
Inhibidors del cotransportador sodi-glucosa tipus 2 (ISGLT2) i ISGLT2/metformina per al tractament de la diabetis *mellitus* tipus 2

Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

Versió 3

3 de març de 2021

Servei Català de la Salut

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Albert Boada, Ana M^a de Andrés, Patrícia Cabré, Diego Castillo, Anna Coma, Eva Comín, Albert Esteve, Dani Ferrández, Juana Flores, Núria Gutiérrez, M Ángeles Hortelano, Susana Lastra, Rosa Madrdejos, Andrea Molina, Rosa Morros, Marta Pallarès, Víctor Pérez, Àngels Pellicer, Laia Riera, Ana Maria Ríos, Pascual Solanas, Pere Simonet, Antoni Vallano i Joan-Anton Vallés.
- Experts consultors del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Juan José Chillarón (Servei d'Endocrinologia de l'Hospital del Mar), Rafel Ramos (metge de família, SAP Girona Sud), Mercedes Rigla (Servei d'Endocrinologia de l'Hospital Parc Taulí) i Antonio Sánchez (Servei de Cardiologia del Consorci Sanitari de Terrassa).
- Experts clínics externs: Julio Pascual (Servei de Nefrologia de l'Hospital del Mar de Barcelona), Mercè Fernández (Servei d'Endocrinologia de l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta) i Ricard Riel (metge de família, EAP El Clot, Institut Català de la Salut).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Agnès Montoya, Roser Vives i Caridad Pontes.
- Oficina tècnica externa de l'Institut Català de la Salut: Patricia Marrero.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Inhibidors del cotransportador sodi-glucosa tipus 2 (ISGLT2) i ISGLT2/metformina per al tractament de la diabetis *mellitus* tipus 2. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021.**

Paraules clau: dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina, ISGLT2, metformina, diabetis mellitus tipus 2, malaltia renal diabètica.

Alguns drets reservats

© 2021, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



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-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Assessorament lingüístic:

Àrea de Ciutadania, Innovació i Usuari

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveïdors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1. Punts clau	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut	6
2.1. Descripció del problema de salut	6
2.2. Tractament de la malaltia	8
3. Àrea descriptiva del medicament	10
3.1. Mecanisme d'acció	11
3.2. Posologia i forma d'administració	11
3.3. Utilització en poblacions especials	11
3.4. Dades farmacocinètiques	12
4. Evidència disponible	13
5. Avaluació de l'eficàcia	14
5.1. Assaigs clínics	14
6. Avaluació de la seguretat	34
6.1. Esdeveniments adversos	34
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	42
6.3. Pla de gestió de riscos	44
7. Validesa interna i aplicabilitat	46
8. Àrea econòmica	51
8.1. Cost del tractament i cost incremental	51
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	52
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	54
Guies de pràctica clínica, documents de consens i/o recomanacions	54
Avaluacions d'altres organismes	57
Annex 2. Informació sobre els comparadors	59
Bibliografia	61

1. Punts clau

- La dapagliflozina (DAPA), la canagliflozina (CANA), l'empagliflozina (EMPA) i l'ertugliflozina (ERTU) són inhibidors del cotransportador sodi-glucosa tipus 2 (ISGLT2) que actuen incrementant l'excreció renal de glucosa. Estan autoritzats per al tractament de la diabetis *mellitus* tipus 2 (DM2) no controlada en adults, com a complement a la dieta i l'exercici, en monoteràpia en pacients amb intolerància (tots) o contraindicació (CANA i ERTU) a la metformina, o afegits a altres hipoglucemians. També estan disponibles en combinació a dosis fixes amb la metformina.
- Han mostrat reduccions de l'HbA1c del 0,48%-1,16% respecte a placebo. Les disminucions d'HbA1c van ser lleugerament superiors per a les dosis altes de cada fàrmac i més pronunciades en monoteràpia que en tractament doble i triple. També s'han associat a reduccions lleugeres del pes (0,97-3,7 kg; 2%-3,5% respecte al basal) i de la pressió arterial sistòlica (0,9-6,6 mmHg).
- DAPA, CANA, EMPA 25 mg i ERTU 15 mg han demostrat la no inferioritat davant d'una sulfonilurea (SU) en la reducció de l'HbA1c. Les diferències en la reducció d'HbA1c de CANA 300 mg i EMPA 25 mg davant d'una SU (-0,11% a -0,12%) i de CANA 300 mg davant de sitagliptina (-0,37%) van ser estadísticament significatives, tot i que d'escassa rellevància clínica. No es disposa de comparacions entre els ISGLT2.
- L'eficàcia dels ISGLT2 en la reducció de l'HbA1c es veu reduïda si disminueix la funció renal i, excepte CANA 100, d'acord amb la fitxa tècnica, no es recomana iniciar-los si la taxa de filtrat glomerular estimat (TFGe) < 60 mL/min/1,73 m². CANA 300 i EMPA 25 no s'han d'utilitzar en pacients amb TFGe < 60 mL/min/1,73 m², i DAPA, EMPA 10 i ERTU si TFGe < 45 mL/min/1,73 m². CANA 100 es pot iniciar fins a una TFGe de 45-59 mL/min/1,73 m² i fins a una TFGe de 30-44 mL/min/1,73 m² amb presència de macroalbuminúria. CANA 100 pot mantenir-se quan la TFGe < 30 mL/min/1,73 m² si hi ha presència de macroalbuminúria fins a diàlisi o trasplantament renal.
- En pacients amb DM2, macroalbuminúria, una TFGe entre 30 i < 90 mL/min/1,73 m² i tractats amb inhibidors del sistema renina angiotensina aldosterona (ISRAA), CANA 100 ha demostrat reduir de manera significativa el risc en una variable primària composta que va incloure la malaltia renal terminal, la duplicació de la creatinina sèrica i la mort cardiovascular (CV) o renal. DAPA va mostrar reduccions en la progressió d'albuminúria en població diabètica i disposa d'un estudi sobre l'eficàcia en pacients amb malaltia renal crònica tractats amb ISRAA, amb DM2 o sense, amb resultats similars als de CANA en una variable renal composta. EMPA té un estudi similar en curs i ERTU no disposa d'estudis amb variables renals.
- En estudis de seguretat realitzats principalment en població amb malaltia CV establerta (DAPA: 41%; CANA: 66%; EMPA i ERTU: > 99%) es va confirmar la no inferioritat de DAPA, CANA, EMPA i ERTU quant al risc de patir esdeveniments CV majors (mort CV, infart de miocardi no mortal i ictus no mortal) respecte a placebo, ambdós afegits al tractament estàndard. Per a CANA i EMPA, també es va demostrar la superioritat estadística en aquesta

variable. DAPA va mostrar una reducció dels casos en la covariable primària combinada d'hospitalització per IC i mort CV.

- En els estudis de seguretat CV i en els estudis amb variables renals es van observar reduccions en les hospitalitzacions per insuficiència cardíaca (IC) amb els ISGLT2 respecte a placebo, però es tractava de variables exploratòries. DAPA i EMPA ja disposen de dos estudis en població amb IC amb fracció d'ejecció del ventricle esquerre reduïda que van incloure un 42%-50% de pacients diabètics, i els resultats mostren un benefici associat a la reducció del risc d'empitjorament de la IC o mort CV. DAPA ja té la indicació aprovada per al tractament de la IC i EMPA, de moment, no la té.
- En població general diabètica, es desconeix l'efecte dels ISGLT2 en la reducció d'altres complicacions microvasculars i macrovasculars associades a la DM2.
- Les reaccions adverses més freqüents van ser les infeccions micòtiques genitals, les infeccions del tracte urinari (ITU) i les relacionades amb la diüresi osmòtica i la depleció de volum. El risc d'hipoglucèmia és baix, però augmenta en combinació amb la insulina o les SU.
- L'AEMPS va emetre una nota de seguretat en relació amb el risc de cetoacidosi diabètica dels ISGLT2 i l'increment del risc d'amputacions no traumàtiques d'extremitats inferiors amb CANA, sense que es pugui descartar un efecte de classe. Addicionalment, les agències reguladores han informat sobre l'increment del risc de gangrena de Fournier per als ISGLT2.
- Les dades en pacients d'edat avançada són limitades. S'ha de tenir precaució atès que, si existeix alteració renal, l'eficàcia glucèmica és menor i hi ha més risc d'hipovolèmia i ITU.
- Tots els ISGLT2 tenen un cost similar, tret de CANA 300 mg (+53%), que només està finançada quan no s'aconsegueix l'objectiu amb CANA 100 mg. El cost dels ISGLT2 és superior al de la majoria d'hipoglucemiant orals, encara que similar a l'IDPP4 recomanat (-2,7%) i inferior als ARGLP1 (-60,2%).

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

Dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina, dapagliflozina/metformina,
canagliflozina/metformina i empagliflozina/metformina:

**MEDICAMENTS PER A PACIENTS QUE HAN EXHAURIT ALTRES ALTERNATIVES
(CATEGORIA C)**

Ertugliflozina i ertugliflozina/metformina:

MEDICAMENTS SENSE VALOR TERAPÈUTIC AFEGIT (CATEGORIA D)

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

El terme diabetis *mellitus* (DM) defineix una sèrie d'alteracions metabòliques caracteritzades per la hiperglucèmia crònica i per trastorns en el metabolisme dels hidrats de carboni, els greixos i les proteïnes a conseqüència de defectes en la secreció d'insulina, en l'acció d'aquesta o en una combinació d'ambdós mecanismes. Les manifestacions agudes, que poden motivar el diagnòstic, són les conegudes com a símptomes cardinals de la DM (poliúria, polidípsia, polifàgia, visió borrosa i, menys freqüentment, pèrdua de pes) i la cetoacidosi diabètica (CAD, més freqüent en la DM tipus 1). A llarg termini, pot haver-hi complicacions microvasculars (retinopatia, nefropatia i neuropatia) i macrovasculars (malaltia coronària, cerebrovascular i arterial perifèrica).^{1,2} Els criteris diagnòstics són valors repetits de glucèmia plasmàtica en dejú ≥ 126 mg/dL, glucèmia dues hores després d'una sobrecàrrega oral de glucosa (75 g) ≥ 200 mg/dL, hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$ o glucèmia ≥ 200 mg/dL en pacients simptomàtics.¹

S'estima la prevalença de la DM a Espanya en un 13,8% (IC 95% 12,8%-14,7%), amb un increment significatiu amb l'edat.³ La incidència se situa en 11,6 casos per cada 1.000 persones/any.⁴ A Catalunya, prop del 8% de la població major de 15 anys pateix diabetis.⁵ Un 90% dels adults amb DM presenten DM tipus 2 (DM2),⁶ la qual es caracteritza per la disminució en la funció de les cèl·lules β pancreàtiques, la resistència perifèrica a la insulina i les anomalies en el metabolisme hepàtic de la glucosa.⁷

La DM2 és una malaltia progressiva i crònica causada per una combinació de factors genètics, ambientals i conductuals. Els principals factors de risc són l'edat, l'obesitat o el sobrepès, els antecedents familiars de DM2, les alteracions en la regulació de la glucosa (inclosa la DM gestacional), els hàbits dietètics poc saludables i el sedentarisme.²

L'impacte de la DM2 en la morbimortalitat és conseqüència de les complicacions a llarg termini. L'augment del risc cardiovascular (CV) és independent d'altres factors de risc CV associats, i la mortalitat en diabètics és atribuïble principalment a causes CV.⁸ En població espanyola es va observar un risc de mort CV duplicat respecte a la població sense DM i una qualitat de vida pitjor, disminuïda sobretot en cas de complicacions cròniques, tractament amb insulina i malaltia avançada.^{9,10} Tot i això, en les últimes dècades ha disminuït la mortalitat (total i CV) i la incidència de malaltia CV, d'amputacions d'extremitats inferiors i de la CAD.¹¹

La DM també és la principal causa de la malaltia renal crònica (MRC) avançada; és el que es coneix com a malaltia renal diabètica (MRD). S'estima que un 30%-40% dels pacients diabètics la desenvolupen¹²⁻¹⁵, i generalment cursa amb hiperfiltració glomerular, albuminúria progressiva, reduccions en la taxa de filtrat glomerular estimat (TFGe) i, en última instància, malaltia renal terminal que requereix diàlisi o trasplantament. No obstant això, s'ha observat que aproximadament un 30%-50% dels pacients amb MRD i una TFGe < 60 mL/min/1,73 m² no presenten albuminúria^{14,16}. La presència d'albuminúria s'ha associat a un augment del risc de progressió de MRC i al desenvolupament de fallada renal.¹³

