

Empagliflozina/Metformina

Indicacions avaluades: Tractament de la diabetis mellitus tipus 2 en adults ≥ 18 anys com a complement de la dieta i l'exercici per millorar el control glucèmic en pacients que no aconseguen un control suficient amb les dosis màximes tolerades de metformina en monoteràpia, en pacients que, malgrat rebre metformina juntament amb altres hipoglucèmians, incloent la insulina, no assoleixen un control glucèmic adequat i en pacients ja tractats amb la combinació d'empagliflozina i metformina en comprimits separats.

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

Punts clau

- Empagliflozina/metformina (EMPA/MET) és una combinació a dosis fixes d'un inhibidor del cotransportador sodi-glucosa tipus 2 (iSGLT2) i metformina, que s'administra dues vegades al dia per millorar el control glucèmic en pacients amb diabetis mellitus tipus 2 (DM2).
- Empagliflozina ha estat reavaluada recentment pel programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments dins l'àmbit de l'atenció primària i comunitària (PHF-APC), conclouent que no suposa un avantatge terapèutic en la indicació aprovada comparada amb les alternatives existents amb major experiència d'ús.
- No existeix nova evidència científica que aporti informació addicional sobre l'eficàcia coneguda d'empagliflozina o de metformina. Les dades d'eficàcia i seguretat provenen dels assajos realitzats amb empagliflozina i metformina en comprimits separats i només es disposa d'estudis que demostren la bioequivalència de la combinació a dosis fixes.
- L'addició d'empagliflozina al tractament amb metformina ha mostrat reduccions de l'HbA1c d'aproximadament el 0,6%.
- No es disposa de dades de reducció de les complicacions micro i macrovasculars associades a la DM2 en població general.
- En un únic estudi de seguretat realitzat en pacients amb malaltia cardiovascular establerta, empagliflozina afegida al tractament estàndard ha mostrat una reducció respecte de placebo del nombre d'esdeveniments d'una variable combinada composta per mort cardiovascular, infart de miocardi no mortal i ictus no mortal, a expenses de la mortalitat cardiovascular. No s'han observat diferències en la taxa d'infart i d'ictus. Les variables secundàries mostren reducció de la mortalitat però no d'esdeveniments isquèmics. A l'anàlisi de variables secundàries s'observen diferències favorables a empagliflozina en insuficiència cardíaca, resultats que han de ser confirmats en estudis dissenyats amb aquest objectiu.
- L'associació EMPA/MET presenta un perfil de seguretat similar al dels seus components per separat. Les principals reaccions adverses associades al tractament amb empagliflozina són les infeccions genitals, les infeccions urinàries i la poliúria. Durant l'etapa de postcomercialització s'han notificat casos greus de cetoacidosis diabètica.
- EMPA/MET està contraindicat en pacients amb un filtrat glomerular estimat inferior a 60 ml/min/1,73 m². Es recomana precaució en l'ús d'EMPA/MET en pacients ≥ 75 anys, ja que l'eficàcia és menor i a més s'ha de tenir en compte que existeix un major risc d'alteració de la funció renal, hipovolèmia i infeccions del tracte urinari.

Paraules clau: inhibidors del cotransportador sodi-glucosa 2 (iSGLT2); diabetis mellitus; doble teràpia; triple teràpia.

INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN EMPAGLIFLOZINA/ METFORMINA

N.14/2016

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Synjardy® 5/1000 mg i 12,5/1000 mg, comprimits envernissats amb pel·lícula (60 comprimits); Boehringer Ingelheim International GmbH

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Midó de blat de moro

CODI ATC

A10BD20

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Juliol 2015

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica

DATA D'AVALUACIÓ

Juliol 2016

* 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 amb un gran impacte en la morbiditat i mortalitat, així com en el consum de recursos sanitaris. Els objectius del tractament de la DM2 són evitar els símptomes de la hiperglucèmia, millorar la qualitat de vida mitjançant la prevenció de les complicacions micro i macrovasculars i perllongar la supervivència. En el tractament farmacològic de la DM2, les recomanacions de les guies de pràctica clínica situen la metformina (MET) com a primera opció terapèutica en aquells pacients en els quals les mesures no farmacològiques han resultat ineficaces per aconseguir un bon control glucèmic¹⁻⁴. En cas d'intolerància o contraindicació a MET, es pot considerar una sulfonilurea (SU) com a tractament d'inici¹.

Si la monoteràpia resulta ineficaç, es recomana la doble teràpia amb l'associació de MET més SU, en ser aquesta la combinació amb major experiència d'ús i la més cost-efectiva¹⁻². En determinades circumstàncies i en funció de les característiques individuals del pacient, la pioglitazona (PIO), la repaglinida o els inhibidors de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) es poden utilitzar en teràpia doble com alternatives a MET o SU quan existeixi intolerància o contraindicació a alguna d'elles¹⁻⁴.

En els casos en els quals la teràpia doble tampoc no aconsegueixi un control adequat, es recomana iniciar tractament 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 oral o, en pacients amb un IMC > 35 kg/m², un anàleg del receptor GLP-1¹⁻⁴.

Els inhibidors del cotransportador sodi-glucosa tipus 2 (iSGLT2) són un nou grup de fàrmacs amb un mecanisme d'acció independent de la insulina. Han mostrat una reducció modesta de l'HbA1c i el seu ús es limita a pacients amb una funció renal conservada. En pacients majors de 75 anys s'han d'utilitzar amb especial precaució. Es desconeix el seu perfil de seguretat a llarg

termini, especialment sobre l'aparell genitourinari^{5,6}, el risc de cetoacidosi diabètica^{7,8}, els símptomes relacionats amb la depleció de volum^{5,6}, el dany hepàtic^{5,6}, el fracàs renal agut⁹, les fractures òssies¹⁰ i l'increment del risc d'amputacions no traumàtiques dels dits dels peus¹¹.

La falta d'evidència comparada dels iSGLT2 amb les teràpies de referència, juntament amb les incerteses relacionades amb la seva seguretat, fan que sigui difícil posicionar aquest grup de fàrmacs en el tractament de la DM2. Per tant, es consideren una alternativa de tractament en teràpia doble i teràpia triple sempre i quan existeixi contraindicació o intolerància a altres antidiabètics d'ús preferent i amb major experiència d'ús.

L'associació avaluada conté dos principis actius associats a dosis fixes, empaglifozina (EMPA) i MET. EMPA és el tercer iSGLT2 comercialitzat. En un estudi de seguretat cardiovascular, EMPA ha mostrat una reducció dels esdeveniments cardiovasculars majors en pacients amb malaltia cardiovascular prèvia (HR 0,86 [IC95% 0,74 a 0,99]; $p = 0,04$)¹², a expenses de la mortalitat cardiovascular. Ha estat reavaluada recentment i ha rebut la qualificació de «no suposa un avenç terapèutic». MET és un fàrmac de primera línia amb àmplia experiència d'ús.

Segons l'evidència disponible, l'associació empaglifozina/metformina no suposa un avenç terapèutic respecte als antidiabètics considerats de primera elecció en el tractament de la diabetis mellitus tipus 2.

Quan s'iniciï un iSGLT2 en combinació amb metformina en un pacient amb malaltia cardiovascular establerta, cal considerar que empaglifozina disposa de dades de seguretat cardiovascular que mostren menor mortalitat cardiovascular que placebo, ambdós afegits al tractament habitual, tot i que sense un efecte clar sobre esdeveniments de caire isquèmic.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades⁵

La combinació a dosis fixes d'EMPA/MET està indicada en el tractament d'adults ≥ 18 anys amb DM2, com a complement de la dieta i l'exercici, per millorar el control glucèmic en les següents situacions:

- Pacients que no aconseguen un control adequat de la glucèmia amb les dosis màximes tolerades de MET en monoteràpia.
- Pacients que, malgrat rebre les dosis màximes tolerades de MET juntament amb altres medicaments hipoglucemians incloent la insulina, no assoleixen un control glucèmic adequat.
- Pacients ja tractats amb la combinació d'EMPA i MET en comprimits separats.

Mecanisme d'acció^{5,13,14}

Synjardy® combina dos antidiabètics orals amb diferent mecanisme d'acció, EMPA i MET.

EMPA inhibeix de forma selectiva i reversible el cotransportador sodi-glucosa tipus 2 (SGLT2), que s'expressa a nivell dels túbuls renals proximals. De manera independent a la secreció i acció de la insulina, redueix la reabsorció renal de glucosa, amb la qual cosa augmenta la seva excreció per l'orina i disminueix la glucèmia basal i postprandial. A causa del seu mecanisme d'acció, EMPA augmenta la diüresi i, com a conseqüència, produeix una depleció de volum que pot donar lloc a un lleuger descens de la pressió arterial.

