 a -666,41)

adm: administració; comp: comprimit; DAPA: dapagliflozina; DAPA/MET: dapagliflozina/metformina, combinació a dosis fixes; GLIME: glimepirida; IDPP4: inhibidor dipeptidil peptidasa 4; liraglutid: liraglutida; MET: metformina; PIO: pioglitazona; SU: sulfonilurea.

* PVP IVA, consultat al Catàleg d'especialitats farmacèutiques del Catsalut, Maig 2015.

† 28 comprimits; ‡ 50 comprimits; § 120 comprimits; §§ 56 comprimits; ¥ 60 dosis; ¥¥ 2 plomes precarregades (15 dosis/ploma aproximadament).

∞ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost anual superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost anual inferior al comparador.

Recomanacions d'altres agències avaluadores

Les recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores d'àmbit internacional sobre la utilització de DAPA/MET es recullen a la taula 5.

Taula 5. Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre DAPA/MET en la indicació avaluada.

Institució	Àmbit	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Regne Unit	Accepta la utilització de dapagliflozina en combinació amb metformina com una opció per al tractament de la DM2 seguint les mateixes recomanacions que per a les gliptines ¹⁷ .
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	Restringeix l'ús de DAPA/MET per a aquells pacients en els quals aquesta combinació és apropiada: quan MET sola no proporciona adequat control glucèmic i les SU no són adequades; en combinació amb insulina, quan MET i insulina no assoleixen un control adequat i en combinació amb una SU quan la combinació MET + SU no proporciona adequat control glucèmic ¹⁸ .
German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)	Alemanya	Ja que no hi ha estudis que comparin la combinació a dosis fixes DAPA/MET davant de MET/SU (glibenclàmida; glimepirida) no existeixen evidències d'un benefici afegit sobre les alternatives ja existents. En comparació amb MET/glipizida tampoc no hi ha estudis rellevants que mostrin un benefici afegit de DAPA/MET. No existeix tampoc evidència per demostrar el benefici afegit de la combinació DAPA/MET amb insulina o altres hipoglucemians diferents de insulina ¹⁹ .

DAPA: dapagliflozina; **DM:** diabetis mellitus; **MET:** metformina; **SU:** sulfonilurea.

Conclusions de l'anàlisi comparativa

DAPA/MET és una combinació doble a dosis fixes, que conté entre els seus components dapagliflozina, un dels inhibidors del cotransportador sodi-glucosa 2 (SGLT2). Els SGLT2 no són considerats fàrmacs de primera línia en el tractament de la DM, i haurien de ser utilitzats únicament en aquells pacients on altres alternatives estiguin contraindicades.

Es disposa de l'informe d'avaluació de dapagliflozina, realitzat en el marc del programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària (PHF-APC), en el que l'esmentat fàrmac ha rebut la qualificació d'"existeixen alternatives terapèutiques més adequades" ([informe d'avaluació comparada i dictamen de dapagliflozina](#)).

No s'han realitzat estudis d'eficàcia i seguretat amb la combinació a dosis fixes DAPA/MET. Les evidències disponibles sobre l'associació procedeixen d'estudis realitzats amb els dos medicaments administrats com comprimits separats, que no aporten nova informació sobre l'eficàcia coneguda de dapagliflozina. En termes d'eficàcia hi ha un únic estudi davant de comparador actiu, ja analitzat a l'informe de dapagliflozina, on DAPA + MET va demostrar una eficàcia similar davant de la combinació glipizida + MET.

L'associació presenta l'avantatge potencial d'administrar menys formes orals a cada presa, encara que no es disposa d'evidències que recolzin una millora del compliment.

El cost de l'associació avaluada és superior al de MET + glimepirida (tractament d'elecció en doble teràpia). El cost de l'associació és inferior al dels seus components administrats simultàniament però en comprimits separats i al de les combinacions de MET + pioglitazona, MET + IDDP-4 i MET + anàlegs del GLP-1 (que constitueixen alternatives de tractament en triple teràpia).

Tenint en compte la informació anterior, l'associació a dosis fixes DAPA/MET rep la qualificació corresponent a la categoria C: "Existeixen alternatives terapèutiques més adequades".