Tot i que ens molts casos s'utilitzen els termes *MRD* i *nefropatia diabètica* indistintament, la nefropatia diabètica és un diagnòstic que fa referència a canvis estructurals i funcionals patològics específics observats en els ronyons de pacients amb DM i, per tant, s'han de confirmar les alteracions histològiques mitjançant una biòpsia. No obstant això, el més habitual és tenir un diagnòstic clínic-analític i parlar de MRD.^{13,14,17}

Diferents estudis han estimat els costos directes de la DM a Espanya entre 5.100 i 5.809 M€, deguts als costos farmacològics (38%), als hospitalaris (33%) i a 2.800 M€ per pèrdues de productivitat.^{18,19} A Catalunya es va estimar un cost mitjà anual per pacient amb DM2 de 3.110 € vs. 1.804 € en no diabètics. Les hospitalitzacions i els fàrmacs van provocar aproximadament el 70% de la diferència entre els pacients amb DM2 i els pacients sense DM2.²⁰

2.2. Tractament de la malaltia

Els objectius del tractament de la DM2 són: evitar els símptomes de la hiperglucèmia, millorar la qualitat de vida, prevenir les complicacions microvasculars i macrovasculars i prolongar la supervivència.²¹ L'elecció del tractament hipoglucèmiat requereix una visió global, ja que els tractaments disponibles poden influir en les comorbiditats presents en cada pacient.^{2,6,21,22}

El maneig inicial del pacient amb DM2, sempre que no hi hagi una simptomatologia d'insulinopènia rellevant, és el tractament no farmacològic, que es basa principalment en un pla d'educació, alimentació i exercici adequat a les necessitats individuals i a les característiques de cada pacient. Aquest és el pilar fonamental sobre el qual s'ha de basar el tractament de la DM2.²¹

L'objectiu glucèmic amb més consens per a la majoria de pacients amb DM2 és mantenir els valors d'HbA1c < 7%. No obstant això, aquest objectiu s'ha d'individualitzar segons les necessitats i les característiques de cada pacient. Per exemple, en pacients amb antecedents d'hipoglucèmia greu, curta esperança de vida, complicacions de la DM2 avançades o edat avançada amb pluripatologia i discapacitats, es recomana un objectiu d'HbA1c menys estricte.²¹

Si el control glucèmic no és adequat amb el tractament no farmacològic, hi ha consens que el tractament recomanat d'inici és la metformina (MET), atesa l'experiència d'ús, eficàcia i seguretat. Aconsegueix reduccions rellevants d'HbA1c, no produeix hipoglucèmies ni augment del pes i s'ha associat a una reducció de la morbidimortalitat CV davant de les sulfonilurees (SU).^{2,6,21,22}

Quan no s'assoleix el control glucèmic amb la MET, la majoria de guies de pràctica clínica tendeixen a recomanar la individualització del tractament a partir dels diferents grups farmacològics disponibles.^{2,6,22} En el nostre entorn, les pautes per a l'harmonització farmacoterapèutica del tractament farmacològic de la DM2 recomanen preferentment l'addició d'una SU (gliclazida, glimepirida o glipizida) com a segon esglau terapèutic. Els inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4 (IDPP4), la repaglinida, la pioglitazona i els inhibidors del cotransportador de sodi-glucosa tipus 2 (ISGLT2) s'haurien d'utilitzar quan les SU estan contraindicades, mentre que els agonistes del receptor del pèptid similar al glucagó-1 (ARGLP1) s'haurien d'utilitzar quan s'han esgotat altres alternatives, o aquestes no es poden utilitzar, sobretot en teràpia triple i en pacients amb IMC ≥ 35 kg/m².²¹

La insulina és un fàrmac fonamental que es pot fer servir en qualsevol moment en el tractament de la DM2, però especialment quan hi ha símptomes d'hiperglucèmia o insulinopènia, insuficiència renal, valors molt elevats d'HbA1c, malaltia avançada o descompensada, presència de malaltia intercurrent i durant la gestació. És el fàrmac que més redueix l'HbA1c, més fisiològic i amb menys contraindicacions, però presenta més risc d'hipoglucèmia i pot provocar augment del pes.²¹

Més enllà del tractament per millorar el control glucèmic, els factors de risc CV s'han d'avaluar de forma sistemàtica com a mínim anualment. Aquests factors de risc inclouen la dislipèmia, la hipertensió, el tabaquisme, els antecedents familiars de malaltia coronària prematura i la presència d'albuminúria. Aquestes comorbiditats s'han de tractar de manera adequada.

Amb l'objectiu d'evitar la progressió del dany renal en aquells pacients que presentin albuminúria, es recomana afegir el tractament amb un inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA) o amb un antagonista del receptor de l'angiotensina II (ARA-II) a la dosi màxima tolerada, especialment si el pacient presenta també hipertensió.^{13,17}

Els ISGLT2 són un grup farmacològic que aconsegueix reduccions moderades de l'HbA1c i pot produir descens del pes i de la pressió arterial. També s'ha suggerit que podrien reduir la progressió de l'afectació renal i disminuir les hospitalitzacions per insuficiència cardíaca (IC). S'han relacionat amb infeccions micòtiques genitals i s'han comunicat casos de CAD i amputacions d'extremitats inferiors. Actualment, hi ha autoritzats quatre principis actius: dapagliflozina (DAPA), canagliflozina (CANA), empagliflozina (EMPA) i ertugliflozina (ERTU), així com les combinacions a dosis fixes (CDF) amb MET i una CDF EMPA/linagliptina.

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques i indicacions dels ISGLT2²³⁻²⁷ i les CDF amb metformina²⁸⁻³²

	DAPA** (Edistride®, Forxiga®)	DAPA/MET (Ebymect®, Xigduo®)	CANA (Invokana®)	CANA/MET (Vokanamet®)	EMPA (Jardiance®)	EMPA/MET (Synjardy®)	ERTU (Steglatro®)	ERTU/MET (Segluromet®)
Laboratori	AstraZeneca AB		Janssen Cilag International NV		Boehringer Ingelheim International GMBH		Merck Sharp and Dohme LTD	
Presentacions	DAPA 10 mg i DAPA 5 mg**, 28 comprimits recoberts amb pel·lícula	DAPA/MET 5/850 mg i 5/1.000 mg, 56 comprimits recoberts amb pel·lícula	CANA 100 i 300 mg, 30 comprimits recoberts amb pel·lícula	CANA/MET 50/850 mg, 50/1.000 mg, 150/850 mg, 150/1.000 mg, 60 comprimits recoberts amb pel·lícula	EMPA 10 i 25 mg, 30 comprimits recoberts amb pel·lícula	EMPA/MET 5/1.000 mg i 12,5/1.000 mg, 60 comprimits recoberts amb pel·lícula	ERTU 5 i 15 mg, 28 comprimits recoberts amb pel·lícula	ERTU/MET 2,5/1.000 mg i 7,5/1.000 mg, 56 comprimits recoberts amb pel·lícula
Excipients de declaració obligatòria	Lactosa anhidra	Carboximetil midó de sodi	Lactosa anhidra, croscarmel·losa de sodi	Croscarmel·losa de sodi	Lactosa monohidrat, croscarmel·losa de sodi	Midó de blat de moro	Lactosa monohidrat, carboximetil midó de sodi	Laurilsulfat de sodi
Codi ATC	A10BK01	A10BD15	A10BK02	A10BD16	A10BK03	A10BD20	A10BK04	A10BD23
Procediment d'autorització	Centralitzat							
Data d'autorització EMA*	12/11/2012	16/01/2014	15/11/2013	23/04/2014	22/05/2014	27/05/2015	21/03/2018	23/03/2018
Data de comercialització*	01/12/2013	01/04/2015	01/05/2015	01/09/2015	01/04/2015	01/03/2016	01/09/2019	01/09/2019
Condicions de dispensació	Recepta mèdica. Aportació reduïda.		Recepta mèdica. Aportació reduïda. CANA 300 mg finançada si no s'aconsegueix el control glucèmic amb 100 mg i CANA/MET 150/850 mg i 150/1.000 mg si no s'aconsegueix el control glucèmic amb CANA/MET 50/850 mg o 50/1.000 mg (validació sanitària).		Recepta mèdica. Aportació reduïda.		Recepta mèdica. Aportació reduïda.	
Indicació EMA ISGLT2**	Tractament de la diabetis <i>mellitus</i> tipus 2 insuficientment controlada en adults com a complement a la dieta i l'exercici per al control de la diabetis (DAPA, CANA i EMPA) o per millorar el control glucèmic (ERTU), com a monoteràpia en els pacients en què l'ús de MET no es consideri adequat per intolerància (tots els ISGLT2) o contraindicació (CANA i ERTU) o afegits a altres medicaments hipoglucemians.							
Indicació EMA ISGLT2/MET	Tractament de la diabetis <i>mellitus</i> tipus 2 insuficientment controlada en adults com a complement a la dieta i l'exercici per al control de la diabetis (DAPA, CANA i EMPA) o per millorar el control glucèmic (ERTU), en pacients no controlats adequadament amb la dosi màxima tolerada de MET en monoteràpia o combinada amb altres hipoglucemians i en pacients que ja estan tractats amb un ISGLT2 i amb MET en comprimits separats.							

* En els casos en què hi ha més d'una marca comercial s'indica la data de la que es va autoritzar o comercialitzar primer. ** DAPA 5 mg també està autoritzada per l'EMA per al tractament de la DM1 en adults amb control insuficient, en combinació amb insulina, en pacients amb IMC ≥ 27 kg/m², quan no s'assoleix un control glucèmic adequat malgrat una teràpia òptima amb insulina i DAPA 5 i 10 mg per al tractament de la insuficiència cardíaca simptomàtica amb fracció d'ejecció reduïda (*pendent de decisió de preu i finançament per a aquestes noves indicacions*). **CANA**: canagliflozina; **DAPA**: dapagliflozina; **EMPA**: empagliflozina; **ERTU**: ertugliflozina; **ISGLT2**: inhibidor del cotransportador sodi-glucosa tipus 2; **MET**: metformina.

Es recomana consultar la fitxa tècnica²³⁻³² per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques de cada fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció

DAPA, CANA, EMPA i ERTU inhibeixen de forma selectiva i reversible el cotransportador sodi-glucosa tipus 2 (SGLT2) a nivell dels túbuls renals proximals. CANA també té activitat inhibidora transitòria de baixa potència de l'SGLT1 intestinal. De manera independent a l'acció de la insulina, redueixen la reabsorció renal de glucosa, n'augmenten l'excreció per l'orina i disminueixen la glucèmia basal i postprandial. Atès el seu mecanisme d'acció, augmenten la diüresi i produeixen una depleció de volum que pot donar lloc a un lleuger descens de la pressió arterial. Així mateix, s'han associat a reduccions en l'albuminúria i l'àcid úric plasmàtic, alteracions en la taxa de filtrat glomerular estimat (TFGe), canvis mínims en els electròlits i reduccions de pes.²³⁻³³

D'altra banda, també inhibeixen la reabsorció de sodi i augmenten l'aportació de sodi al túbul distal. Això pot disminuir la precàrrega i la postcàrrega cardíaca i regular a la baixa l'activitat simpàtica, cosa que pot tenir efectes beneficiosos en el remodelatge cardíac.^{23,24}

També s'ha suggerit que poden provocar una vasoconstricció autoregulatora secundària de les arterioles glomerulars aferents (mitjançant un augment local de l'angiotensina II), amb efectes beneficiosos a nivell renal.³⁴

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.

3.2. Posologia i forma d'administració

Taula 2. Posologia i forma d'administració²³⁻³²

	Dapagliflozina	Canagliflozina	Empagliflozina	Ertugliflozina
Posologia	10 mg/dia	100 o 300 mg/dia	10 o 25 mg/dia	5 o 15 mg/dia
Forma d'administració	A qualsevol hora del dia, amb aliments o sense. Els comprimets s'han d'empassar sencers.	Preferiblement abans del primer àpat del dia. Els comprimets s'han d'empassar sencers.	Amb aliments o sense. Els comprimets s'han d'empassar sencers.	Al matí, amb aliments o sense. Els comprimets es poden triturar.
	Combinacions a dosis fixes amb metformina: 1 comprimèt/12 hores, amb aliments.			
Altres consideracions	En combinació amb una SU i/o insulina, pot ser necessària una dosi més baixa de la SU i/o la insulina per reduir el risc d'hipoglucèmia.			

SU: sulfonilurea.

3.3. Utilització en poblacions especials

Taula 3. Poblacions especials²³⁻³²

	Dapagliflozina	Canagliflozina	Empagliflozina	Ertugliflozina
Pacients d'edat avançada	No es requereix ajust de la dosi. Experiència limitada. Administrar amb precaució i avaluar regularment la funció renal. Major risc d'hipotensió i efectes relacionats amb la depleció de volum.			
Pediatría	No se n'ha establert l'eficàcia i la seguretat en < 18 anys.			