MET és una biguanida que redueix la producció hepàtica de glucosa, augmenta la sensibilitat a la insulina endògena en teixits perifèrics com el múscul i retarda l'absorció intestinal de glucosa.

Dades farmacocinètiques^{5,14}

S'ha demostrat en tres estudis específics la bioequivalència de la combinació a dosis fixes EMPA/MET respecte a EMPA i MET administrats de forma conjunta en comprimits separats.

No es considera clínicament rellevant l'efecte observat dels aliments sobre la farmacocinètica d'EMPA i MET. Atès que l'administració de MET està

recomanada amb els àpats per evitar les reaccions adverses gastrointestinals, es recomana administrar la combinació EMPA/MET amb aliments.

EMPA s'uneix un 86% a les proteïnes plasmàtiques. La principal ruta d'eliminació és la glucuronidació, amb escassa participació dels citocroms. Aproximadament un 41% i un 54% de la dosi administrada s'excreta en femta i orina, respectivament. La seva semivida d'eliminació és de 12,4 hores.

La unió a proteïnes plasmàtiques de MET és negligible. S'excreta inalterada en orina amb una semivida d'eliminació aproximada de 6,5 hores.

Posologia i forma d'administració⁵

EMPA en monoteràpia s'administra un cop al dia. En canvi, la combinació amb MET s'ha d'administrar dues vegades al dia. La dosi d'EMPA/MET s'ha d'individualitzar depenent del tractament que ja estigui rebent el pacient, la seva eficàcia i la seva tolerabilitat, utilitzant la dosi diària recomanada de 10 o 25 mg d'EMPA i sense superar la dosi màxima recomanada de MET.

En pacients que no aconseguen un control glucèmic adequat amb la dosi màxima tolerada de MET, en monoteràpia o combinada amb altres hipoglucemians inclosa la insulina:

La dosi inicial recomanada de la combinació ha de ser de 5 mg d'EMPA dues vegades al dia més la dosi de MET que ja estigui rebent o la dosi més propera que es consideri terapèuticament adequada. En cas de tolerància adequada a EMPA i que es necessiti millorar el control glucèmic, es pot augmentar la dosi d'EMPA a 12,5 mg dues vegades al dia sempre que el FG sigui ≥ 60 ml/min/1,73 m².

En pacients que ja estiguin prenent EMPA i MET en comprimits diferents:

La combinació a dosis fixes s'ha d'iniciar amb la mateixa dosi diària total d'EMPA i MET que estigui rebent el pacient o amb la dosi més propera de MET que es consideri terapèuticament apropiada.

Quan EMPA/MET s'utilitza en combinació amb una SU i/o insulina, pot ser necessària una dosi més baixa de SU i/o insulina per reduir el risc d'hipoglucèmia.

Evidència disponible

No s'han realitzat estudis específics per avaluar l'eficàcia i la seguretat d'EMPA/MET. L'eficàcia d'aquesta combinació ha estat avaluada a partir dels estudis realitzats per a l'autorització d'EMPA com a monofàrmac en els que s'administrava de forma conjunta amb MET. Per tal d'extrapol·lar els resultats tenint en compte que la pauta posològica d'EMPA és diferent, es van realitzar tres estudis de bioequivalència i un estudi addicional (1276.10) que va demostrar la no inferioritat en la reducció de l'HbA1c a les 16 setmanes de la pauta d'EMPA de dos cops al dia respecte a la pauta diària en pacients tractats amb MET⁶.

D'aquesta manera, les dades d'eficàcia i seguretat de la combinació EMPA/MET en pacients adults amb DM2

procedeixen de 3 assaigs clínics pivots i 6 estudis de suport. Únicament es disposa d'un estudi amb comparador actiu en teràpia doble amb MET (estudi 1245.28). En teràpia combinada amb insulina i en teràpia triple no hi ha estudis davant de comparador actiu.

Actualment, les agències reguladores sol·liciten una avaluació completa del perfil de seguretat cardiovascular (CV) de tots els nous hipoglucemics. En el cas d'EMPA, la seguretat CV ha estat avaluada a l'estudi EMPA-REG-OUTCOME¹².

A la taula 1 es mostren les principals característiques dels estudis. Tots aquests assaigs, excepte el 1275.1 i el 1276.10, s'han analitzat a l'informe d'EMPA.

Taula 1. Característiques dels assaigs clínics inclosos

Estudis	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció	Grup control
Tractament combinat doble					
1245.23 ^{15†} MET	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	637 pacients amb DM2 en tractament previ amb MET	24 + 52 setmanes	EMPA 10 mg o 25 mg + MET	PBO + MET
1245.28 ^{16,17}	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble, no inferioritat*	1545 pacients amb DM2 en tractament previ amb MET	104 + 104 setmanes	EMPA 25 mg + MET	GLIM + MET
Tractament combinat triple					
1245.23 ^{18†} MET+SU	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	666 pacients amb DM2 en tractament previ amb MET+SU	24 + 52 setmanes	EMPA 10 mg o 25 mg + MET + SU	PBO + MET + SU
1245.19 ^{19†}	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	498 pacients amb DM2 en tractament previ amb PIO+MET	24 + 52 setmanes	EMPA 10 mg o 25 mg + MET + PIO	PBO + MET + PIO
1275.1 ²⁰ MET	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	686 pacients amb DM2 en tractament previ amb MET+LINA	52 setmanes	EMPA 10 mg o 25 mg + MET + LINA	PBO + MET + LINA
Tractament combinat amb insulina					
1245.33 ²¹	ACA, fase IIb, grups paral·lels, cegament doble	494 pacients amb DM2 en tractament amb INS+MET±SU	18 + 60 setmanes	EMPA 10 mg o 25 mg + MET + INS	PBO + MET + INS
1245.49 ²²	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	563 pacients obesos amb DM2 en tractament amb INS+MET	52 setmanes	EMPA 10 mg o 25 mg + MET + INS	PBO + MET + INS
Altres estudis					
1245.36 ²³	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	738 pacients amb DM2 sense control glucèmic adequat i amb IR moderada o greu en tractament previ amb MET	24 + 28 setmanes	EMPA 10 mg o 25 mg + MET	PBO + MET
EMPA-REG-OUT-COME ¹²	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble no inferioritat**	7020 pacients amb DM2 amb alt risc cardiovascular	3,1 anys	EMPA 10 mg EMPA 25 mg	PBO
1276.10 ⁶	ACA, fase II, grups paral·lels, cegament doble	965 pacients amb DM2 en tractament previ amb MET	16 setmanes	EMPA 5 mg/12h	EMPA 10 mg/dia
				EMPA 12,5 mg/12h	EMPA 25 mg/dia

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **EMPA:** empagliflozina; **DM2:** diabetis mellitus tipus 2; **GLIM:** glimepirida; **INS:** insulina; **LINA:** linagliptina; **IR:** insuficiència renal; **MET:** metformina; **PBO:** placebo; **PIO:** pioglitazona; **SU:** sulfonilurea; †: estudis pivot; *marge de no inferioritat preespecificat: 0,3%; ** marge de no inferioritat preespecificat: HR < 1,3.

Dades d'eficàcia

L'eficàcia de la combinació EMPA + MET ha estat avaluada en 6.036 pacients, un 52,5% dels quals eren homes.

La variable principal d'eficàcia en tots els estudis va ser la reducció dels nivells plasmàtics d'HbA1c. Com a variables secundàries d'eficàcia es van incloure, entre altres, la modificació en el pes corporal, diferents paràmetres de la glucosa plasmàtica, la pressió arterial sistòlica i la diastòlica⁶.

A l'estudi EMPA-REG-OUTCOME¹², un estudi de seguretat cardiovascular, la variable principal és una variable composta que inclou mort per causa cardiovascular, infart de miocardi no mortal i ictus no mortal. És un estudi de no inferioritat que compara EMPA respecte placebo en pacients amb DM2, malaltia cardiovascular establerta i tractats segons la pràctica clínica habitual. Un 74% dels pacients rebien tractament amb MET. Els resultats d'aquest estudi es presenten a l'apartat de seguretat.