Conclusió i dictamen

QUALIFICACIÓ

- A** El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.
- B** El seu ús és adequat en situacions concretes.
- C** Existeixen alternatives terapèutiques més adequades.
- D** Alternativa terapèutica amb informació comparativa no conclouent.

Tenint en compte que l'associació DAPA/MET no ha demostrat ser superior en termes d'eficàcia clínica i donada la incertesa sobre la seva seguretat tant a curt com a llarg termini, la combinació a dosis fixes d'ambdós fàrmacs no sembla aportar avantatges davant de les alternatives terapèutiques ja disponibles i amb major experiència d'ús.

Annex I. Taules d'evidència

INFORME DE DAPAGLIFLOZINA/METFORMINA. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Poplació estudiada (criteris d'inclusió / exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (Mida de l'efecte / intervals de confiança / valors p)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Nauck MT. et al.¹³</p> <p>Diabetes Care 2011;34(9): 2015-22.</p> <p>Ref. 13</p> <p>Finançat per Sanofi.</p>	<p>Assaig clínic de no inferioritat aleatoritzat, multicèntric, cegament doble.</p> <p>Estudi pivot.</p> <p>Durada: 52 setmanes</p> <p>Objectiu: Comparar l'eficàcia i seguretat de DAPA + MET vs. GLI + MET</p> <p>Marge de no inferioritat preestablert: Límit superior de l'interval de confiança per a la diferència en el canvi de % HbA_{1c} a les 52 setmanes: 0,35%</p>	<p>Criteris d'inclusió: Pacients d'edat ≥ 18 anys HbA_{1c} > 6,5% i ≤ 10%</p> <p>En tractament amb dosi estable de MET (≥ 1500 mg/dia) durant almenys 8 setmanes prèvies a l'aleatorització.</p> <p>Criteris d'exclusió: Diabetis que no sigui DM2. Història de cetoacidosis, ús d'insulina un any abans de l'inici de l'estudi. IMC > 45 Kg/m² CICr < 60 ml/min Albúmina/creatinina en orina > 203,4 mg/mmol. Transaminases sèriques o creatina cinasa > 3 vegades superior al valor normal Pressió arterial ≥ 80 - 110 mm Hg Esdeveniment cardiovascular (en els 6 mesos previs) insuficiència cardíaca; trastorns significatius a nivell hepàtic, renal, respiratori, hematològic, oncològic, endocrí, d'abús d'alcohol o altres substàncies; al·lèrgia o hipersensibilitat als medicaments en estudi o excipients, ús de corticoides (equivalent a > 10 mg/dia de prednisolona) o medicació per perdre pes, en els 30 dies anteriors, història de cirurgia bariàtrica. Embaràs, lactància.</p>	<p>DAPA 10 mg + MET n=400 GLI 20 mg + MET n=401</p> <p>Dosi inicial de DAPA 2,5 mg i 5 mg; GLI revisades cada 21 dies durant les primeres 18 setmanes fins a arribar a la dosi màxima tolerada (20 mg de GLI)</p> <p>Entre les setmanes 34 - 52 DAP 10 mg/dia GLI 20 mg/dia.</p> <p>Anàlisi seguretat: DAPA + MET n=406 GLI + MET n=408</p>	<p>Variable principal: Canvi mig en % HbA_{1c} (setmana 52) respecte a la basal.</p> <p>Variables secundàries: Canvi en el pes a les 52 setmanes, respecte al basal. Diferència entre grups.</p> <p>% de pacients que assoleixen reducció del pes ≥ 5%. Diferència entre grups.</p> <p>Seguretat: % de pacients amb almenys un episodi d'hipoglucèmia. Diferència entre grups</p> <p>EA relacionats amb el tractament.</p> <p>Abandonaments per EA.</p> <p>EA greus.</p>	<p>DAPA + MET: -0,52 (-0,66, -0,44) GLI + MET: -0,52 (-0,60 a -0,44); p<0,0001</p> <p>DAPA + MET vs. GLI + MET: 0,00 (-0,11 a 0,11); (p=0,0001)</p> <p>DAPA + MET: -3,22 kg GLI + MET: 1,44 kg p<0,0001</p> <p>DAPA + MET vs. GLI + MET: -4,657 kg (-5,14 a -4,17); p<0,0001</p> <p>DAPA + MET: 33,3 GLI + MET: 2,5</p> <p>DAPA +MET vs. GLI + MET: 30,8% (26,0 a 35,7); p<0,0001</p> <p>DAPA + MET: 3,5% GLI + MET: 40,8%</p> <p>DAPA + MET vs. GLI + MET: -37,2% (-42,3 a -21,2) p<0,0001</p> <p>DAPA 27,1% vs. GLI 27,0</p> <p>DAPA 9,1% vs. GLI 5,9%</p> <p>DAPA 8,6% vs. GLI 11,3%</p>	<p>Comparador adequat: En l'anàlisi d'eficàcia es van incloure els pacients de qui es va obtenir almenys una dada en alguna variable d'eficàcia.</p> <p>Anàlisi per ITTm.</p> <p>En l'anàlisi de seguretat es van incloure els pacients que van rebre almenys una dosi.</p> <p>Veure taula de seguretat comparada.</p>	<p>Total: 5 punts</p> <p>Aleatorització: 1 Doble cegament: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 1 Cegament apropiat: 1</p>