	Dapagliflozina	Canagliflozina	Empagliflozina	Ertugliflozina
Insuficiència renal (IR)	<ul style="list-style-type: none"> • TFGe 60-89 mL/min/1,73 m²: no es requereix ajust de la dosi.* 			
	<ul style="list-style-type: none"> • TFGe 45-59 mL/min/1,73 m²: no es recomana iniciar el tractament. Es pot mantenir fins a TFG de 45 mL/min, si es tolera.* • TFGe < 45 mL/min/1,73 m²: no s'ha d'utilitzar.* 	<ul style="list-style-type: none"> • TFGe 45-59 mL/min/1,73 m²: es recomana iniciar amb CANA 100 mg. • TFGe 30-44 mL/min/1,73 m²: es recomana iniciar amb CANA 100 mg quan el QAC sigui > 300 mg/g. • TFGe < 30 mL/min/1,73 m²: no s'ha d'iniciar. Es pot mantenir el tractament amb CANA 100 mg quan el QAC sigui > 300 mg/g fins a diàlisi o trasplantament renal. 	<ul style="list-style-type: none"> • TFGe 45-59 mL/min/1,73 m²: no es recomana iniciar el tractament. EMPA 10 es pot mantenir fins a TFG de 45 mL/min, si es tolera. • TFGe < 45 mL/min/1,73 m²: no s'ha d'utilitzar. 	<ul style="list-style-type: none"> • TFGe 45-59 mL/min/1,73 m²: no es recomana iniciar el tractament. Es pot mantenir fins a TFG de 45 mL/min, si es tolera. • TFGe < 45 mL/min/1,73 m²: no s'ha d'utilitzar.
	ISGLT2/MET contraindicats en IR greu (TFGe < 30 mL/min/1,73 m ²).			
Insuficiència hepàtica (IH)	IH lleu o moderada: no es requereix ajust de la dosi.			
	IH greu: dosi d'inici 5 mg/dia,** si es tolera, es pot augmentar a 10 mg/dia.	IH greu: no recomanada per manca de dades.	IH greu: no recomanada per manca de dades.	IH greu: no recomanada per manca de dades.
	ISGLT2/MET contraindicats en IH.			
Embaràs i lactància	No recomanats en embaràs, ja que no es disposa d'informació o aquesta és molt limitada. Es desconeix si el medicament i/o els seus metabòlits s'excreten en la llet materna.			

* En el tractament de la IC amb fracció d'ejecció del ventricle esquerre (FEVE) reduïda no està indicat ajustar la dosi segons la funció renal. L'experiència amb DAPA en el tractament de la IC amb FEVE reduïda en pacients amb IR greu (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²) és limitada. Cal considerar que l'eficàcia glucèmica de la DAPA depèn de la funció renal, de manera que es redueix en IR moderada i és probablement inexistent en IR greu.

** En data de març de 2021, la dosi de 5 mg de DAPA no està comercialitzada a Espanya.

CANA: canagliflozina; **DAPA:** dapagliflozina; **EMPA:** empagliflozina; **ERTU:** ertugliflozina; **ISGLT2:** inhibidor del cotransportador sodi-glucosa tipus 2; **MET:** metformina; **QAC:** quocient albúmina urinària/creatinina; **TFGe:** taxa de filtrat glomerular estimat.

3.4. Dades farmacocinètiques

Taula 4. Dades farmacocinètiques²³⁻³²

	Dapagliflozina	Canagliflozina	Empagliflozina	Ertugliflozina	Metformina
Absorció (T màx.)	2 hores	1-2 hores	1,5 hores	1 hora	2,5 hores
Distribució (UPP)	91%	99%	86%	94%	Menyspreable
Biotransformació	La principal via metabòlica és la glucuronidació amb escassa participació dels citocroms				Excreció inalterada a l'orina
Eliminació (t_{1/2})	13 hores	10-13 hores	12 hores	17 hores	6,5 hores

UPP: unió a proteïnes plasmàtiques.

Les CDF han demostrat bioequivalència amb l'administració dels comprimits per separat.²⁸⁻³²

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins al desembre de 2020.

S'inclouen a l'informe els estudis amb dosis autoritzades a Europa, aleatoritzats, de cegament doble, controlats, multicèntrics, d'almenys 24 setmanes de durada, en els quals la variable primària era l'HbA1c. Excepcionalment, s'hi inclouen l'estudi D1690C00012 (variable primària: modificació del pes corporal), atès que és un estudi pivot de DAPA, i dos estudis de 16 setmanes de durada perquè són específics de les CDF de DAPA/MET³⁵ i EMPA/MET³⁶.

A més, s'hi inclouen els estudis de seguretat CV de DAPA³⁷, CANA³⁸, EMPA³⁹ i ERTU⁴⁰, els estudis amb variables renals de CANA^{38,41} i DAPA^{42,43}, i els estudis en pacients amb IC de DAPA⁴⁴ i EMPA⁴⁵. Els estudis en pacients amb MRC o IC amb fracció d'ejecció del ventricle esquerre (FEVE) reduïda que inclouen pacients amb DM2 o sense s'han inclòs en l'informe, atès que van incloure anàlisis de subgrups preespecificades en pacients diabètics.⁴³⁻⁴⁵ Quant als estudis de DAPA i EMPA en IC amb FEVE reduïda, se'n descriuen breument els resultats i es fa incís en els resultats en pacients diabètics, però l'anàlisi detallada de l'eficàcia i la seguretat dels ISGLT2 en IC amb FEVE reduïda s'avaluen en un informe a part atès que es tracta d'una indicació diferenciada.

No s'han inclòs a l'avaluació quatre assaigs clínics aleatoritzats (ACA) que van avaluar el tractament combinat d'inici de DAPA⁴⁶, CANA⁴⁷ o EMPA⁴⁸ amb MET i un altre de la combinació ERTU amb sitagliptina⁴⁹ en pacients sense tractament previ perquè el tractament combinat inicial no és una de les pautes recomanades habitualment per a la DM2 en el nostre entorn. Tampoc no s'hi inclou l'estudi d'ERTU en teràpia doble en població asiàtica (VERTIS ASIA)⁵⁰. Així mateix, no s'hi inclouen ACA pertanyents al desenvolupament clínic dels ISGLT2 en combinació amb altres fàrmacs diferents de la MET.

Les característiques principals dels estudis de DAPA, CANA, EMPA i ERTU i de les seves CDF amb MET en poblacions amb DM2 es descriuen a les taules 5-15. Els resultats dels estudis de seguretat CV es comenten a l'apartat de seguretat. En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb les publicacions dels estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

5.1.1. Característiques principals dels assaigs

Assaigs clínics amb variables principals de control glucèmic

Taula 5. Característiques dels assaigs clínics en monoteràpia inclosos

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció	Grup control	Variable principal
Monoteràpia						
MB102013 ^{51, 52} (NCT00528372)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1:1)	274* pacients amb DM2 sense tractament previ (18-77 anys, HbA1c ≥ 7% i ≤ 10%)	24 + 78 set	DAPA 2,5 (65) DAPA 5 (64) DAPA 10 (70)	PBO (75) [MET _{DB} a l'extensió]	HbA1c
MB102032 ⁵³ (NCT00736879)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1:1)	282 pacients amb DM2 sense tractament previ (18-77 anys, HbA1c ≥ 7% i ≤ 10%)	24 set	DAPA 1 (72) DAPA 2,5 (74) DAPA 5 (68)	PBO (68)	HbA1c
CANTATA-M ^{54,55} (DIA3005, NCT01081834)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1)	584 pacients amb DM2 sense tractament previ (18-80 anys, HbA1c ≥ 7% i ≤ 10%)	26 + 26 set	CANA 100 (195) CANA 300 (197)	PBO (192) [SITA a l'extensió]	HbA1c
1245.20 ^{56,57} (NCT01177813)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO i control actiu (1:1:1:1)	899 pacients amb DM2 sense tractament previ (≥ 18 anys, HbA1c ≥ 7% i ≤ 10%)	24 + 52 set	EMPA 10 (224) EMPA 25 (224) SITA 100 (223)	PBO (228)	HbA1c
P003/1022 ^{58, 59} (NCT01958671)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1)	461 pacients amb DM2 sense tractament previ (≥ 18 anys, HbA1c ≥ 7% i ≤ 10,5%)	26 + 26 set	ERTU 5 (156) ERTU 15 (152)	PBO (153) [MET _{DB} a l'extensió]	HbA1c

* N per a la cohort principal. **ACA**: assaig clínic aleatoritzat; **CANA**: canagliflozina; **CD**: cegament doble; **DAPA**: dapagliflozina; **DB**: dosi baixa; **DM2**: diabetis *mellitus* tipus 2; **EMPA**: empagliflozina; **ERTU**: ertugliflozina; **HbA1c**: hemoglobina glicosilada; **MET**: metformina; **PBO**: placebo; **set**: setmanes.

Taula 6. Característiques dels assaigs clínics en teràpia doble inclosos

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció	Grup control	Variable principal
Teràpia doble						
MB102014 ^{60, 61} (NCT00528879)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1:1)	546 pacients amb DM2 amb MET ≥ 1.500 mg/d (18-77 anys, HbA1c ≥ 7% i ≤ 10%)	24 + 78 set	DAPA 2,5 (137) DAPA 5 (137) DAPA 10 (135)	PBO (137)	HbA1c
D1690C00005 ^{62,63} (NCT00680745)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1:1)	596 pacients amb DM2 amb GLIM 4 mg/d (≥ 18 anys, HbA1c ≥ 7% i ≤ 10%)	24 + 24 set	DAPA 2,5 (154) DAPA 5 (146) DAPA 10 (151)	PBO (146)	HbA1c
MB102030 ⁶⁴ (NCT00683878)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1)	420 pacients amb DM2 amb PIO ≥ 30 mg/d (≥ 18 anys, HbA1c ≥ 7% i ≤ 10,5%)	24 + 24 set	DAPA 5 (141) DAPA 10 (140)	PBO (139)	HbA1c

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció	Grup control	Variable principal
CANTATA-D ⁶⁵ (DIA3006, NCT011066 77)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO i control actiu (2:2:2:1). <i>Extensió: no inferioritat[§] davant de SITA[‡]</i>	1.284 pacients amb DM2 amb MET ≥ 1.500 mg/d (18-80 anys, HbA1c ≥ 7% i ≤ 10%)	26 + 26 set	CANA 100 (368) CANA 300 (367) SITA 100 (366)	PBO (168) [SITA a l'extensió]	HbA1c
1245.23 MET ^{66,67} (NCT011596 00)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1)	638 pacients amb DM2 amb MET ≥ 1.500 mg/d (≥ 18 anys, HbA1c ≥ 7% i ≤ 10%)	24 + 52 set	EMPA 10 (217) EMPA 25 (214)	PBO (207)	HbA1c
VERTIS MET ⁶⁸ (P007/1017, NCT020338 89)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1)	621 pacients amb DM2 amb MET ≥ 1.500 mg/d (≥ 18 anys, HbA1c ≥ 7% i ≤ 10,5%)	26 + 78 set	ERTU 5 (207) ERTU 15 (205)	PBO (209) [GLIM a l'extensió]	HbA1c

§ marge de no inferioritat 0,3%; ‡ superioritat si marge superior IC 95% < 0,0.

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **CANA:** canagliflozina; **CD:** cegament doble; **DAPA:** dapagliflozina; **DM2:** diabetis *mellitus* tipus 2; **EMPA:** empagliflozina; **ERTU:** ertugliflozina; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **GLIM:** glimepirida; **IMC:** índex de massa corporal; **MET:** metformina; **PBO:** placebo; **PIO:** pioglitazona; **set:** setmanes; **SITA:** sitagliptina.