Eficàcia de la combinació EMPA/MET davant de comparador actiu

Es disposa d'un únic estudi enfront de comparador actiu, la SU glimepirida (GLIM)¹⁶. La combinació MET + EMPA 25 mg va demostrar ser no inferior a MET + GLIM a les setmanes 52 i 104 (marge de no inferioritat: 0,3%). Addicionalment, MET + EMPA va demostrar ser estadísticament superior a MET + GLIM a la setmana 104, tot i que la diferència entre ambdós tractaments va ser petita (-0,11% [IC95% -0,19 a -0,02; p=0,0153]) i clínicament no rellevant.

En el cas de GLIM, es va utilitzar un esquema d'ajustament de dosi ascendent d'1 a 4 mg, sent la dosi mitjana administrada de 2,71 mg/dia. El 60% dels pacients en el grup de GLIM van rebre dosis menors a la màxima permesa (4 mg), mentre que tots els pacients

en el grup d'EMPA van rebre la dosi màxima (25 mg), el que podria conduir a una sobreestimació de l'efecte d'EMPA.

A la taula 2 es mostren els resultats de les reduccions mitjanes en l'HbA1c assolides per les combinacions MET + EMPA i MET + GLIM a les setmanes 52 i 104.

En el grup d'EMPA + MET es van aconseguir reduccions del pes corporal dels pacients de -3,12 kg, comparats amb l'augment observat en el grup de GLIM (+1,34 kg). Si es té en compte que es consideren clínicament rellevants reduccions del pes del 5% - 10%, i que el pes mig basal dels pacients tractats amb EMPA + MET va ser 82,5 kg, aquests haurien d'haver disminuït com a mínim una mitjana de 4,1 kg perquè aquesta reducció aconseguida amb EMPA es considerés clínicament rellevant.

Eficàcia de la combinació EMPA/MET davant de placebo

Entre les característiques dels pacients que van participar en els tres estudis pivots respecte placebo destaca una edat mitjana de 55,8 anys, una HbA1c basal de 8,03% i un pes corporal inicial de 78,8 kg (IMC mitjà: 28,8 kg/m²).

La combinació EMPA + MET ha demostrat una reducció estadísticament i clínicament significativa de l'HbA1c respecte a placebo a les 24 setmanes de tractament. Aquesta reducció s'ha observat en el tractament doble amb MET i en el triple en combinació amb MET + SU o PIO. A l'anàlisi conjunt dels tres estudis pivots, la reducció observada va ser de -0,58% per la dosi d'EMPA 10 mg i -0,62% per la dosi d'EMPA 25 mg⁶. L'estudi d'extensió ha mostrat que aquesta reducció es manté a les 76 setmanes de tractament⁶. Veure taula 3.

Taula 2. Resultats d'eficàcia (reducció mitjana del % d'HbA1c) de la combinació EMPA/MET respecte comparador actiu

Eficàcia de la combinació MET + EMPA respecte MET + GLIM						
Estudi	Tractament de base	Empagliflozina		Glimepirida		Diferència entre tractaments % (IC95%; p)
		N	Reducció mitjana (%)	N	Reducció mitjana (%)	
1245.28 ¹⁶	MET	765	-0,73 ^a	780	-0,66 ^a	-0,07 (-0,15 a 0,01) $p_{NI} < 0,0001$
			-0,66 ^b		-0,55 ^b	-0,11 (-0,19 a -0,02) $p_{NI} < 0,0001$ $p_S = 0,0153$

MET: metformina; **a:** resultats a la setmana 52; **b:** resultats a la setmana 104; **NI:** no inferioritat; **S:** superioritat.

Taula 3. Resultats d'eficàcia (reducció mitjana del % d'HbA1c) de la combinació EMPA/MET respecte placebo

Eficàcia de la combinació MET + EMPA respecte placebo en tractament doble i triple						
Estudi	Tractament de base	Empagliflozina		Placebo		Diferència entre tractaments % (IC95%); p
		N	Reducció mitjana (%)	N	Reducció mitjana (%)	
1245.23 _{MET} ¹⁵	MET	217 ^a	-0,70 ^a	207	-0,13	-0,57 (-0,70 a -0,43) < 0,001
		214 ^b	-0,77 ^b			-0,64 (-0,77 a -0,50) < 0,001
1245.23 _{MET+SU} ¹⁸	MET + SU	226 ^a	-0,82 ^a	225	-0,17	-0,64 (-0,77 a -0,51) < 0,001
		218 ^b	-0,77 ^b			-0,59 (-0,73 a -0,46) < 0,001
1245.19 ¹⁹	MET + PIO	165 ^a	-0,59 ^a	165	-0,11	-0,48 (-0,69 a -0,27) < 0,001
		168 ^b	-0,72 ^b			-0,61 (-0,82 a -0,40) < 0,001

MET: metformina; **PIO:** pioglitazona; **SU:** sulfonilurea; **a:** EMPA10 mg; **b:** EMPA 25 mg.

Pel que fa a les variables secundàries, el tractament amb EMPA es va associar a una reducció del pes corporal (EMPA 10 mg: -1,77 kg, EMPA 25 mg: -2 kg) i de la pressió arterial sistòlica (EMPA 10 mg: -3,6 mm Hg, EMPA 25 mg: -3,7 mm Hg). La rellevància clínica d'aquestes reduccions és incerta.

A l'estudi de suport (1275.1_{MET})²⁰ que forma part del pla de desenvolupament de la combinació EMPA/LINA, els pacients es van aleatoritzar en 5 braços de tractament, dos braços de triple teràpia (MET + LINA 5 mg + EMPA 10 o 25 mg) i tres braços de tractament doble (MET + LINA 5 mg, MET + EMPA 10 o 25 mg). L'objectiu principal de l'estudi és comparar l'eficàcia en la reducció de l'HbA1c de la triple teràpia respecte la doble a la setmana 24. L'associació triple MET + LINA + EMPA va mostrar reduccions en l'HbA1c de -0,39% amb EMPA 10 mg i -0,50% amb EMPA 25 mg respecte la combinació doble de MET + LINA. Com a objectiu secundari es va comparar la disminució de l'HbA1c de les tres combinacions dobles, observant-se una reducció similar en tots els grups al voltant del 0,65-0,7%.

El tractament combinat d'EMPA + MET amb insulina s'ha avaluat en dos estudis (1245.33 i 1245.49)^{21,22}. En ambdós assaigs, durant les primeres 18 setmanes de tractament, es van utilitzar dosis fixes d'insulina, permetent ajustar la dosi posteriorment. La valoració de l'eficàcia en termes de reducció de l'HbA1c respecte placebo es va realitzar a la setmana 18. Les reduccions observades amb EMPA van ser del -0,50% i -0,57% per les dosis de 10 i 25 mg respectivament. Les dades a més llarg termini (setmana 78 a l'estudi 1245.33 i setmana 52 a l'estudi 1245.49) mostren una menor reducció de l'HbA1c. De totes maneres, aquests resultats són difícils d'interpretar, ja que al final dels estudis es va observar una reducció de les dosis utilitzades d'insulina respecte les basals⁶.

Recentment s'ha publicat una metanàlisi que inclou set estudis per avaluar l'eficàcia i la seguretat del tractament combinat amb MET + EMPA²⁴. Respecte placebo, la reducció de l'HbA1c és del 0,61% (IC95%

-0,66 a -0,55; I² 39%). Pel que fa a la comparació amb controls actius (SITA, LINA i GLIM), la reducció és estadísticament favorable a EMPA (-0,12% [IC95% -0,18 a 0,06, I² 0%]) tot i que aquesta diferència no es considera clínicament rellevant.

Eficàcia de la combinació EMPA/MET en poblacions especials

Pacients amb insuficiència renal

L'eficàcia d'EMPA en pacients amb diferents estadis d'insuficiència renal (IR) es va estudiar de forma específica a l'assaig 1245.36²³. Es van incloure pacients amb filtrat glomerular (FG) estimat ≤ 90 ml/min/1,73 m². En pacients amb FG entre 30-60 ml/min/1,73 m², un 36% dels pacients rebien tractament amb MET mentre que en FG < 30 ml/min/1,73 m², només un 7% prenia MET. A l'anàlisi global dels resultats d'aquest assaig, EMPA 25 mg va aconseguir reduccions dels nivells plasmàtics d'HbA1c a les 24 setmanes, ajustades per placebo, de -0,51% (IC95% -0,62 a -0,39, p < 0,0001). L'eficàcia d'EMPA, igual que la de la resta d'iSGLT2, disminueix a mesura que empitjora la funció renal. La combinació EMPA/MET està contraindicada en pacients amb IR moderada-greu (FG < 60 ml/min/1,73 m²).