CICr: aclariment de creatinina; **DAPA:** dapagliflozina; **EA:** efectes adversos; **GLI:** glimepirida; **HbA_{1c}:** hemoglobina glicosilada; **IMC:** índex de massa corporal; **ITTm:** anàlisi per intenció de tractar modificat; **MET:** metformina; **PBO:** placebo.

(*)Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

Annex II. Taula de seguretat

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		DAPAGLIFLOZINA + METFORMINA	GLIPIZIDA + METFORMINA
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	EA	27%	27%
	EA greus	1,1%	0,7%
TAXA D'ABANDONAMENTS	Abandonaments per EA	9,1%	5,9%
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens (SI/NO)	No	No
	Ancians (SI/NO)	Es recomana precaució en aquest grup de pacients. No es disposa d'experiència en pacients ≥ 75 anys, per la qual cosa no es recomana l'inici del tractament en aquesta població.	Es recomana precaució en aquest grup de pacients.
	Embaràs (SI/NO) Lactància (SI/NO)	No	No
	Comorbiditat: • Insuficiència hepàtica (IH) • Insuficiència renal (IR)	IR: No s'ha d'usar en pacients amb IR moderada a greu (CICr < 60 ml/min), ja que l'eficàcia de DAPA es redueix en aquests pacients. A més, la MET s'excreta via renal, pel que la IR moderada a greu augmenta el risc d'acidosis làctica. No requereix ajust de dosi en IR lleu. IH: contraindicat a causa del risc d'acidosis làctica.	IR: ús no recomanat en IR greu. En lleu-moderada la dosi inicial ha de ser 2,5mg. IH: contraindicada.
INTERACCIONS	- Tiazides i diürètics de la nansa: augment de l'efecte i el risc de deshidratació i hipotensió. Possible augment d'acidosis làctica. - Insulina i sulfonilurees: augmenta el risc d'hipoglucèmia. Es pot necessitar una reducció de dosi d'insulina o secretagog.	- Poden augmentar el seu efecte hipoglucèmic: IECA, alcohol (pot provocar reaccions tipus disulfiram), al·lopurinol, alguns analgèsics (especialment fenilbutazona i salicilats), antimicòtics azòlics, ACOs, fluorquinolones, heparina, IMAO, ranitidina, tetraciclins, sulfamides i ADT. - Poden disminuir el seu efecte hipoglucèmic: Adrenalina, clorpromazina, corticoides, anticonceptius orals, rifampicina, diürètics tiazídics i hormones tiroides. - Antiàcids (hidròxid de magnesi i bicarbonat sòdic) augmenten la velocitat d'absorció de la glipizida. - β -blocadors poden augmentar la hipoglucèmia i emascarar els signes d'alerta simpàtics característics. - Diürètics de la nansa: augment del risc d'acidosis làctica.	
EFFECTE DE CLASSE	Dapagliflozina, pel seu mecanisme d'acció, produeix glucosúria el que fa augmentar la incidència d'infeccions urinàries i genitals. Dolor abdominal, nàusees, vòmits i diarrea són els efectes adversos més comuns associats a l'ús de metformina.	SU. Hipoglucèmies i augment de pes. MET: dolor abdominal, nàusees, vòmits i diarrea són els efectes adversos més comuns associats al seu ús.	
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ	No descrits	No descrits	
PLA DE RISC	Sí	Sí	