Taula 7. Característiques dels assaigs clínics en teràpia triple inclosos

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció	Grup control	Variable principal
Teràpia triple						
DC1693C00 005 ^{69,70} (NCT01392 677)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1)	218 pacients amb DM2 amb MET ≥ 1.500 mg/d + SU (≥ 18 anys, HbA1c ≥ 7% i ≤ 10,5%)	24 + 28 set	DAPA 10 (109)	PBO (109)	HbA1c
D1690C000 10 ⁷¹ (NCT00984 867)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1)	451 pacients amb DM2 amb SITA 100 ± MET ≥ 1.500 mg/d (≥ 18 anys, HbA1c ≥ 7% i ≤ 10%)	24 + 24 set	DAPA 10 (225)	PBO (226)	HbA1c
CANTATA- MSU ⁷² (DIA3002, NCT011066 25)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1)	469 pacients amb DM2 amb MET ≥ 1.500 mg/d + SU (18-80 anys, HbA1c ≥ 7% i ≤ 10,5%)	26 + 26 set	CANA 100 (157) CANA 300 (157)	PBO (156)	HbA1c
CANTATA- MP ⁷³ (DIA3012, NCT011066 90)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1)	342 pacients amb DM2 amb MET ≥ 1.500 mg/d + PIO ≥ 30 mg/d (18-80 anys, HbA1c ≥ 7% i ≤ 10,5%)	26 + 26 set	CANA 100 (113) CANA 300 (114)	PBO (115) [SITA a l'extensió]	HbA1c
1245.23 MET+SU ^{74,75} (NCT01159 600)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1)	669 pacients amb DM2 amb MET ≥ 1.500 mg/d + SU (≥ 18 anys, HbA1c ≥ 7% i ≤ 10%)	24 + 52 set	EMPA 10 (226) EMPA 25 (218)	PBO (225)	HbA1c
1275.9 ⁷⁶ (NCT01734 785)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1)	333 pacients amb DM2 amb MET ≥ 1.500 mg/d + LINA 5 mg/d (≥ 18 anys, HbA1c ≥ 7% i ≤ 10,5%)	24 set	EMPA 10 (112) EMPA 25 (111)	PBO (110)	HbA1c
1245.19 ^{77,78} (NCT01210 001)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1)	498 pacients amb DM2 amb PIO ≥ 30 mg/d ± MET ≥ 1.500 mg/d (≥ 18 anys, HbA1c ≥ 7% i ≤ 10%)	24 + 52 set	EMPA 10 (165) EMPA 25 (168)	PBO (165)	HbA1c

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció	Grup control	Variable principal
VERTIS SITA2 ⁷⁹ (P006/1015, NCT02036515)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1)	463 pacients amb DM2 amb MET ≥ 1.500 mg/d + SITA 100 (≥ 18 anys, HbA1c ≥ 7% i ≤ 10,5%)	26 + 26 set	ERTU 5 (156) ERTU 15 (154)	PBO (153)	HbA1c

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **CANA:** canagliflozina; **CD:** cegament doble; **DAPA:** dapagliflozina; **DM2:** diabetis *mellitus* tipus 2; **EMPA:** empagliflozina; **ERTU:** ertugliflozina; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **LINA:** linagliptina; **MET:** metformina; **PBO:** placebo; **PIO:** pioglitazona; **set:** setmanes; **SITA:** sitagliptina; **SU:** sulfonilurea.

Taula 8. Característiques dels assaigs clínics en teràpia doble i triple davant de comparador actiu inclosos

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció	Grup control	Variable principal
Teràpia doble i triple davant de comparador actiu						
D1690C000 04 ^{80,81} (NCT00660907)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb comparador actiu (1:1). No inferioritat^l	814 pacients amb DM2 amb MET ≥ 1.500 mg/d (≥ 18 anys, HbA1c ≥ 6,5% i ≤ 10%)	52 + 156 set	DAPA 2,5-10 (406)	GLIP 5-20 (408)	HbA1c
CANTATA-SU ^{82,83} (DIA3009, NCT00968812)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb comparador actiu (1:1:1). No inferioritat[§]	1.452 pacients amb DM2 amb MET ≥ 1.500 mg/d (18-80 anys, HbA1c ≥ 7% i ≤ 9,5%)	52 + 52 set	CANA 100 (483) CANA 300 (485)	GLIM 1-8 (482)	HbA1c
CANTATA-D2 ⁸⁴ (DIA3015, NCT01137812)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb comparador actiu (1:1). No inferioritat[§]	755 pacients amb DM2 amb MET ≥ 1.500 mg/d + SU (≥ 18 anys, HbA1c ≥ 7% i ≤ 10,5%)	52 set	CANA 300 (377)	SITA 100 (378)	HbA1c
1245.28 ^{85,86} (NCT01167881)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb comparador actiu (1:1). No inferioritat[§]	1.549 pacients amb DM2 amb MET ≥ 1.500 mg/d (≥ 18 anys, HbA1c ≥ 7% i ≤ 10%)	104 + 104 set	EMPA 25 (769)	GLIM 1-4 (780)	HbA1c
VERTIS SU ⁸⁷ (P002/1013, NCT01999218)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb comparador actiu (1:1:1). No inferioritat[§]	1.326 pacients amb DM2 amb MET ≥ 1.500 mg/d (≥ 18 anys, HbA1c ≥ 7% i ≤ 9%)	52 + 52 set	ERTU 5 (448) ERTU 15 (441)	GLIM 1-8 (437)	HbA1c
VERTIS FACTORIAL P005/1019 ⁸⁸ (NCT02099110)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb comparador actiu (1:1:1:1). Superioritat.	1.233 pacients amb DM2 amb MET ≥ 1.500 mg/d (≥ 18 anys, HbA1c ≥ 7,5% i ≤ 11%)	26 + 26 set	ERTU 5/SITA (243) ERTU 15/SITA (245)	SITA 100 (247) ERTU 5 (250) ERTU 15 (248)	HbA1c

§ marge de no inferioritat 0,3%; ^l marge de no inferioritat 0,35%.

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **CANA:** canagliflozina; **CD:** cegament doble; **DAPA:** dapagliflozina; **DM2:** diabetis *mellitus* tipus 2; **EMPA:** empagliflozina; **ERTU:** ertugliflozina; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **GLIM:** glimepirida; **GLIP:** glipizida; **MET:** metformina; **PBO:** placebo; **set:** setmanes; **SITA:** sitagliptina; **SU:** sulfonilurea.

Taula 9. Característiques dels assaigs clínics en teràpia associada a insulina inclosos

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció	Grup control	Variable principal
Teràpia associada a insulina						
D1690C000 06 ^{89,90} (NCT00673231)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1)	807 pacients amb DM2 amb INS ≥ 30 UI/d $\pm 1-2$ ADO (18-80 anys, HbA1c $\geq 7,5\%$ i $\leq 10,5\%$)	24 + 24 + 56 set	DAPA 2,5 (202) DAPA 5 (212) DAPA 10 (196)	PBO (197)	HbA1c
CANVAS-subestudi INS ⁹¹ (DIA3008, NCT01032629)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1)	2.074 pacients amb DM2 i alt risc de MCV ^a amb INS ≥ 20 UI/d \pm AD (HbA1c $\geq 7\%$ i $\leq 10,5\%$)	18 + 34 set	CANA 100 (692) CANA 300 (690)	PBO (690)	HbA1c
1245.33 ⁹² (NCT01011868)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1)	494 pacients amb DM2 amb INS \pm MET \pm SU (≥ 18 anys, HbA1c $\geq 7\%$ i $\leq 10\%$)	18 + 60 set	EMPA 10 (170) EMPA 25 (169)	PBO (155)	HbA1c
1245.49 ⁹³ (NCT01306214)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1)	563 pacients amb DM2 amb INS \pm MET ≥ 1.500 mg/d (≥ 18 anys, HbA1c $\geq 7,5\%$ i $\leq 10\%$, IMC 30-45 kg/m ²)	52 set	EMPA 10 (186) EMPA 25 (189)	PBO (188)	HbA1c

^a MCV o ≥ 55 anys/ ≥ 60 anys i ≥ 2 factors de risc CV. **ACA**: assaig clínic aleatoritzat; **AD**: antidiabètic; **ADO**: antidiabètic oral; **CANA**: canagliflozina; **CD**: cegament doble; **d**: dia; **DAPA**: dapagliflozina; **DM2**: diabetis *mellitus* tipus 2; **EMPA**: empagliflozina; **HbA1c**: hemoglobina glicosilada; **IMC**: índex de massa corporal; **INS**: insulina; **MCV**: malaltia cardiovascular; **MET**: metformina; **PBO**: placebo; **set**: setmanes; **SU**: sulfonilurea; **UI**: unitats internacionals.

Taula 10. Característiques dels assaigs clínics en poblacions especials inclosos

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció	Grup control	Variable principal
Pacients amb una taxa de filtrat glomerular estimat reduïda						
MB102029 ⁹⁴ (NCT00663260)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1)	252 pacients amb DM2 i TFGe 30-59 mL/min (≥ 18 anys, HbA1c $\geq 7\%$ i $\leq 11\%$)	24 + 28 + 52 set	DAPA 5 (83) DAPA 10 (85)	PBO (84)	HbA1c
DERIVE ⁹⁵ (NCT02413398)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1)	321 pacients amb DM2 i TFGe 45-59 mL/min (18-74 anys, HbA1c $\geq 7\%$ i $\leq 11\%$)	24 set	DAPA 10 (160)	PBO (161)	HbA1c
DIA3004 ^{96,97} (NCT01064414)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1)	269 pacients amb DM2 i TFGe 30-49 mL/min (≥ 25 anys, HbA1c $\geq 7\%$ i $\leq 10,5\%$)	26 + 26 set	CANA 100 (90) CANA 300 (89)	PBO (100)	HbA1c
1245.36 ⁹⁸ (NCT01164501)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1)	741 pacients amb DM2 i TFGe < 90 mL/min (≥ 18 anys, HbA1c $\geq 7\%$ i $\leq 10\%$) ^a	24 + 28 set	EMPA 10 (98) EMPA 25 (322)	PBO (321)	HbA1c
VERTIS RENAL (P001/1016, NCT01986855) ⁹⁹	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1)	468 pacients amb DM2 i TFGe < 60 mL/min (≥ 25 anys, HbA1c $\geq 7\%$ i $\leq 10,5\%$) ^a	26 + 26 set	ERTU 5 (158) ERTU 15 (156)	PBO (154)	HbA1c
Pacients amb risc cardiovascular						

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció	Grup control	Variable principal
DC1690C00 018 ¹⁰⁰ (NCT01031680)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1)	922 pacients amb DM2 en tractament previ, MCV ^b i HTA (homes ≥ 45 anys i dones ≥ 50 anys, HbA1c ≥ 7,2% i ≤ 10,5%)	24 + 28 set	DAPA 10 (460)	PBO (462)	HbA1c i variable combinada ^c
DC1690C00 019 ¹⁰¹ (NCT01042977)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1)	964 pacients amb DM2 amb tractament previ, MCV ^b (homes ≥ 45 anys i dones ≥ 50 anys, HbA1c ≥ 7% i ≤ 10%)	24 + 28 set	DAPA 10 (482)	PBO (483)	HbA1c i variable combinada ^c
Pacients majors de 55 anys						
DIA3010 ^{102,103} (NCT01106651)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1)	714 pacients amb DM2 i 55-80 anys (HbA1c ≥ 7% i ≤ 10,5%)	26 + 78 set	CANA 100 (241) CANA 300 (236)	PBO (237)	HbA1c

^a estratificats segons TFGe; ^b malaltia coronària, ictus, esdeveniment isquèmic transitori o malaltia arterial perifèrica; ^c % pacients amb reducció combinada HbA1c ≥ 0,5%, pes ≥ 3% i pressió arterial sistòlica ≥ 3 mmHg.

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **CANA:** canagliflozina; **CD:** cegament doble; **DAPA:** dapagliflozina; **DM2:** diabetis *mellitus* tipus 2; **EMPA:** empagliflozina; **ERTU:** ertugliflozina; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **HTA:** hipertensió arterial; **MCV:** malaltia cardiovascular; **MET:** metformina; **PBO:** placebo; **set:** setmanes; **TFGe:** taxa de filtrat glomerular estimat.

Taula 11. Característiques dels assaigs clínics específics de les CDF amb MET inclosos

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció	Grup control	Variable principal
Específics de les CDF amb MET						
D1691C000 03 ³⁵ (NCT01217892)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1:1)	400 pacients amb DM2 amb MET ≥ 1.500 mg/d (18-77 anys, HbA1c ≥ 6,5% i ≤ 10%)	16 set	DAPA 2,5 BD (100) DAPA 5 BD (100) DAPA 10 QD (99)	PBO QD (101)	HbA1c
1276.10 ³⁶ (NCT01649297)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO i comparador actiu (2:2:2:2:1). No inferioritat^a	983 pacients amb DM2 amb MET ≥ 1.500 mg/d (≥ 18 anys, HbA1c ≥ 7% i ≤ 10%)	16 set	EMPA 5 BD (219) EMPA 12,5 BD (219)	EMPA 10 QD (220) EMPA 25 QD (218) PBO QD (107)	HbA1c

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **BD:** dos cops al dia; **CD:** cegament doble; **DAPA:** dapagliflozina; **DM2:** diabetis *mellitus* tipus 2; **EMPA:** empagliflozina; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **MET:** metformina; **PBO:** placebo; **QD:** un cop al dia; **set:** setmanes.