Pacients d'edat avançada

En una anàlisi per subgrups realitzada a partir de les dades procedents dels tres estudis pivots, no es van observar reduccions clínicament rellevants respecte a placebo en els nivells d'HbA1c en pacients > 75 anys (+0,08% i -0,25% per a EMPA 10 i 25 mg, respectivament)⁶. Aquesta reducció de l'eficàcia d'EMPA està probablement associada al deteriorament renal associat a l'edat.

Dades de seguretat

Reaccions adverses^{5,6}

Les dades de seguretat sobre la combinació EMPA/MET procedeixen dels estudis exposats anteriorment, així com de la informació sobre la seguretat dels principis actius per separat. 2.847 pacients van estar exposats a EMPA almenys 52 setmanes i d'aquests, 1.929 \geq 76 setmanes.

La incidència de reaccions adverses (RA) i reaccions adverses greus (\leq 0,5%) va ser semblant entre els diferents grups de tractament. Vint-i-un pacients van morir durant els estudis, amb una incidència similar entre els grups EMPA + MET i resta de comparadors + MET.

Les RA notificades amb més freqüència en els grups d'EMPA/MET i recollides a fitxa tècnica són: hipoglucèmia (estudis que combinaven EMPA/MET amb SU o insulina), símptomes gastrointestinals, infeccions genitals, infeccions urinàries, alteració del gust, pruija i poliúria. El perfil de seguretat és concordant amb el perfil conegut de cada un dels dos fàrmacs en monoteràpia.

Les RA d'especial interès, així com les precaucions a tenir en compte durant el tractament amb EMPA/MET, es detallen a continuació:

Seguretat cardiovascular: La seguretat CV d'EMPA ha estat avaluada de forma específica a l'estudi EMPA-REG-OUTCOME¹². És un estudi que té l'objectiu d'avaluar l'efecte sobre la morbiditat i mortalitat CV d'EMPA respecte a placebo en pacients amb DM2 amb control glucèmic inadequat (HbA1c 7-10%) i malaltia CV establerta, tractats segons la pràctica clínica habitual. Es van incloure 7.028 pacients que es van aleatoritzar a rebre placebo, EMPA 10 mg/dia o EMPA 25 mg/dia. El 74,7% dels pacients estaven en tractament concomitant amb MET, el 42,8% amb SU i 48,2% amb insulina.

La durada del tractament i el seguiment van ser similars en els diferents grups, amb una mitjana de tractament de 2,6 anys i un seguiment de 3,1 anys. En el període de 3 anys, EMPA va reduir de forma estadísticament significativa el nombre d'esdeveniments inclosos a la variable principal respecte placebo (HR 0,86; IC95% 0,74 a 0,99), tot i que la diferència absoluta va ser modesta (1,6% menys d'episodis amb EMPA en 3 anys). L'efecte protector es va observar de forma prematura als 3-6 mesos i es va mantenir al llarg de l'estudi. Els resultats de l'estudi es mostren a la taula 4.

Taula 4. Resultats de l'estudi de seguretat cardiovascular EMPA-REG-OUTCOME (població ITT)

Variable	Placebo (N = 2.333)		Empagliflozina (N = 4.687)		HR (IC95%, p)	Reducció risc absolut*	NNT*
	N (%)	Taxa/1.000 pacients/any	N (%)	Taxa/1.000 pacients/any			
Variable principal							
Mort per causa CV, IAM no mortal, ictus no mortal**	282 (12,1%)	43,9	490 (10,5%)	37,4	0,86 (0,74 a 0,99) $p_{NI} < 0,001$ $p_s = 0,04$	1,6%	62
Components de la variable principal							
Mort CV	137 (5,9%)	20,2	172 (3,7%)	12,4	0,62 (0,49 a 0,77) $p < 0,001$	2,2%	45
IAM no mortal	121 (5,2%)	18,5	213 (4,5%)	16	0,87 (0,70 a 1,09) $p = 0,22$	—	—
Ictus no mortal	60 (2,6%)	9,1	150 (3,2%)	11,2	1,24 (0,92 a 1,67) $p = 0,16$	—	—
Variabls secundàries							
Mort per causa CV, IAM no mortal, ictus no mortal i hospitalització per angina inestable	333 (14,3%)	52,5	599 (12,8%)	46,4	0,89 (0,78 a 1,01) $p_{NI} < 0,001$ $p_s = 0,08$	—	—
Hospitalització per angina inestable	66 (2,8%)	10	133 (2,8%)	10	0,99 (0,74 a 1,34) $p = 0,97$	—	—

Variable	Placebo (N = 2.333)		Empagliflozina (N = 4.687)		HR (IC95%, p)	Reducció risc absolut*	NNT*
	N (%)	Taxa/1.000 pacients/any	N (%)	Taxa/1.000 pacients/any			
Variables secundàries (continuació)							
Hospitalització per IC	95 (4,1%)	14,5	126 (2,7%)	9,4	0,65 (0,50 a 0,85) p = 0,002	1,4%	71
Mort per qualsevol causa	194 (8,3%)	28,6	269 (5,7%)	19,4	0,68 (0,57 a 0,82) p < 0,001	2,6%	38

CV: cardiovascular; **IAM:** infart agut de miocardi; **IC:** insuficiència cardíaca; **NI:** no inferioritat; **S:** superioritat.

* Es calcula el NNT i la reducció del risc absolut només per les variables on es demostra la significació estadística d'EMPA respecte a placebo.

** En l'anàlisi per protocol, el valor de l'HR va ser de 0,86 (IC95% 0,75 a 1). No es va demostrar la superioritat, ja que el valor de p està en el límit de 0,05.

El resultat de la variable principal està marcadament influenciat per les diferències en mortalitat CV. Tot i que la reducció en mortalitat global és favorable a EMPA, s'ha de tenir present que es tracta d'una variable secundària exploratòria.

L'hospitalització per insuficiència cardíaca (IC) també va ser menor en el grup de tractament amb EMPA. Un 10,1% dels pacients estaven diagnosticats d'IC en el moment d'iniciar l'estudi. Tot i això, els pacients amb IC tenen un major risc d'hipòxia i insuficiència renal. En pacients amb IC crònica estable es pot utilitzar la combinació EMPA/MET amb precaució mentre que, en pacients amb IC aguda descompensada, l'ús d'EMPA/MET està contraindicat.

A l'estudi també s'ha vist una reducció de l'HbA1c, el pes corporal i la pressió arterial en el grup d'EMPA. No sembla que aquestes petites reduccions puguin explicar la disminució en mortalitat. De moment, es desconeix el mecanisme pel qual EMPA pot haver reduït la mortalitat CV i la mortalitat per qualsevol causa.

Anàlisi de l'estudi

L'estudi EMPA-REG-OUTCOME es va dissenyar per tal d'avaluar la seguretat CV d'EMPA respecte placebo, ambdós afegits al tractament de base, en pacients amb antecedents de malaltia aterotrombòtica. Existeixen dubtes pel que fa a l'impacte de les modificacions del protocol, la possible pèrdua de confidencialitat de les dades durant les anàlisis intermèdies i el pla estadístic^{29,30}. Considerant la hipòtesi i el seu disseny, els resultats d'aquest estudi permeten concloure superioritat per la variable principal i no inferioritat per la secundària clau.

L'anàlisi d'altres variables secundàries no es pot considerar formalment confirmatori. No obstant això, aquesta suggereix que les diferències d'EMPA respecte de placebo en la variable principal es deuen a una disminució de la mortalitat CV, sense diferències en la incidència d'ictus, d'IAM o d'altres esdeveniments de caire isquèmic. S'observen diferències, però, en IC que

caldrà confirmar en estudis dissenyats amb aquesta finalitat.

Un únic estudi dissenyat amb objectiu de seguretat, que compara EMPA amb placebo, ambdós afegits a tractaments estàndard heterogenis, emprant una variable principal combinada de la que només un dels tres components mostra diferències rellevants, i en el que les variables secundàries explicatives de tipus isquèmic no reflecteixen diferències substancials que permetin explicar les diferències en mortalitat CV, permet concloure la seguretat d'EMPA, però no la seva eficàcia per a la prevenció del risc de malaltia aterotrombòtica. La prevalença del risc de malaltia aterotrombòtica en els pacients diabètics és molt elevada, per la qual cosa calen evidències robustes d'eficàcia per establir recomanacions d'ús generalitzades.

Cal tenir en compte que EMPA és un fàrmac amb un nou mecanisme d'acció, amb experiència limitada en determinats grups de pacients i del qual es desconeix la seguretat a llarg termini.