BIBLIOGRAFIA

1. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013 [citad maig 2015]. Disponible a: <http://goo.gl/1JYiaU>
2. Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes. NICE guidelines CG87. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2009 [citad maig 2015]. Disponible a: <http://goo.gl/NtC3bq>
3. Management of diabetes: guideline n° 116. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2010 [citad maig 2015]. Disponible a: <http://goo.gl/0a16wg>
4. Grupo de trabajo de la 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
5. Ezkurra P, editor. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la redGDPS. Barcelona: redGDPS. Elsevier España, S.L; 2011 [citad maig 2015]. Disponible a: <http://goo.gl/d396Ad>
6. Ficha Técnica de Xigduo®. Laboratorios AstraZeneca Farmacéutica Spain S.A. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2014 [citad maig 2015]. Disponible a: <http://goo.gl/obfiyF>
7. Ficha Técnica de Forxiga®. Laboratorios AstraZeneca Farmacéutica Spain S.A. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2014 [citad maig 2015]. Disponible a: <http://goo.gl/OhXwfw>
8. Ficha Técnica de Dianben® 850 mg. Laboratorios Merck Santé s.a.s. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2014 [citad maig 2015]. Disponible a: <http://goo.gl/QXQhtT>
9. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR Xigduo® (dapagliflozina/metformina). EMEA/H/C/002672/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2014 [citad maig 2015]. Disponible a: <http://goo.gl/1gbPwF>
10. Schumm-Draeger P, Burgess L, Korányi L, Hrubá V, Hamer-Maansson JE, de Bruin TW. A. Twice-daily dapagliflozin co-administered with metformin in type 2 diabetes: a 16-week randomized, placebo-controlled clinical trial. Diabetes Obes Metab. 2015;17(1):42-51.
11. Bailey C, Gross J, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield T, List JF. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. BMC Med. 2013;11:43.
12. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(3):1020-31.
13. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Durán-García 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 2011;34(9):2015-22.
14. Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, Parikh S; Study 10 group. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptina with or without metformin. Diabetes Care. 2014;37(3):740-50.
15. 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.
16. Matthaie S, Bowering K, Rohwedder K, Grohl A, Parikh S; Study 05 group. Dapagliflozin improves glycemic control and reduces body weight as add-on therapy to metformin plus sulfonylurea: a 24-week randomized, double-blind clinical trial. Diabetes Care. 2015;38(3):365-72.
17. Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. NICE technology appraisal guidance 288. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); June 2013 [citad maig 2015]. Disponible a: <https://goo.gl/wXOtbP>
18. Scottish Medicines Consortium. Dapagliflozin plus metformin 5mg/850mg and 5mg/1000mg film-coated tablets (Xigduo®) No: 983/14; July 2014 [citad maig 2015]. Disponible a: <https://goo.gl/x3JYIK>
19. Dapagliflozin/metformin - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V¹. Cologne (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2014 [citad maig 2015]. Disponible a: <https://goo.gl/8X3lpE>

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent:

Dapagliflozina/metformina.

Tractament de la diabetis mellitus tipus 2 en adults ≥ 18 anys, per millorar el control glucèmic, com a adjuvant a la dieta i exercici en: pacients no controlats adequadament amb la dosi màxima tolerada de metformina en monoteràpia; en combinació amb altres medicaments hipoglucemiants (incloent insulina) en pacients no controlats adequadament amb metformina i aquests medicaments; en pacients que ja s'estan tractant amb la combinació de dapagliflozina i metformina en comprimits separats. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2015.

© 2015, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació
Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, Juny 2015. Barcelona