Assaigs clínics amb variables principals de pes

Taula 12. Característiques de l'assaig clínic amb variable de pes inclòs

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció	Grup control	Variable principal
D1690C000 12 ¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ (NCT00855166)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1)	182 pacients amb DM2 amb MET \geq 1.500 mg/d (dones 55-75 anys i homes 30-75 anys, HbA1c \geq 6,5% i \leq 8,5%, IMC \geq 25 kg/m ² , pes \leq 120 kg)	28 + 78 set	DAPA 10 (91)	PBO (91)	Pes corporal

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **CD:** cegament doble; **CDf:** combinació a dosis fixes; **DAPA:** dapagliflozina; **DM2:** diabetis *mellitus* tipus 2; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **IMC:** índex de massa corporal; **MET:** metformina; **PBO:** placebo; **set:** setmanes.

Assaigs clínics amb variables principals renals

Taula 13. Característiques dels assaigs clínics amb variables renals inclosos

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció	Grup control	Variable principal
DELIGHT ⁴² (NCT02547935)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1)	461 pacients amb DM2 en tractament previ, TFGe 20-80 mL/min, QAC 30-3.500 mg/g, i tractats amb ISRAA (\geq 18 anys, HbA1c \geq 7% i \leq 11%)	24 set	DAPA 10 (145) DAPA 10/SAXA (155)	PBO (148)	Progressió albuminúria ^c
DAPA-CKD ⁴³ (NCT03036150)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1)	4.304 pacients amb malaltia renal crònica (TFGe 25-75 mL/min, QAC 200-5.000 mg/g), amb DM2 (68%) o sense* , i tractats amb ISRAA (\geq 18 anys)	2,4 anys ^a	DAPA 10 (2.152)	PBO (2.152)	Variable combinada renal ^d
CANVAS-R ³⁸ (DIA4003, NCT01989754)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1) Anàlisi jerarquizada amb estudi CANVAS	5.813 pacients amb DM2 i alt risc de MCV (HbA1c \geq 7% i \leq 10,5%)	2,1 anys ^b	CANA 100-300 (2.904)	PBO (2.903)	Progressió albuminúria ^e
CREDESCENCE ⁴¹ (DNE3001, NCT02065791)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1)	4.401 pacients amb DM2 en tractament previ, TFGe 30-89 mL/min, QAC > 300-5.000 mg/g, i tractats amb ISRAA (\geq 30 anys, HbA1c \geq 6,5% i \leq 12%)	2,6 anys ^b	CANA 100 (2.202)	PBO (2.199)	Variable combinada renal ^f

* L'aleatorització es va estratificar segons el diagnòstic de diabetis tipus 2 (sí/no). ^a mitjana; ^b mediana; ^c percentatge de canvi en el QAC respecte al valor basal per als grups DAPA i DAPA/SAXA, i es va incloure com a covariable primària el percentatge de canvi en l'HbA1c al grup tractat amb DAPA/SAXA; ^d disminució sostinguda de la TFGe d'almenys el 50%, malaltia renal terminal o mort per causes renals o CV; ^e microalbuminúria o macroalbuminúria en pacients amb normoalbuminúria al basal o macroalbuminúria en pacients amb microalbuminúria al basal, amb un increment \geq 30% del quocient albúmina urinària/creatinina; ^f malaltia renal terminal (diàlisi, trasplantament o TFGe sostinguda de < 15 ml/min), doblar el nivell de creatinina sèrica \geq 30 dies o mort de causa renal o CV.

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **CANA:** canagliflozina; **CD:** cegament doble; **DAPA:** dapagliflozina; **DM2:** diabetis *mellitus* tipus 2; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **ISRAA:** inhibidors del sistema renina angiotensina aldosterona; **MCV:** malaltia cardiovascular; **PBO:** placebo; **QAC:** quocient albúmina urinària/creatinina; **set:** setmanes; **TFGe:** taxa de filtrat glomerular estimat.

Assaigs clínics amb variables principals d'hospitalització per IC o mort CV

Taula 14. Característiques dels assaigs clínics amb variables d'hospitalització per IC o mort CV inclosos*

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció	Grup control	Variable principal
DAPA-HF (NCT03036124) ⁴⁴	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1)	4.744 pacients ≥ 18 anys amb IC FEVE ≤ 40%, NYHA II-IV, NT-proPNB - ≥ 600 pg/mL - ≥ 400 pg/mL si hospitalitzats per IC en els darrers 12 mesos o - ≥ 900 pg/mL si FA o <i>flutter</i> auricular independentment de les hospitalitzacions prèvies per IC Tractats amb ISRAA o SAC/VAL + BB ± ARM ± diürètics ± cardioversió-desfibril·lador implantable i/o tractament de resincronització cardíaca, amb DM2 (42%) o sense*	1,5 anys ^a	DAPA 10 (2.373)	PBO (2.371)	Empitjorament de la IC ^b o mort CV
EMPEROR-Reduced (NCT03057977) ⁴⁵	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1)	3.730 pacients ≥ 18 anys amb IC FEVE ≤ 40%, NYHA II-IV, NT-proPNB - ≥ 1.000 pg/mL si FEVE 31-35% - ≥ 2.500 si FEVE 36-40% - ≥ 600 pg/mL si FEVE ≤ 30% o FEVE ≤ 40% i hospitalització per IC en els 12 mesos previs - doble dels llindars anteriors en pacients amb FA Tractats amb ISRAA o SAC/VAL + BB ± ARM ± diürètics ± dispositius cardíacs, amb DM2 (50%) o sense*	1,3 anys ^a	EMPA 10 (1.863)	PBO (1.867)	Hospitalització per IC o mort CV

* L'aleatorització es va estratificar segons el diagnòstic de diabetis tipus 2 (sí/no). ^a mediana; ^b inclou hospitalització no planejada o una visita a urgències en la qual el pacient rebia tractament intravenós per la IC.

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **ARM:** antagonista dels receptors de mineralocorticoides; **BB:** betabloccadors; **CD:** cegament doble; **CV:** cardiovascular; **DAPA:** dapagliflozina; **DM2:** diabetis *mellitus* tipus 2; **EMPA:** empagliflozina; **FA:** fibril·lació auricular; **FEVE:** fracció d'ejecció del ventricle esquerre; **IC:** insuficiència cardíaca; **ISRAA:** inhibidors del sistema renina angiotensina aldosterona; **NT-proPNB:** fragment aminoterminal del propèptid natriurètic tipus B; **NYHA:** New York Heart Association; **PBO:** placebo; **SAC/VAL:** sacubitril/valsartan.

*** Les característiques i els resultats d'aquests estudis es presenten breument en l'apartat de resultats (vegeu l'apartat 5.1.4.3). No obstant això, la descripció i l'anàlisi detallada de les dades d'eficàcia i seguretat es fan en un informe a part en tractar-se d'una nova indicació (autoritzada ja per a la DAPA [no finançada en data de març de 2021], pendent per a l'EMPA).**

Assaigs clínics amb variables principals de seguretat cardiovascular

Taula 15. Característiques dels assaigs clínics amb variables de seguretat CV inclosos*

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció	Grup control	Variable principal
DECLARE-TIMI 58 ³⁷ (NCT01730534)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1). No inferioritat [¶]	17.160 pacients ≥ 40 anys amb DM2 i alt risc de MCV ^a (HbA1c ≥ 6,5% i ≤ 12%)	4,2 anys ^e	DAPA 10 (8.582)	PBO (8.578)	MACE-3 ^g i variable combinada ^h
CANVAS ³⁸ (DIA3008, NCT01032629)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1). No inferioritat [¶]	4.330 pacients amb DM2 i alt risc de MCV ^b (HbA1c ≥ 7% i ≤ 10,5%)	3,6 anys ^f	CANA 100 (1.445) CANA 300 (1.441)	PBO (1.441)	MACE-3 ^g
EMPA-REG OUTCOME ³⁹ (1245.25, NCT01131676)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1). No inferioritat [¶]	7.020 pacients amb DM2 i MCV ^c (≥ 18 anys, HbA1c ≥ 7% i ≤ 10%)	3,1 anys ^e	EMPA 10 (2.345) EMPA 25 (2.342)	PBO (2.333)	MACE-3 ^g
VERTIS CV ⁴⁰ (NCT01986881)	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1:1). No inferioritat [¶]	8.246 pacients amb DM2 i MCV ^d (≥ 40 anys, HbA1c ≥ 7% i ≤ 10,5%)	3,5 anys ^f	ERTU 5 (2.752) ERTU 15 (2.747)	PBO (2.747)	MACE-3 ^g

[¶] marge de no inferioritat HR < 1,3; ^a ≥ 30 anys + esdeveniment CV o ≥ 50 anys + ≥ 1 factor de risc CV; ^b MCV o ♂ ≥ 55 anys/♀ ≥ 60 anys i ≥ 2 factors de risc CV; ^c infart agut de miocardi, malaltia coronària, angina inestable, ictus, malaltia arterial perifèrica; ^d malaltia coronària, ictus o malaltia arterial perifèrica; ^e mediana; ^f mitjana; ^g mort per causa CV, infart agut de miocardi no mortal, ictus isquèmic/hemorràgic no mortal (DECLARE-TIMI 58: únicament ictus isquèmic); ^h mort CV i hospitalització per insuficiència cardíaca.

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **CANA:** canagliflozina; **CD:** cegament doble; **DAPA:** dapagliflozina; **DM2:** diabetis *mellitus* tipus 2; **EMPA:** empagliflozina; **ERTU:** ertugliflozina; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **MACE:** esdeveniment cardiovascular major; **MCV:** malaltia cardiovascular; **PBO:** placebo.

*** Les característiques i els resultats d'aquests estudis es presenten en l'apartat de seguretat (vegeu l'apartat 6.1.5).**

5.1.2. Variables utilitzades als assaigs

La variable principal d'eficàcia en la majoria dels estudis va ser la reducció dels nivells plasmàtics d'HbA1c. Com a variables secundàries es van incloure, entre d'altres, la modificació en el pes corporal (variable primària en un estudi amb DAPA), el percentatge de pacients que van assolir una HbA1c < 7%, la glucèmia en dejú, la glucèmia postprandial, la pressió arterial (sistòlica i diastòlica) i diferents paràmetres lipídics. Dos ACA de DAPA en pacients amb malaltia CV (MCV) van utilitzar una covariable primària composta per l'HbA1c i pel percentatge de pacients amb reducció combinada d'HbA1c $\geq 0,5\%$, pes $\geq 3\%$ i pressió arterial sistòlica (PAS) ≥ 3 mmHg.

Quant als estudis amb variables principals renals, dos d'ells van incloure variables combinades. En l'estudi CREDENCE⁴¹ de CANA, la variable principal va incloure el temps fins a la malaltia renal terminal (diàlisi, trasplantament o TFGe sostinguda de < 15 mL/min/1,73 m²), doblar el nivell de creatinina sèrica o la mort de causa renal o CV, mentre que en l'estudi DAPA-CKD⁴³ de DAPA, els components van ser el temps fins a una disminució sostinguda de la TFGe d'almenys el 50%, la malaltia renal terminal o la mort per causes renals o CV. Addicionalment s'hi van incloure una sèrie de variables secundàries que exploraven altres beneficis CV, principalment en la mortalitat i la IC. En els dos estudis restants, la variable principal va ser la progressió de l'albuminúria: en l'estudi CANVAS-R³⁸ es va definir com el temps fins al desenvolupament de microalbuminúria o macroalbuminúria si normoalbuminúria al basal o macroalbuminúria si microalbuminúria al basal, amb un increment $\geq 30\%$ del quocient albúmina urinària/creatinina (QAC), mentre que en l'estudi DELIGHT⁴² de DAPA, la variable principal va ser el percentatge de canvi en el QAC respecte al valor basal per als grups DAPA i DAPA/SAXA, i s'hi va incloure com a covariable primària el percentatge de canvi en l'HbA1c al grup tractat amb DAPA/SAXA.

També es van incloure variables principals combinades en els estudis en pacients amb IC amb FEVE reduïda. Aquestes van incloure l'empitjorament de la IC (definida com a hospitalització no planejada o una visita a urgències en què el pacient rebia tractament intravenós per la IC) i la mort CV en l'estudi DAPA-HF, i en l'estudi EMPEROR-Reduced es va incloure la hospitalització per empitjorament de la IC i la mort CV.