Hipoglucèmia: El tractament amb EMPA/MET només va augmentar el risc d'hipoglucèmia (glucèmia capil·lar ≤ 70 mg/dl) i d'hipoglucèmia greu (episodis simptomàtics que van requerir assistència) quan s'associava a una SU. A l'estudi 1245.28¹⁶ de doble teràpia amb comparador actiu, un 4% dels pacients tractats amb MET + EMPA van experimentar algun episodi d'hipoglucèmia en comparació amb el 25% en el grup de MET + GLIM. El tractament combinat amb insulina també es va associar a hipoglucèmia. Per tant, quan EMPA/MET s'utilitza en combinació amb aquestes es recomana valorar la disminució de la dosi de SU i/o insulina per minimitzar el risc d'hipoglucèmia.

Infeccions urinàries: Tot i que es van identificar com a possible risc associat al tractament amb EMPA, no es van monitorar de forma específica durant els estudis, motiu pel qual els resultats poden no ser del tot fiables. La incidència d'infeccions del tracte urinari va ser del 9-10%, sense diferències entre els grups de tractament.

Aquestes infeccions van ser més freqüents en pacients que tenien antecedents d'infeccions cròniques o recurrents, en majors de 75 anys i en dones. En cas d'infeccions complicades, s'ha de valorar suspendre el tractament amb EMPA/MET de forma temporal.

Infeccions genitals: Igual que en el cas de les infeccions urinàries, tot i que es van identificar com a possible risc associat al tractament amb EMPA, no es van monitorar de forma específica. Es va observar un increment clar en la incidència d'infeccions genitals als pacients tractats amb EMPA+ MET davant de placebo + MET (5,7% vs. 1,4%). Les infeccions genitals greus ($\leq 0,1\%$) i la interrupció del tractament degut a aquestes infeccions ($\leq 0,6\%$) van ser poc freqüents. El risc de desenvolupar infecció genital és dues vegades més gran per a les dones que per als homes. Les principals infeccions identificades són la vulvovaginitis i la balanitis.

Depleció de volum: Degut al mecanisme d'acció d'EMPA, la pèrdua d'aigua i sodi pot conduir a depleció de volum i RA relacionades com la hipotensió i el síncope. La incidència va ser baixa ($< 2\%$) però superior en el grup EMPA + MET que placebo i resta de comparadors + MET.

S'ha de tenir precaució en pacients en els quals una caiguda de la pressió arterial pugui suposar un risc, per exemple pacients amb malaltia CV coneguda, en tractament antihipertensiu, amb antecedents d'hipotensió o majors de 75 anys. A més, en cas de malalties que puguin provocar una pèrdua de líquids, com una malaltia gastrointestinal, es recomana un estret monitoratge de la volèmia i els electròlits. En casos concrets, pot ser necessari interrompre el tractament amb EMPA/MET de forma temporal.

Alteració de la funció renal: Es van observar descensos reversibles del filtrat glomerular en pacients tractats amb EMPA + MET (0,6% per EMPA 10 mg i 0,8% per EMPA 25 mg). Els efectes adversos renals van ser més freqüents en pacients amb FG < 60 ml/min/1,73 m². Es recomana monitorar la funció renal abans d'iniciar el tractament amb EMPA/MET i de manera periòdica durant el tractament, un cop l'any en pacients amb funció renal normal, de dos a quatre vegades l'any en pacients amb valors de creatinina en el límit de la normalitat i pacients d'edat avançada o quan s'iniciï algun tractament concomitant que pugui afectar de forma negativa a la funció renal.

Recentment la FDA ha emès una alerta de seguretat sobre el risc de dany renal agut en pacients tractats amb canagliflozina i dapagliflozina⁹. De moment, el tractament amb EMPA no s'ha associat amb aquest risc. En una anàlisi secundària preespecificada de l'estudi EMPA-REG-OUTCOME es va avaluar la

incidència i l'empitjorament de la malaltia renal (aparició de macroalbuminúria, valors dobles de creatinina sèrica, inici de teràpia de reemplaçament renal o mort per malaltia renal). Els resultats van ser favorables a EMPA respecte placebo, HR 0,61 (IC95% 0,53 a 0,70)²⁵.

Dany hepàtic: Les alteracions hepàtiques, principalment elevació de transaminases, van ser més freqüents en el grup d'EMPA + MET (0,2%) que en la combinació de la resta de comparadors + MET ($< 0,1\%$). Es desconeix la relació causal de l'hepatotoxicitat amb EMPA.

Fractures òssies: Com que altres fàrmacs de la mateixa família, especialment la canagliflozina, s'han associat a un major risc de fractures, es va realitzar un seguiment específic durant els estudis amb EMPA¹⁰. La proporció de pacients amb fractures òssies va ser similar en tots els grups de tractament. Segons els resultats de les proves de laboratori (nivells de calci, fosfat i fosfatasa alcalina) i de les RA observades, no es va evidenciar que la combinació EMPA/MET augmentés el risc de fractures.

Tumors: No s'ha establert un mecanisme concret que associï el tractament amb EMPA/MET i l'aparició de tumors. La incidència va ser baixa ($< 0,2\%$) i similar entre tots els grups de tractament. Atès que estudis en animals han mostrat que hi ha un risc de carcinogènesi al tracte urinari, aquest risc ha de ser controlat i monitorat. En el cas del melanoma, s'ha considerat en el pla de gestió de riscos del fàrmac fent referència a la falta d'informació en relació amb el seu risc a llarg termini.

Acidosis làctica: És una complicació metabòlica poc freqüent però greu que es produeix per acumulació de MET. S'ha de prestar especial atenció en situacions que poden provocar un empitjorament de la funció renal, com per exemple la deshidratació, l'ús de fàrmacs nefrotòxics o de contrast radiològic. En aquests casos, pot ser necessari suspendre el tractament amb EMPA/MET de forma temporal. En cas de cirurgia programada, es recomana suspendre el tractament 48 hores abans de la intervenció i no reiniciar el tractament fins a assegurar-se que la funció renal és normal. Cal informar al pacient dels signes suggestius d'acidosis làctica com són les rampes musculars, el dolor abdominal o l'astènia intensa¹⁴.

Cetoacidosis diabètica: S'han notificat casos greus de cetoacidosis diabètica en pacients tractats amb iSGLT2, la majoria dels quals van requerir hospitalització. Es desconeix el mecanisme pel qual es produeix, però es creu que podria estar relacionat amb les baixes reserves insulíniques. El risc de cetoacidosis existeix en pacients amb DM1 (indicació no autoritzada) i DM2.

Un grup especialment susceptible són els pacients amb diabetis autoimmune latent de l'adult. Sol presentar-se els primers mesos de tractament i de manera atípica amb valors de glucèmia inferiors a 250 mg/dl. L'Agència Espanyola del Medicament ha emès una alerta i recomanacions per als professionals^{7,8}. Es recomana informar als pacients dels símptomes suggestius de cetoacidosi i, en cas de sospita, suspendre el tractament i determinar els cossos cetònics. EMPA no s'ha d'utilitzar en el tractament de la DM1.

Contraindicacions⁵

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Cetoacidosi diabètica o precoma diabètic.
- Quadres aguts que poden alterar la funció renal: deshidratació, infecció greu, xoc.
- Malalties que poden produir hipòxia tissular (especialment malaltia aguda o empitjorament de la malaltia crònica): insuficiència cardíaca descompensada, insuficiència respiratòria, infart de miocardi recent, xoc.
- Insuficiència hepàtica, intoxicació etílica aguda, alcoholisme.

Interaccions amb aliments i medicaments⁵

- EMPA pot potenciar l'efecte diürètic de les tiazides i diürètics de la nansa i augmentar el risc de deshidratació i hipotensió.
- En cas de tractament combinat d'EMPA/MET amb insulina o SU, pot ser necessari utilitzar dosis menors d'aquests fàrmacs per reduir el risc d'hipoglucèmia.

Utilització en grups especials⁵

Pacients d'edat avançada: No es recomana un ajust de la dosi en funció de l'edat, tot i que s'ha de tenir en compte i monitorar la funció renal, ja que l'eficàcia d'EMPA depèn d'ella i a més la MET s'elimina per via renal. També s'ha de vigilar perquè el risc de depleció

del volum és més gran en aquest subgrup de pacients. En pacients ≥ 85 anys, atès que l'experiència terapèutica és limitada, no es recomana iniciar el tractament amb EMPA/MET.

Pacients pediàtrics: No hi ha informació disponible en aquest grup de pacients, per la qual cosa no es recomana el seu ús en nens i adolescents.