Els estudis de seguretat CV, detallats a l'apartat de seguretat de l'informe, van tenir com a variable principal una variable composta que incloïa mort CV, infart agut de miocardi no mortal (IAM) i ictus no mortal (MACE-3). Tanmateix, en l'estudi de seguretat CV de DAPA hi havia una altra covariable primària (hospitalització per IC i mort CV).¹⁰⁷⁻¹¹¹

5.1.3. Característiques dels pacients inclosos

Les característiques principals dels pacients dels estudis glucèmics, amb variables renals i de seguretat CV es descriuen a la taula 16 (inclou només els estudis en població exclusivament diabètica).

Taula 16. Característiques dels pacients inclosos als assaigs^{37-39,42,107-111}

	Dapagliflozina			Canagliflozina			Empagliflozina		Ertugliflozina	
	Glucèmic	CV	MRD**	Glucèmic	CV***	MRD**	Glucèmic	CV	Glucèmic	CV
Edat, mitjana (anys)	51,5-60,7	63,1	64,0-64,7	55,4-62,8	63,3	63,0	54,5-59,0	63,1	55,1-59,1	64,4
Temps des del diagnòstic, mitjana (anys)	1,4-13,6	11*	17,5-18,4	3,0-15,0	13,5	15,8	ND [‡]	ND [‡]	5,0-9,5	12,9-13,1
HbA1c, mitjana (%)	7,9-8,5	8,3	8,2-8,6	7,7-8,3	8,2	8,3	7,8-8,3	8,1	7,8-8,6	8,2
IMC, mitjana (kg/m²)	31,5-33,2	32,1	30,2-30,8	31,6-33,8	32,0	31,3	28,2-34,8	30,6	30,8-33,0	31,9
TFGe, mitjana (mL/min/1,73 m²)	78-90	85	47,7-50,2	75-90	77	56,2	84-92	74	87-92	76,1-75,7

Exclusos els assaigs en poblacions especials. * Mediana. ** Estudis DELIGHT i CREDENCE, ja que inclouen un 100% de població diabètica. *** Inclou l'estudi CANVAS-R. † Un 49,7% de la població tenia un temps des del diagnòstic > 5 anys. ‡ Un 57% de la població tenia un temps des del diagnòstic > 10 anys. **CV**: assaig clínic de seguretat cardiovascular; **HbA1c**: hemoglobina glicosilada; **IMC**: índex de massa corporal; **MRD**: malaltia renal diabètica; **ND**: no disponible; **TFGe**: taxa de filtrat glomerular estimat.

En els ACA glucèmics no es van excloure pacients amb complicacions cròniques lleus i moderades de la DM2. No obstant això, es van excloure els pacients amb antecedents de CAD, DM1, hipoglucèmies greus recents, insuficiència hepàtica greu o IC grau II-IV. Gairebé tots els estudis van excloure pacients amb índex de massa corporal (IMC) ≥ 45 kg/m², glucosa plasmàtica en dejú ≥ 270 mg/dL o taxa de filtrat glomerular estimat (TFGe) < 30 mL/min/1,73 m². En general, en els estudis en monoteràpia, els pacients presentaven un menor temps des del diagnòstic de la DM2 i menor IMC que en els de doble i triple teràpia o en els combinats amb insulina.¹⁰⁷⁻¹¹¹

En l'estudi de CANA en malaltia renal diabètica (CREDENCE⁴¹) es van excloure els pacients amb IC grau IV i hiperpotassèmia durant el cribratge, i la mediana del QAC (mg/g) basal va ser 927. El percentatge de pacients que van rebre tractament concomitant amb MET va ser del 58%, 29% amb SU, 65% amb INS i 4% amb un ARGLP1. El tractament basal va incloure un ISRAA en un 99,9% dels pacients; un 47% rebien diürètics i un 69% estatines. Un 50% presentava malalties CV: un 30% tenia antecedents de malaltia vascular ateroscleròtica coronària, un 16% de malaltia vascular ateroscleròtica cerebrovascular, i un 15% IC.

L'estudi DELIGHT⁴², addicionalment, va excloure els pacients amb malaltia CV greu i hipertensió arterial no controlada, i la mediana del QAC basal va ser de 258 mg/g al grup PBO, 270 mg/g al grup de DAPA i 218 mg/g al grup DAPA/SAXA.

Els pacients inclosos en l'estudi DAPA-CKD⁴³ van tenir una edat mitjana de 61,8 anys i un 37% eren dones. La mitjana de TFGe era de 43,1 mL/min/1,73 m² i la mediana del QAC de 949 mg/g. El 67,5% dels participants tenien DM2, un 37,5% dels pacients tenien antecedents de MCV en el moment d'inclusió i un 11% IC. El tractament basal va incloure un ISRAA en un 98% dels pacients; un 44% rebien diürètics i un 65% estatines.

La població inclosa en els estudis en pacients amb IC amb FEVE \leq 40% tenia de mitjana una FEVE del 31% en l'estudi de DAPA⁴⁴ i del 27% en el d'EMPA⁴⁵, i una mitjana de NT-proPNB de 1.500 i 1.900, respectivament. Els pacients inclosos tenien una mitjana d'edat al voltant dels 66 anys aproximadament, un 23% eren dones i la majoria tenia una classe funcional NYHA II (67% en l'estudi de DAPA i 75% en el d'EMPA).

Les característiques dels pacients inclosos en els estudis de seguretat CV es descriuen amb més detall a l'apartat de seguretat.

5.1.4. Resultats

5.1.4.1. Resultats de control glucèmic

A la taula 17 es descriuen, agrupats, els resultats de control glucèmic dels ACA considerats a l'informe.

Taula 17. Resultats dels assaigs clínics amb variables de control glucèmic

Estudi	Tractament de base	ISGLT2	Comparador	Reducció mitjana d'HbA1c (fase principal)			Reducció mitjana d'HbA1c (extensió)		
				ISGLT2	Comparador	Diferència tractaments (%) (IC 95%); p	ISGLT 2	Comparador	Diferència tractaments (%) (IC 95%); p
Monoteràpia									
MB102013 ^{51,52} (C, I)	Dieta i exercici	DAPA 5 DAPA 10	PBO [MET _{DB} a l'extensió]	-0,77 -0,89	-0,23	-0,54 (-0,84 a -0,24); 0,0005 -0,66 (-0,96 a -0,50); < 0,0001	-0,70 -0,61	-0,17	-0,53 (-0,97 a -0,09); 0,018 -0,44 (-0,87 a 0,00); 0,048
MB102032 ⁵³ (B)	Dieta i exercici	DAPA 5	PBO	-0,82	0,02	-0,84 (-1,17 a -0,50); < 0,0001			
CANTATA-M ^{54,55} (D, F)	Dieta i exercici	CANA 100 CANA 300	PBO [SITA a l'extensió]	-0,77 -1,03	0,14	-0,91 (-1,1 a -0,7); < 0,001 -1,16 (-1,3 a -1,0); < 0,001	-0,81 -1,11	ND	ND
1245.20 ^{56,57} (C, G)	Dieta i exercici	EMPA 10 EMPA 25 SITA 100 (CA)	PBO	-0,66 -0,78 -0,66	0,08	-0,74 (-0,88 a -0,59); < 0,0001 -0,85 (-0,99 a -0,71); < 0,0001 -0,73 (0,88 a -0,59); < 0,0001	-0,78 -0,68 -0,51	0,13	-0,78 (-0,94 a -0,63); < 0,001 - 0,89 (-1,04 a -0,73); < 0,001 -0,66 (-0,82 a -0,51); < 0,001
P003/1022 ^{58,59} (D)	Dieta i exercici	ERTU 5 ERTU 15	PBO [MET _{DB} a l'extensió]	-0,79 -0,96	0,20	-0,99 (-1,22 a -0,76); < 0,001 -1,16 (-1,39 a -0,93); < 0,001	-0,9 -1,0	-1,0	ND
Teràpia doble									
MB102014 ^{60,61} (C, I)	MET	DAPA 5 DAPA 10	PBO	-0,70 -0,84	-0,30	-0,41 (-0,61 a -0,21); < 0,0001 -0,54 (-0,74 a -0,34); < 0,0001	-0,58 -0,78	0,02	-0,60 (-0,89 a -0,31); < 0,0001 -0,80 (-1,08 a -0,52); < 0,0001
D1690C00005 ^{62,63} (C, E)	GLIM	DAPA 5 DAPA 10	PBO	-0,63 -0,82	-0,13	-0,49 (-0,67 a -0,32); < 0,0001 -0,68 (-0,86 a -0,51); < 0,0001	-0,56 -0,73	-0,04	-0,53 (-0,75 a -0,30); < 0,0001 -0,70 (-0,92 a -0,47); < 0,0001
MB102030 ⁶⁴ (C, E)	PIO	DAPA 5 DAPA 10	PBO	-0,82 -0,97	-0,42	-0,40 (-0,63 a -0,17); 0,0007 -0,55 (-0,78 a -0,31); < 0,0001	-0,95 -1,21	-0,54	ND
CANTATA-D ⁶⁵ (D, F)	MET	CANA 100 CANA 300 SITA 100 (CA)	PBO [SITA a l'extensió]	-0,79 -0,94	-0,17 -0,82	-0,62 (-0,76 a -0,48); < 0,001* -0,77 (-0,91 a -0,64); < 0,001* -0,66 (-0,80 a -0,52); ND	-0,73 -0,88	-0,73	0,00 (-0,12 a 0,12) [no inferior]**
1245.23 MET ^{66,67} (C, G)	MET	EMPA 10 EMPA 25	PBO	-0,70 -0,77	-0,13	-0,57 (-0,70 a -0,43); < 0,0001 -0,85 (-0,99 a -0,71); < 0,0001	-0,6 -0,7	0,0	-0,6 (-0,8 a -0,5); < 0,001 -0,7 (-0,9 a -0,6); < 0,001
VERTIS MET ⁶⁸ (D, J)	MET	ERTU 5 ERTU 15	PBO [GLIM a l'extensió]	-0,73 -0,91	-0,03	-0,70 (-0,87 a -0,53); < 0,001 -0,88 (-1,05 a -0,71); < 0,001	-0,6 -0,9	-0,6	-0,70 (-0,87 a -0,53); < 0,001 -0,88 (-1,05 a -0,71); < 0,001
Teràpia triple									
DC1693C00005 ^{69,70} (C, F)	MET + SU	DAPA 10	PBO	-0,17	-0,86	-0,69 (desviació estàndard: 0,10); < 0,0001	-0,8	-0,1	-0,72; ND
D1690C00010 ⁷¹ (C)	SITA ± MET	DAPA 10	PBO	-0,5	0,0	-0,5 (-0,6 a -0,3); < 0,0001	-0,3	0,4	-0,7 (-0,9 a -0,5); ND