Insuficiència renal: No es recomana un ajust de la dosi en pacients amb insuficiència renal lleu. La combinació EMPA/MET està contraindicada en pacients amb $FG < 60$ ml/min/1,73 m².

Insuficiència hepàtica: La combinació EMPA/MET està contraindicada en insuficiència hepàtica a causa del risc d'acidosis làctica per MET en aquest grup de pacients.

Embaràs i lactància: No es recomana l'ús d'EMPA/MET, ja que no hi ha informació en aquest grup de pacients.

Pla de gestió de riscos⁶

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 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 d'EMPA/MET, el pla gestió de riscos inclou 5 riscos importants identificats (infeccions del tracte urinari, infeccions genitals, depleció de volum, acidosis làctica i hipoglucèmia en combinació amb insulina i/o sulfonilurea) i 4 riscos importants potencials (carcinogenicitat del tracte urinari, dany renal, dany hepàtic i fractures òssies). S'estableix que existeix una falta d'informació o dades limitades en població pediàtrica i d'edat avançada, en dones embarassades i en període de lactància, en l'impacte clínic de dislipèmies, seguretat a llarg termini, ús concomitant amb anàlegs del GLP-1 i seguretat a llarg termini en melanoma.

Costos

Cost incremental

A la taula 5 es presenten els costos del tractament anual amb l'associació EMPA/MET a dosis fixes davant

els diferents fàrmacs considerats de primera línia per a cada una de les indicacions considerades.

Taula 5. Comparativa de cost del tractament avaluat davant d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2016

	EMPA/MET	Components per separat	Pacients no controlats amb MET [‡]	Triple teràpia (amb insulina o amb SU) [∞]		
		MET + EMPA	MET + SU	MET + PIO	MET + iDPP4	MET + GLP1 ^Φ
Presentació*	Synjardy® 5/1000 mg Synjardy® 12,5/1000 mg	Jardiance® 10 mg Jardiance® 25 mg MET 1000 mg EFG	Gliclazida, glimepirida, glipizidat MET 1000 mg EFG	Competact® i Glubrava® 15/850 mg	Janumet®, Efficib®, Ristfor®, Velmetia® 50/1000 mg Eucreas®, Icandra®, Zomarist® 50/1000 mg Jentaduoeto® 2,5/1000 mg Komboglyze® 2,5/1000 mg Vipdomet® 12,5/1000 mg	Bydureon® 2 mg MET 1000 mg EFG
Preu envàs (PVP)**	59,95	55,45 1,86	— 1,86	59,88	61,19 65,57 65,57 53,87 48,96	143,19 1,86
Preu unitari	0,99	1,85 0,06	0,03 - 0,09 0,06	1,07	1,09 1,09 1,09 0,96 0,87	35,80 0,06
Posologia	1 comp. c/12h	EMPA: 10 o 25 mg c/24h MET: 1000 mg c/12h	SU MET: 1000 mg c/12h	1 comp. c/12h	1 comp. c/12h	Exenatida: 1 adm. c/setmana MET: 1000 mg c/12h
Cost dia	1,99	1,97	0,19-0,31	2,14	1,74-2,18	—
Cost tractament anual	729,39	719,05	69,35-113,15	781,10	635,10-795,70	1762,08
Cost incremental anual davant els comparadors de referència***	—	+ 10,34 €	+ 638,14 € (616,24 a 660,04)	-51,71 €	+ 13,99 € (-66,31 a 94,29)	-1.032,69 €

ALO: alogliptina; EMPA: empagliflozina; LINA: linagliptina; MET: metformina; PIO: pioglitazona; SAXA: saxagliptina; SITA: sitagliptina; SU: sulfonilurees; VILDA: vildagliptina.

* Synjardy® 60 comprimits (en el moment d'elaboració de l'informe, no estan comercialitzades les presentacions amb 850 mg de MET); Jardiance® 30 comprimits; Metformina EFG 30 comprimits; Competact® i Glubrava® 56 comprimits; Janumet®, Efficib®, Ristfor®, Velmetia® (MET + SITA) 56 comprimits; Eucreas®, Icandra®, Zomarist® (MET + VILDA) 60 comprimits; Jentaduoeto® (MET + LINA) 60 comprimits; Komboglyze® (MET + SAXA) 56 comprimits; Vipdomet® (MET + ALO) 56 comprimits; Bydureon® 4 plomes.

** PVP IVA (€), consultat al catàleg d'especialitats farmacèutiques del CatSalut, maig 2016.

† S'han considerat les diferents presentacions disponibles de les sulfonilurees prioritzades, dosi d'inici i dosi màxima i s'ha establert un rang de preus.

‡ En teràpia doble s'ha tingut en compte només la teràpia de referència MET + SU.

∞ Per a la triple teràpia s'indiquen únicament els preus de la teràpia combinada MET + PIO, MET + iDPP4 i MET + ArGLP-1. A aquests preus, igual que en el cas de la combinació EMPA + MET, caldria sumar el cost de la SU o de la insulina.

Φ S'ha agafat com a ArGLP-1 de referència l'exenatida setmanal.

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

Adicionalment a la taula 6 es mostra el cost anual comparat dels diferents iSGLT2 combinats amb MET comercialitzats.

Taula 6. Comparativa de cost de les combinacions iSGLT2/MET. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2016

	EMPA/MET	CANA/MET	DAPA/MET
Presentació	Synjardy® 5/1000 mg, 12,5/1000 mg	Vokanamet® 50/850 mg, 50/1000 mg, 150/850 mg*, 150/1000 mg*	Xigduo® i Ebymect® 5/820 mg i 5/1000 mg
Preu envàs (PVP)**	59,95	60,88 89,92	55,95
Preu unitari	0,99	1,01 1,50	0,99
Posologia	1 comp. c/12 h	1 comp. c/12 h	1 comp c./12 h
Cost tractament anual	729,4 €	737,3 € 1.095 €	729,4 €

* Requereixen validació sanitària (pacients diabètics que no arriben al control glucèmic adequat amb la dosi de 50/850 mg o 50/1000 mg de la combinació canagliflozina/metformina).

** PVP IVA (€), consultat al catàleg d'especialitats farmacèutiques del CatSalut, maig 2016.

Recomanacions d'altres agències avaluadores

S'han identificat 3 informes d'avaluació realitzats per altres agències avaluadores internacionals. Les recomanacions realitzades per aquestes agències es recullen a la taula 7.

Taula 7. Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre EMPA/MET.

Institució	Àmbit	Recomanació
Avaluació prèvia a la publicació d'EMPA-REG-OUTCOME		
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia (UK)	L'ús d'EMPA/MET està restringit a les següents situacions ²⁶ [12/10/2015]: – Pacients en tractament previ amb MET i EMPA en comprimits separats. – Teràpia doble quan l'ús d'una SU no sigui apropiat.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Regne Unit	L'ús d'EMPA/MET està restringit a les següents situacions ²⁷ [25/03/2015]: – Teràpia doble quan una SU està contraindicada o quan el pacient té alt risc d'hipoglucèmia. – Teràpia triple en combinació amb SU o PIO. – Tractament combinat amb insulina.
Avaluació posterior a la publicació d'EMPA-REG-OUTCOME		
German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)	Alemanya	En la seva avaluació determina que no existeix benefici afegit per a la combinació d'EMPA amb MET ²⁸ [01/06/2016]. L'IQWiG considera que les limitacions de l'estudi EMPA-REG-OUTCOME fan difícil l'extrapolació dels resultats.

Conclusions de l'anàlisi comparativa

EMPA/MET és una combinació a dosis fixes que conté, entre els seus components, empagliflozina, un inhibidor del cotransportador sodi-glucosa tipus 2 (iSGLT2). Els iSGLT2 no es consideren fàrmacs de primera línia per al tractament de la DM2 i haurien de ser utilitzats únicament en pacients en els quals altres alternatives d'ús preferent i amb major experiència d'ús estiguin contraindicades.

Es disposa de l'informe de reavaluació d'empagliflozina, realitzat en el marc del Programa d'harmonització

farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària (PHF-APC), en el qual ha rebut la qualificació d'"existeixen alternatives terapèutiques més adequades".

No s'han realitzat estudis d'eficàcia i seguretat amb la combinació a dosis fixes d'EMPA/MET. Les evidències disponibles sobre l'associació procedeixen d'estudis realitzats amb els dos medicaments administrats com a comprimits separats, que no aporten nova informació sobre l'eficàcia ja coneguda d'EMPA.

En termes d'eficàcia comparada, únicament es disposa d'un estudi que utilitza comparador actiu. La combinació MET + EMPA va demostrar reduir l'HbA1c de forma similar a MET + glimepirida (GLIM). No obstant això, no hi ha suficient evidència que demostrï el benefici d'EMPA respecte el de GLIM. En teràpia triple i en tractament combinat amb insulina no hi ha estudis amb els comparadors de referència. Tampoc hi ha evidència comparada amb la resta d'iSGLT2. Pel que fa a la seguretat, el tractament amb MET + EMPA va presentar una menor incidència d'hipoglucèmies i una major incidència d'infeccions genitals respecte MET + GLIM.

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

El cost de la combinació avaluada és superior al dels seus components administrats simultàniament però en comprimits separats i al de MET + SU. El cost de l'associació és inferior a MET/PIO i MET/ArGLP-1 i similar a MET/iDPP4.

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

CONCLUSIÓ I DICTAMEN

Segons l'evidència disponible, l'associació empagliflozina/metformina no suposa un avenç terapèutic respecte als antidiabètics considerats de primera elecció en el tractament de la diabetis mellitus tipus 2.

Quan s'iniciï un iSGLT2 en combinació amb metformina en un pacient amb malaltia cardiovascular establerta, cal considerar que empagliflozina disposa de dades de seguretat cardiovascular que mostren menor mortalitat cardiovascular que placebo, ambdós afegits al tractament habitual, tot i que sense un efecte clar sobre esdeveniments de caire isquèmic.

DICTAMEN

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.

Annex I. Taules d'evidència

INFORME EMPAGLIFLOZINA/METFORMINA. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
Ridderstråle M et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(9):691-700 (EMPA-REG H2H-SU; NTC01167881) Ref. 16 Finançat per Boehringer Ingelheim i Eli Lilly	ACA de no inferioritat, fase III, DC, de grups paral·lels, amb control actiu, multicèntric i intencional. Durada: 104 setmanes (+ 104 setmanes d'extensió) Objectiu: comparar l'eficàcia i seguretat d'EMPA + MET vs. GLIM + MET <u>Marge de no inferioritat preestablert:</u> límit superior de l'IC95% per al canvi de l'HbA1c respecte a la basal: 0,3%. Si s'assolia la no inferioritat, també es va avaluar la superioritat d'EMPA vs. GLIM.	Criteris d'inclusió: Pacients \geq 18 anys, amb DM2, IMC \leq 45 kg/m ² i HbA1c de 7-10% que estiguessin en tractament amb dosi estable de MET d'alliberament immediat (\geq 1500 mg/dia, dosi màxima tolerada o dosi màxima segons els estàndards locals) durant almenys 12 setmanes abans de l'aleatorització. Criteris d'exclusió: Taxa de filtració glomerular estimada $<$ 60 ml/min/1,73 m ² durant la fase de cribratge o de preinclusió amb placebo. Concentració glucosa en sang $>$ 13,3 mmol/l després d'una nit en dejú durant el període de preinclusió amb placebo, confirmat amb una segona mesura. Ús d'altres antidiabètics diferents de la metformina d'alliberament immediat durant les 12 setmanes prèvies a l'aleatorització. Síndrome coronari agut, ictus o atac isquèmic transitori durant les 12 setmanes prèvies a la firma del consentiment. Malaltia hepàtica.	EMPA 25 mg/dia + MET (N = 765) GLIM 1 - 4 mg/dia + MET (N = 780) La dosi inicial de GLIM era d'1 mg/dia, amb una pauta ascendent durant les primeres 12 setmanes. Augmentar, si la glucosa en dejú $>$ 6,1 mmol/l, a 2 mg/dia en la setmana 4, a 3 mg/dia en la setmana 8 i a 4 mg/dia en la setmana 12. La dosi de GLIM es podia reduir en qualsevol moment per prevenir hipoglucèmies recurrents. Els pacients que van completar la primera fase de 104 setmanes, van participar en la fase d'extensió de 104 setmanes més, rebent el mateix tractament que se'ls va assignar en l'aleatorització.	Variable principal: % canvi als nivells d'HbA1c respecte a la basal a les setmanes 52 i 104. Variables secundàries: Canvi en la pressió arterial sistòlica respecte a la basal a les setmanes 52 i 104. Canvi en la pressió arterial diastòlica respecte a la basal a les setmanes 52 i 104. Canvi en el pes corporal respecte al basal. Altres variables exploratòries: % de pacients que van rebre teràpia de rescat (augmentos en la dosi de metformina o tractament antidiabètic addicional) durant les setmanes 52 i 104. Pacients que assoleixen valors d'HbA1c $<$ 7 % a les setmanes 52 i 104. Seguretat: % EA relacionats amb el medicament. % hipoglucèmies confirmades a les setmanes 52 i 104. % EA greus.	% canvi als nivells d'HbA1c respecte a la basal – Setmana 52: EMPA+MET vs. GLIM+MET: -0,73 vs. -0,66 Diferència vs. GLIM: -0,07 (-0,15 a 0,01); $p_{NI} <$ 0,0001 – Setmana 104: EMPA + MET vs. GLIM + MET: -0,66 vs. -0,55 Diferència vs. GLIM: -0,11 (-0,19 a 0,02); $p_3 =$ 0.0153 Canvi en la pressió arterial sistòlica respecte a la basal – Setmana 52: EMPA + MET vs. GLIM + MET: -3,6 vs. 2,2 Diferència vs. GLIM: -5,8 (-7,1 a -4,6); $p <$ 0,0001 – Setmana 104: EMPA + MET vs. GLIM + MET: -3,1 vs. 2,5 Diferència vs. GLIM: -5,6 (-6,8 a -4,4); $p <$ 0,0001. Canvi en la pressió arterial diastòlica respecte a la basal – Setmana 52: EMPA + MET vs. GLIM + MET: -1,9 vs. 0,9 Diferència vs. GLIM: -2,8 (-3,6 a -2,1); $p <$ 0,0001. – Setmana 104: EMPA + MET vs. GLIM + MET: -1,8 vs. 0,9 Diferència vs. GLIM: -2,7 (-3,4 a -1,9); $p <$ 0,0001 Canvi en el pes corporal respecte al basal – Setmana 104: -4,5; (IC95% -4,8 a -4,1); $p <$ 0,001.	L'anàlisi d'eficàcia es va realitzar a la població ITT modificada, pacients que van rebre almenys una dosi del fàrmac i que tenien un valor basal d'Hb1Ac. El comparador es considera adequat. La dosi màxima mitjana de GLIM va ser 2,71 mg/dia. Un 40% dels pacients assignats a GLIM estaven rebent la dosi màxima de 4 mg en la setmana 104.	Total: 5 punts Aleatorització: 1 Cegament doble: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 1 Cegament apropiat: 1

Annex I. Taules d'evidència (cont.)

INFORME EMPAGLIFLOZINA/METFORMINA. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
					<p>% de pacients que van rebre teràpia de rescat</p> <p>- Setmana 52: EMPA + MET vs. GLIM + MET: 56 (7,3%) vs. 104 (13,3%) OR vs. GLIM: 0,495 (0,346 a 0,707); p < 0,0001</p> <p>Setmana 104: EMPA + MET vs. GLIM + MET: 113 (14,8%) vs. 185 (23,7%) OR vs. GLIM: 0,530 (0,404 a 0,696); p < 0,0001</p> <p>Pacients que assoleixen valors d'HbA1c < 7 %</p> <p>- Setmana 52: EMPA + MET vs. GLIM + MET: 267 (39%) vs. 279 (39%) OR vs. GLIM: 1,03 (0,82 a 1,30); p = 0,8208</p> <p>- Setmana 104: EMPA + MET vs. GLIM + MET: 232 (34%) vs. 221 (31%) OR vs. GLIM: 1,19 (0,94 a 1,51); p = 0,1422</p> <p>% EA relacionats amb el medicament. EMPA 25 + MET: 190 (25%) GLIM 1 - 4 mg + MET: 252 (32%)</p> <p>% hipoglucèmies confirmades</p> <p>- Setmana 52: EMPA 25 + MET: 12 (2%) GLIM 1 - 4 mg + MET: 159 (20%)</p> <p>- Setmana 104: EMPA 25 + MET: 19 (2%) GLIM 1 - 4 mg + MET: 189 (24%)</p> <p>% EA greus EMPA 25 + MET: 72 (9%) GLIM 1 - 4 mg + MET: 68 (9%)</p>		

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **DC:** cegament doble; **DM2:** diabetis mellitus tipus 2; **EMPA:** empagliflozina; **GLIM:** glimepirida; **IC:** interval de confiança; **ITT:** intenció de tractar; **MET:** metformina; **NI:** no inferioritat; **RA:** reaccions adverses; **S:** superioritat.