Estudi	Tractament de base	ISGLT2	Comparador	Reducció mitjana d'HbA1c (fase principal)			Reducció mitjana d'HbA1c (extensió)		
				ISGLT2	Comparador	Diferència tractaments (%) (IC 95%); p	ISGLT 2	Comparador	Diferència tractaments (%) (IC 95%); p
CANTATA-MSU ⁷² (D, F)	MET + SU	CANA 100 CANA 300	PBO	-0,85 -1,06	-0,13	-0,71 (-0,90 a -0,52); < 0,001 -0,92 (-1,11 a -0,73); < 0,001	-0,74 -0,96	0,01	-0,75 (-0,95 a -0,55) -0,97 (-1,17 a -0,77)
CANTATA-MP ⁷³ (D, F)	MET + PIO	CANA 100 CANA 300	PBO [SITA a l'extensió]	-0,89 -1,03	-0,26	-0,63 (-0,81 a -0,44); < 0,001 -0,77 (-0,95 a -0,57); < 0,001	-0,98 -1,07	ND	ND
1245.23 MET + SU ^{74,75} (B, F)	MET + SU	EMPA 10 EMPA 25	PBO	-0,82 -0,77	-0,17	-0,64 (0,77 a -0,51); < 0,001 -0,59 (-0,73 a -0,46); < 0,001	-0,70 -0,70	0,0	-0,7 (-0,9 a -0,6); < 0,001 -0,7 (-0,9 a -0,5); < 0,001
1275.9 ⁷⁶ (C)	MET + LINA	EMPA 10 EMPA 25	PBO	-0,65 -0,56	0,14	-0,79 (-1,02 a -0,55); < 0,001 -0,70 (-0,93 a -0,46); < 0,001			
1245.19 ^{77,78} (C, G)	PIO ± MET	EMPA 10 EMPA 25	PBO	-0,59 -0,72	-0,11	-0,48 (-0,69 a -0,27); < 0,001 -0,61 (-0,82 a -0,40); < 0,001	-0,61 -0,70	-0,01	-0,59 (-0,79 a -0,40); < 0,001 -0,69 (-0,88 a -0,50); < 0,001
VERTIS SITA ⁷⁹ (D, F)	MET + SITA	ERTU 5 ERTU 15	PBO	-0,78 -0,86	-0,09	-0,69 (-0,87 a -0,50); < 0,001 -0,76 (-0,95 a -0,58); < 0,001	-0,7 -0,8	-0,0	-0,8 (-1,0 a 0,5) ND -0,8 (-1,1 a -0,6) ND
Teràpia doble i triple davant de comparador actiu									
D1690C00004 ^{80,81} (F, K)	MET	DAPA 2,5-10	GLIP 5-20	-0,52	-0,52	0,00 (-0,11 a 0,11); < 0,0001 [no inferior]	-0,32	-0,14	-0,18 (-0,33 a -0,03); 0,021
CANTATA-SU ^{82,83} (F, J)	MET	CANA 100 CANA 300	GLIM 1-8	-0,82 -0,93	-0,81	-0,01 (-0,11 a 0,09) [no inferior] -0,12 (-0,22 a -0,02) [superior]	-0,65 -0,74	-0,55	-0,09 (-0,20 a 0,01) -0,18 (-0,29 a -0,08)
CANTATA-D2 ⁸⁴ (F)	MET + SU	CANA 300	SITA 100	-1,03	-0,66	-0,37 (-0,50 a -0,25) [superior]			
1245.28 ^{85,86} (J, K)	MET	EMPA 25	GLIM 1-4	-0,66	-0,55	-0,11 (-0,91 a -0,02); < 0,0001 [no inferior] i 0,0153 [superior]	ND	ND	-0,18 (-0,33 a -0,03); 0,0172
VERTIS SU ⁸⁷ (F, J)	MET	ERTU 5 ERTU 15	GLIM 1-8	-0,56 -0,64	-0,74	0,18 (0,06 a 0,30); NA 0,10 (-0,02 a 0,22) [no inferior]	-0,3 -0,4	-0,4	0,18 (-0,0 a 0,3); NA 0,10 (-0,01 a 0,2); NA
VERTIS FACTORIAL P005/1019 ⁸⁸ (D, F)	MET	ERTU 5 + SITA ERTU 15 + SITA	SITA 100 ERTU 5 ERTU 15	-1,49 -1,52	-1,05 -1,02 -1,08	-0,43 (-0,60 a -0,27); < 0,001† -0,46 (-0,63 a -0,30); < 0,001‡ -0,47 (-0,63 a -0,30); < 0,001† -0,49 (-0,66 a -0,33); < 0,001‡	-1,4 -1,4	-0,8 -1,0 -0,9	-0,5 (-0,7 a -0,3)†; ND -0,4 (-0,6 a -0,2)‡; ND -0,6 (-0,8 a -0,4)†; ND -0,5 (-0,7 a -0,3)‡; ND
Teràpia associada a insulina									
D1690C00006 ^{89,90} (C, J)	INS ± 1-2 ADO	DAPA 5 DAPA 10	PBO	-0,82 -0,90	-0,30	-0,52 (-0,66 a -0,38); < 0,0001 -0,60 (-0,74 a -0,45); < 0,0001	-0,82 -0,78	-0,43	-0,39 (-0,59 a -0,18); 0,0002* -0,35 (-0,55 a -0,15); 0,0007
CANVAS-sub. INS ⁹¹ (A, F)	INS ± 1-2 AD	CANA 100 CANA 300	PBO	ND	ND	-0,62 (-0,69 a -0,54); < 0,001 -0,73 (-0,81 a -0,65); < 0,001	-0,55 -0,69	-0,03	-0,58 (-0,68 a -0,48); < 0,001 -0,73 (-0,83 a -0,63); < 0,001

Estudi	Tractament de base	ISGLT2	Comparador	Reducció mitjana d'HbA1c (fase principal)			Reducció mitjana d'HbA1c (extensió)		
				ISGLT2	Comparador	Diferència tractaments (%) (IC 95%); p	ISGLT 2	Comparador	Diferència tractaments (%) (IC 95%); p
1245.33 ⁹² (B, H)	INS + MET + SU	EMPA 10 EMPA 25	PBO	-0,6 -0,7	0,0	-0,6 (-0,8 a -0,4); < 0,001 -0,7 (-0,9 a -0,5); < 0,001	-0,5 -0,6	0,0	-0,5 (-0,7 a -0,2); < 0,001 -0,6 (-0,9 a -0,4); < 0,001
1245.49 ⁹³ (B, F)	INS ± MET	EMPA 10 EMPA 25	PBO	-0,94 -1,02	-0,50	-0,44 (-0,59 a -0,29); < 0,001 -0,52 (-0,67 a -0,37); < 0,001	-1,18 -1,27	-0,81	-0,38 (-0,59 a -0,16); < 0,001 -0,46 (-0,67 a -0,25); < 0,001
Poblacions especials									
• <u>Pacients amb una taxa de filtrat glomerular estimat reduïda</u>									
MB102029 ⁹⁴ (C, J)	DE ± TF	DAPA 5 DAPA 10	PBO	-0,41 -0,44	-0,32	-0,08 (-0,37 a 0,20); 0,561 -0,11 (-0,40 a 0,17); 0,435	-1,21 -0,75	-0,67	ND
DERIVE ⁹⁵ (C)	DE ± TF	DAPA 10	PBO	-0,37	-0,03	-0,34 (-0,53 a -0,15); < 0,001			
DIA3004 ^{96,97} (D, F)	DE ± TF	CANA 100 CANA 300	PBO	-0,33 -0,44	-0,03	-0,30 (-0,53 a -0,07); 0,012 -0,40 (-0,64 a -0,17); < 0,001	-0,19 -0,33	0,07	-0,27 (-0,532 a 0,001); ND -0,41 (-0,767 a -0,142); ND
1245.36 ⁹⁸ (C, F)	DE ± TF	EMPA 10 EMPA 25	PBO	-0,37	0,05	-0,42 (-0,56 a -0,28); < 0,0001 [¶]	-0,32	0,12	-0,44 (-0,60 a -0,29); < 0,0001 [¶]
P001/1016 ⁹⁹ (D, F)	DE ± TF	ERTU 5 ERTU 15	PBO	-0,28 -0,47	-0,14	-0,14 (-0,36 a 0,08); NS -0,33 (-0,55 a -0,11); NS	-0,2 ⁴⁸ -0,4 [§]	0,0 [§]	-0,2 (-0,6 a 0,2); NS -0,4 (-0,8 a 0,0); NS
• <u>Pacients amb MCV</u>									
DC1690C00018 ¹⁰⁰ (B, E)	TP	DAPA 10	PBO	-0,38	0,08	-0,46; < 0,0001	-0,44	0,22	-0,66 (-0,79 a -0,52); < 0,0001
DC1690C00019 ¹⁰¹ (C, F)	TP	DAPA 10	PBO	-0,33	0,07	-0,40; < 0,0001	-0,5	0,0	ND
• <u>Pacients majors de 55 anys</u>									
DIA3010 ^{102,103} (D, J)	DE ± TF	CANA 100 CANA 300	PBO	-0,60 -0,73	-0,03	-0,57 (-0,71 a -0,44); < 0,001 -0,70 (-0,84 a -0,57); < 0,001	-0,32 -0,43	0,17	-0,49 (-0,65 a -0,32); ND -0,60 (-0,77 a -0,44); ND
Específics de les CDF amb MET									
D1691C00003 ³⁵ (A)	MET	DAPA 2,5 BD DAPA 5 BD DAPA 10	PBO	-0,52 -0,65 -0,59	-0,30	-0,22 (-0,38 a -0,05); 0,0106 -0,35 (-0,52 a -0,18); < 0,0001 -0,29 (-0,45 a -0,12); 0,0007			
1276.10 ³⁶ (A)	MET	EMPA 5 BD EMPA 12,5 BD	EMPA 10 EMPA 25 PBO	-0,66 -0,83	-0,64 -0,72 -0,22	-0,11 (-0,26 a 0,03) [no inferior] -0,02 (-0,16 a 0,13) [no inferior] [Totes les dosis superiors vs. PBO]			

* vs. PBO; ** vs. SITA (no inferior); † vs. SITA; ‡ vs. ERTU; § des de la setmana 48 els pacients amb DAPA 5 van rebre DAPA 10. ¶ Resultat per a pacients amb TFGe: 30-59 mL/min/1,73 m². || Resultats de l'anàlisi *post hoc* amb exclusió dels pacients amb nivells de MET positius (tractament no permès). § Resultat per a pacients amb TFGe: 45-59 mL/min/1,73 m². A-I indica el temps en el qual es va

mesurar l'HbA1c. A: 16 setmanes, B: 18 setmanes, C: 24 setmanes, D: 26 setmanes, E: 48 setmanes, F: 52 setmanes, G: 76 setmanes, H: 78 setmanes, I: 102 setmanes, J: 104 setmanes, K: 208 setmanes.

AD: antidiabètic; **ADO:** antidiabètic oral; **BD:** 2 cops al dia; **CA:** control actiu; **CANA:** canagliflozina; **CDF:** combinacions a dosis fixes; **DAPA:** dapagliflozina; **DE:** dieta i exercici; **EMPA:** empagliflozina; **ERTU:** ertugliflozina; **GLIM:** glimepirida; **GLIP:** glipizida; **INS:** insulina; **ISGLT2:** inhibidors del cotransportador sodi-glucosa tipus 2; **LINA:** linagliptina; **MET:** metformina; **NA:** no assolit; **ND:** no disponible; **NS:** no significatiu; **PBO:** placebo; **PIO:** pioglitazona; **SITA:** sitagliptina; **SU:** sulfonilurea; **TF:** tractament farmacològic; **TP:** tractament previ.

5.1.4.1.1. Resultats davant de placebo (PBO) en variables de control glucèmic, de pes i de PAS

Com s'observa a la taula 17, tots els ISGLT2 han mostrat reduir significativament l'HbA1c davant de PBO en estudis en monoteràpia, en teràpia doble i en teràpia triple amb altres hipoglucemians. Les disminucions d'HbA1c van ser d'entre el 0,48% i l'1,16% (resultats de la fase principal dels estudis, excloent-ne la dosi de DAPA 5 mg, que no està comercialitzada a Espanya). Les disminucions d'HbA1c van ser lleugerament superiors per a les dosis altes de cada fàrmac i més pronunciades en monoteràpia que en tractament doble i triple. L'anàlisi dels pacients que assoleixen l'objectiu terapèutic (HbA1c < 7,0%) va ser consistent amb la variable primària (diferència davant de PBO de l'11%-42%).¹⁰⁷⁻¹¹¹

El canvi en el pes corporal va ser la variable principal en un dels ACA de DAPA i una variable secundària en la resta d'ACA. El tractament de DAPA amb MET va produir una disminució del pes corporal (basal 91,5 kg) a la setmana 28 superior a PBO, amb una diferència de -2,84 kg ([-2,84 a -1,31]; p < 0,001) que es va mantenir a la setmana 102 (-2,42 kg). La major part d'aquesta pèrdua de pes corresponia a greix corporal.^{104,105} S'ha observat una reducció del pes de magnitud similar i sostinguda en el temps per a la resta d'ISGLT2.¹⁰⁹⁻¹¹¹

D'altres variables secundàries destaca una reducció en la PAS de l'ordre de 0,9 a 6,6 mmHg.¹⁰⁹⁻¹¹¹

5.1.4.1.2. Resultats davant de comparador actiu en variables de control glucèmic, de pes i de PAS

Es disposa d'estudis davant d'una SU en pacients no controlats amb MET per a tots els ISGLT2 i davant de sitagliptina en combinació amb MET i SU per a CANA. També es disposa d'un ACA que va comparar la combinació d'ERTU i sitagliptina en pacients tractats amb MET amb els dos fàrmacs per separat (teràpia triple vs. teràpia doble).

DAPA es va comparar amb glipizida (5-20 mg), mentre que CANA, EMPA i ERTU ho van fer amb glimepirida (1-4 o 1-8 mg). DAPA, CANA, EMPA 25 mg i ERTU 15 mg van demostrar la no inferioritat. No obstant això, es va utilitzar un esquema d'ajust de dosi que podria limitar l'extrapolació d'alguns dels resultats. El nombre de pacients tractats amb la dosi màxima de glipizida va ser un 14% inferior que el nombre de pacients amb la dosi màxima de DAPA (mitjana de 9,2 mg/dia per a DAPA i 16,4 mg/dia per a glipizida). La dosi mitjana de glimepirida en l'ACA d'EMPA va ser de 2,67 mg/dia i en el d'ERTU de 3 mg/dia; en canvi, va ser de 5,67 mg/dia en l'estudi de CANA.¹⁰⁷⁻¹¹¹ ERTU 5 mg no va demostrar la no inferioritat davant de glimepirida i EMPA 10 mg no s'ha avaluat davant d'una SU.