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

Annex II. Taules de seguretat

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		EMPAGLIFLOZINA (N = 765)	GLIMEPIRIDA (N = 780)
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	EA relacionats amb el fàrmac	25%	32%
	EA greus	9%	9%
TAXA D'ABANDONAMENTS	Abandonaments per EA	5%	4%
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens	No hi ha dades disponibles.	No es recomana.
	Ancians	En pacients de 75 anys d'edat o més grans s'ha de tenir en compte que existeix un major risc d'hipovolèmia. Atès que l'experiència terapèutica és limitada en pacients \geq 85 anys, no es recomana iniciar el tractament amb empagliflozina en aquesta població.	Tot i que no hi ha cap recomanació específica a la fitxa tècnica, es recomana precaució per un possible risc major d'hipoglucèmia.
	Embaràs	No	No
	Lactància	No	No
	Comorbiditat: Insuficiència hepàtica (IH) Insuficiència renal (IR)	IH: No s'ha d'ajustar la dosi en IH lleu o moderada. No es recomana el seu ús en IH greu. IR: No és necessari un ajust de la dosi en pacients amb un FG \geq 60 ml/min/1,73 m ² . El tractament amb empagliflozina no s'ha d'iniciar en pacients amb un FG < 60 ml/min/1,73 m ² . En pacients que toleren l'empagliflozina amb un FG per sota de 60 ml/min/1,73 m ² , la dosi d'empagliflozina ha d'ajustar-se o mantenir-se en 10 mg un cop al dia. El tractament amb empagliflozina s'ha d'interrompre quan el FG es trobi sistemàticament per sota de 45 ml/min/1,73 m ² .	IH: No s'ha d'ajustar la dosi en IH lleu o moderada. No es recomana el seu ús en IH greu. IR: No s'ha d'ajustar la dosi en IR moderada. Està contraindicada quan el FG < 30 ml/min/1,73 m ² .
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut	<ul style="list-style-type: none"> – Diürètics: EMPA pot potenciar l'efecte diürètic de les tiazides i dels diürètics de la nansa i pot augmentar el risc de deshidratació i hipotensió. – Insulina i secretagogs d'insulina com SU: Poden augmentar el risc d'hipoglucèmia. Per tant, es poden necessitar dosis més baixes per reduir el risc d'hipoglucèmia quan s'usen en combinació amb EMPA. – Inductors dels enzims UGT: No s'ha estudiat l'efecte de la inducció d'UGT sobre EMPA, per la qual cosa s'ha d'evitar la medicació concomitant a causa del risc potencial que disminueixi l'eficàcia. 	<p>Pot aparèixer hipoglucèmia amb l'administració concomitant de fenilbutazona, antidiabètics orals i insulina, salicilats, esteroïdes anabolitzants i hormones sexuals masculines, cloramfenicol, determinades sulfonamides d'acció prolongada, tetraciclins, antibiòtics quinolònics i claritromicina, anticoagulants cumarínics, fenfluramina, disopiramida, iECA, fluoxetina, iMAO, al-lopurinol, probenecid, sulfonpirazona, simpaticolític, ciclofosfamida, miconazole i fluconazole.</p> <p>Pot aparèixer hiperglucèmia amb l'administració concomitant d'estrògens i progestàgens, diürètics tiazídics, tiromimètics, glucocorticoides, simpaticomimètics, àcid nicotínic, laxants, fenitoïna i acetazolamida.</p>
EFECTE DE CLASSE		Depleció de volum, hipotensió, infecció genitourinària, cetoacidosi.	Hipoglucèmia.
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ		No descrits.	No descrits.
PLA DE RISC		Sí	No descrit.

EA: esdeveniments adversos; EMPA: empagliflozina; FG: filtrat glomerular; IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal; SU: sulfonilurea.



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 juny 2016]. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/diabetis-mellitus-tipus-2>
2. Mata M, Cos FX, Morros R, Diego L, Barrot J, Berengué M, et al. Abordatge de la diabetis mellitus tipus 2. (2a ed). Barcelona: Institut Català de la Salut (ICS), 2013 [citad juny 2016]. Disponible a: <http://www.ics.gencat.cat/3clics/main.php?page=GuiaPage&idGuia=213>
3. Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes. NICE guidelines NG28. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015 [citad juny 2016]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
4. Standards of medical care in diabetes. American Diabetes Association (ADA). European Association for the study of Diabetes (EASD); 2016 [citad juny 2016]. Disponible a: http://care.diabetesjournals.org/content/39/Supplement_1/S4
5. Ficha Técnica de Synjardy® (empagliflozina/metformina). Laboratorios Janssen Boehringer Ingelheim International GmbH. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2014 [citad juny 2016]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003770/WC500187999.pdf
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Synjardy® (empagliflozina/metformina). EMEA/H/C/003770/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2015 [citad juny 2016]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003770/WC500188001.pdf
7. Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); juny 2015 [citad juny 2016]. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_07-cetoacidosis-diabetica.pdf.
8. Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); febrer 2016 [citad juny 2016]. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_02-gliflozinas.pdf
9. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR). Silver Spring, MD (US): Food and Drug Administration (FDA); juny 2016 [citad juny 2016]. Disponible a: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm505860.htm>
10. Novedades de los Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). Centro de Informació de Medicamentos - Salud Castilla y Leon (CIM-SACYL); febrer 2016 [citad juny 2016]. Disponible a: <http://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/noticias-destacados/destacados/novedades-inhibidores-cotransportador-sodio-glucosa-tipo-2->
11. Canagliflozina: Posible incremento del riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); maig 2016 [citad juny 2016]. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_10-canagliflozina.htm
12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; on behalf of the EMPA-REG-OUTCOME investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28.
13. Ficha Técnica de Jardiance® (empagliflozina). Laboratorios Janssen Boehringer Ingelheim International GmbH. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2014 [citad juny 2016]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf
14. Ficha Técnica Dianben® (metformina). Merck Sante S.A.S. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2014 [citad juny 2016]. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/55211/FichaTecnica_55211.html
15. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, et al; EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care. 2014;37(6):1650-9.
16. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC, et al; on behalf of the EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(9):691-700.
17. Ridderstråle M, Svaerd R, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC, et al; on behalf of the



- EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:129.
18. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, et al; EMPA-REG METSU Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3396-404.
 19. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al; on behalf of the EMPA-REG PIO™ trial investigators. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(2):147-58.
 20. DeFronzo R, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, Broedl UC. Combination of Empagliflozin and Linagliptin as Second-Line Therapy in Subjects with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin. *Diabetes Care*. 2015;38(3):384-93.
 21. Rosenstock J, Jelaska A, Wang F, Kim G, Broedl U, Woerle HJ, et al. Empagliflozin as Add On to Basal Insulin for 78 Weeks Improves Glycemic Control with Weight Loss in Insulin-Treated Type 2 Diabetes (T2DM). *Can J Diabetes*. 2013;37(Suppl 4):S32.
 22. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1815-23.
 23. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al; EMPA-REG RENAL trial investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(5):369-84.
 24. Zhong X, Lai D, Ye Y, Yang X, Yu B, Huang Y. Efficacy and safety of empagliflozin as add-on to metformin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(6):655-63.
 25. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Eynatten MV, Matthews M, et al; on behalf of the EMPA-REG-OUTCOME investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-34.
 26. Empagliflozin/metformin (Synjardy). Boehringer Ingelheim/ Eli Lilly. No. (1092/15). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2015 [citat juny 2016]. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1092_15_empagliflozin_metformin_Synjardy/empagliflozin_metformin_Synjardy
 27. TA336. Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); març 2015 [citat juny 2016]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta336?urlid=688290942201611821237>
 28. Empagliflozin and metformin in type 2 diabetes. Cologne (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2016 [citat juny 2016]. Disponible a: https://www.iqwig.de/download/A16-13_Empagliflozin-Metformin_Kurzfassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
 29. Empagliflozin. FDA Briefing Document. Endocrine and Metabolic Drug Advisory Committee Meeting; juny 2016 [citat novembre 2016]. Disponible a: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM508422.pdf>
 30. Ensayo EMPA-REG OUTCOME (empagliflozina). El poder de la verdad, la verdad al poder. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra; volum 24, número 3; 2016 [citat novembre 2016]. Disponible a: http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+24/BIT+24+N+3.htm

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: Empagliflozina/metformina en el tractament de la diabetes mellitus tipus 2. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016.

© 2016, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

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

1a Edició, Desembre 2016. Barcelona

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ca>