El percentatge de pacients amb HbA1c < 7% va ser inferior per a DAPA que per a glipizida (27,4% vs. 32%) i per a ERTU davant de glimepirida (34,4% i 38,0% vs. 43,5% per a ERTU 5 mg i 15 mg vs. glimepirida). Per a CANA i EMPA, el percentatge de pacients amb resposta va ser similar al de glimepirida. CANA 300 mg i EMPA 25 mg van mostrar diferències estadísticament significatives

davant de glimepirida, tot i que les diferències van ser de rellevància clínica escassa (disminució d'HbA1c de 0,11%-0,12%).¹⁰⁷⁻¹¹¹

En l'ACA davant de sitagliptina, CANA 300 mg va complir el criteri de no inferioritat i també va demostrar superioritat en termes de reducció d'HbA1c (diferència de -0,37%). De forma similar, el percentatge de pacients amb resposta va ser superior per a CANA (47,6% vs. 35,3%).⁸⁴

En l'estudi d'ERTU en combinació amb sitagliptina en pacients amb control inadequat amb MET, ERTU 5 mg + sitagliptina i ERTU 15 mg + sitagliptina van ser superiors als principis actius per separat amb reduccions d'HbA1c addicionals de 0,4%-0,5%.⁸⁸

Pel que fa al canvi en el pes corporal, les diferències van ser numèricament més grans (≈ 4 kg) en els estudis davant de comparador actiu, atès l'efecte d'augment del pes dels comparadors. Quant a la reducció en la PAS, els resultats van ser similars als dels estudis davant de PBO.¹⁰⁷⁻¹¹¹

5.1.4.1.3. Resultats en combinació amb insulina

Hi ha estudis en combinació amb insulina per a DAPA, CANA i EMPA. Els resultats van ser consistents (reducció de l'HbA1c de 0,44% a 0,73%). En alguns casos es van produir reduccions petites de les necessitats d'insulina amb els ISGLT2 que no es van considerar de rellevància clínica.¹⁰⁷⁻¹¹¹

5.1.4.1.4. Resultats en poblacions especials

- **Pacients amb una taxa de filtrat glomerular estimat reduïda**

En les anàlisis agregades dels estudis pivot dels diferents ISGLT2 inclosos en els EPAR es van observar reduccions d'HbA1c d'entre el 0,33% i el 0,55% davant dels comparadors en pacients amb TFGe 45-60 mL/min/1,73 m², i en pacients amb TFGe 30-45 mL/min/1,73 m² les reduccions no van assolir la rellevància clínica (generalment $\leq 0,3\%$). En el cas d'ERTU, en la població amb insuficiència renal també es va observar una atenuació de l'efecte en el pes corporal i la PAS.^{95,107-111}

- **Pacients amb malaltia CV**

Els resultats dels dos estudis de DAPA en població amb MCV i en pacients amb hipertensió arterial i amb variables de control glucèmic van ser consistents en termes d'efecte en l'HbA1c amb els altres estudis. Les diferències van ser estadísticament significatives en ambdós ACA quant al percentatge de pacients responsius en la covariable primària d'HbA1c, pes i PAS de DAPA 10 mg davant de PBO (11,7% vs. 0,9% i 10,0% vs. 1,9% per a cadascun dels estudis, respectivament).^{107,108}

- **Pacients majors de 55 anys**

Tant per a DAPA en una anàlisi del subgrup ≥ 65 anys, com per a CANA en l'estudi de població d'entre 55 i 80 anys, es va observar una lleugera disminució de l'efecte en la reducció de l'HbA1c que es va relacionar amb la disminució de la TFGe en aquesta població.^{102,103,109}

5.1.4.1.5. Resultats de les CDF d'ISGLT2 amb MET

La major part de l'evidència prové dels ACA pivot dels ISGLT2 amb MET per separat. A més, es disposa d'estudis per a DAPA i EMPA amb la posologia de dues vegades al dia. En l'ACA de DAPA, l'administració dos cops al dia i l'administració diària van obtenir reduccions similars en l'HbA1c i superiors a PBO. En l'estudi d'EMPA, la posologia de dues vegades al dia va ser no inferior a la d'administració diària; totes les posologies d'EMPA van ser superiors a PBO. Es va concloure per a totes les CDF que els resultats dels ISGLT2 en combinació amb MET eren rellevants en termes de reducció de l'HbA1c i que es mantenien els efectes sobre el pes i la PAS.¹¹²⁻¹¹⁶

5.1.4.2. Resultats en variables renals

Durant el desenvolupament clínic es van dur a terme estudis específics de seguretat CV per a tots els fàrmacs del grup dels ISGLT2. A més dels resultats en les variables de morbimortalitat CV, aquests estudis van incloure variables secundàries renals, els resultats de les quals van suggerir beneficis renals associats als ISGLT2 en pacients amb MCV (vegeu l'apartat 6.1 de seguretat). Entre aquests estudis, l'estudi CANVAS-R, que formava part del programa CANVAS³⁸ (inclou estudis CANVAS i CANVAS-R), tenia una variable principal renal. Els resultats van mostrar una menor taxa de pacients amb progressió d'albuminúria en el grup tractat amb CANA en comparació amb PBO [HR 0,64 (0,57 a 0,73)] i les diferències van ser estadísticament significatives. D'altra banda, en l'anàlisi integrada dels estudis CANVAS i CANVAS-R, els resultats per a aquesta mateixa variable van ser similars [HR 0,73 (0,67 a 0,79)], però no es van poder confirmar estadísticament atesa la jerarquització de les variables per a l'anàlisi. L'anàlisi en els estudis de DAPA, EMPA i ERTU també era exploratòria, d'acord amb la metodologia establerta en el protocol. Aquestes troballes van conduir al desenvolupament de nous estudis dissenyats per avaluar l'efecte d'aquests fàrmacs en pacients diabètics amb afectacions renals.

Els resultats de l'estudi CREDENCE⁴¹ mostren que en pacients amb DM2 i malaltia renal diabètica tractats amb ISRAA estables a dosi màxima tolerada (N = 4.401), CANA 100 mg va aconseguir una reducció superior respecte a PBO del risc en la variable composta renal, i en les variables secundàries d'hospitalització per IC i la variable combinada MACE-3. Es va fer una anàlisi jerarquitzada de les variables secundàries segons l'ordre que es mostra a la taula 18.

Taula 18. Resultats de l'estudi CREDESCENCE⁴¹

Variable	CANA 100 (N = 2.202)	PBO (N = 2.199)	HR (IC 95%); p	NNT [‡]
	Taxa/1.000 pacients/any			
Variable primària				
Malaltia renal terminal*, doblar el nivell de creatinina sèrica**, mort de causa renal o CV	43,2	61,2	0,70 (0,59 a 0,82); p = 0,00001	55
Components de la variable primària				
Malaltia renal terminal*	20,4	29,4	0,68 (0,54 a 0,86); p = 0,002	106
Doblar el nivell de creatinina sèrica**	20,7	33,8	0,60 (0,48 a 0,76); p < 0,001	76
Mort per causa renal	0,3	0,9	NA	-
Mort per causa CV	19,0	24,4	0,78 (0,61 a 1,00); p = 0,05	-
Variabls secundàries				
Mort CV o hospitalització per IC	31,5	45,4	0,69 (0,57 a 0,83); p < 0,001	72
Mort per causa CV, IAM no mortal, ictus no mortal	38,7	48,7	0,80 (0,67 a 0,95); p = 0,01	100
Hospitalització per IC	15,7	25,3	0,61 (0,47 a 0,80); p < 0,001	104
Malaltia renal terminal*, doblar el nivell de creatinina sèrica**, mort de causa renal	27,0	40,4	0,66 (0,53 a 0,81); p < 0,001	75
Mort per qualsevol causa	29,0	35,0	0,83 (0,68 a 1,02); ND	-

[‡] Calculat per a 1 any de tractament a partir dels resultats de taxa/1.000 pacients/any; * diàlisi continuada durant ≥ 30 dies i sense pronòstic de recuperació, trasplantament o TFGe sostinguda de < 15 mL/min/1,73 m² durant ≥ 30 dies; ** durant ≥ 30 dies i si es descarta que sigui per una causa reversible.

CANA: canagliflozina; **CV:** cardiovascular; **HR:** hazard ratio; **IAM:** infart agut de miocardi; **IC:** insuficiència cardíaca; **NA:** no aplicable; **ND:** no disponible; **NNT:** nombre necessari a tractar; **PBO:** placebo.

L'efecte del tractament amb CANA 100 en la variable primària es va fer evident a partir de la setmana 52 i es va mantenir fins a la fi de l'estudi (2,6 anys). Quant als resultats de control glucèmic, des del valor basal fins al final de l'estudi l'HbA1c es va reduir un -0,25% en el grup PBO i un -0,38% en el grup tractat amb CANA. La diferència en la reducció de pes de CANA vs. PBO va ser de -1,72 kg, i la diferència en la reducció de la PAS de -2,81 mmHg, a favor dels beneficis de CANA.

L'anàlisi de subgrups de la variable primària de l'estudi va mostrar que l'efecte era consistent entre les diferents regions geogràfiques i altres subgrups preespecificats.

Adicionalment, l'estudi DELIGHT⁴² (N = 1.187) va mostrar reduccions respecte a PBO del -21,0% ([-34,1 a -5,2]; p = 0,011) per a DAPA i del -38,0% ([-48,2 a -25,8]; p < 0,00011) per a la combinació DAPA/SAXA en la variable subrogada de canvi en el QAC en la setmana 24.

En aquests estudis, durant les primeres setmanes es van observar caigudes de la TFGe que van ser més pronunciades en els braços de tractament amb CANA i DAPA en comparació amb PBO (diferència respecte a PBO de -3 a -5 mL/min/1,73 m² respectivament). En l'estudi CREDESCENCE⁴¹, aquest efecte es va revertir a partir del mes 12 i CANA va mostrar reduccions inferiors a PBO, amb una diferència de 2,74 mL/min/1,73 m² per any (-1,9 vs. -4,6 mL/min/1,73 m²). En l'estudi DELIGHT⁴², aquest efecte es va mantenir fins la setmana 24 i es va revertir amb la discontinuació tant de DAPA com de DAPA/SAXA a la setmana 27, amb valors que no van mostrar diferències respecte a PBO o als valors basals.

També s'ha publicat un ACA de DAPA en pacients amb MRC, amb DM2 o sense (DAPA-CKD)⁴³, i en tractament estable amb ISRAA. La variable primària va ser composta i va incloure el temps fins a una disminució sostinguda de la TFG_e d'almenys el 50%, malaltia renal en fase final o mort per causes renals o CV. Els resultats mostren que DAPA s'associa a una disminució significativa en la variable renal [HR 0,61 (0,51 a 0,72); NNT per al total del període de l'estudi de 2,4 anys: 19 (15 a 27)], i que aquest benefici també s'observa en el subgrup de pacients amb DM2 (68%) i en aquells amb una TFG_e < 45 mL/min/1,73 m². D'entre els components de la variable primària, la mortalitat renal o CV no va presentar diferències entre ambdós grups de tractament. Els resultats de les variables secundàries també van mostrar beneficis a favor de DAPA en les variables combinades de temps fins a una disminució sostinguda de la TFG_e d'almenys el 50%, malaltia renal terminal o mort per causes renals, la variable composta de mort CV i hospitalització per IC, i la variable de mort per qualsevol causa. No es disposa de resultats pel que fa a la reducció de l'HbA_{1c}, el pes o la PAS per a aquest estudi. Hi ha en curs un estudi similar que investiga l'efecte d'EMPA en la progressió de la malaltia renal o en la mort CV en pacients amb MRC preexistent (EMPA-KIDNEY), amb DM2 o sense. No es disposa d'ACA amb variables primàries renals per a CANA 300 mg o ERTU.

No obstant això, i d'acord amb les fitxes tècniques²³⁻³², en data de març de 2021 no s'ha d'iniciar el tractament amb DAPA, EMPA o ERTU en pacients amb una TFG_e 45-59 mL/min/1,73 m² i s'ha de suspendre quan la TFG_e sigui < 45 mL/min/1,73 m², mentre que, arran dels resultats de l'estudi CREDENCE, es va modificar la fitxa tècnica i es pot iniciar CANA 100 en pacients amb una TFG_e 30-59 mL/min/1,73 m² si va acompanyada de macroalbuminúria en pacients amb una TFG_e < 45 mL/min/1,73 m². No s'ha d'iniciar cap d'aquests fàrmacs quan la TFG_e sigui < 30 mL/min/1,73 m². CANA es pot mantenir si TFG_e < 30 mL/min/1,73 m² i macroalbuminúria fins a diàlisi o trasplantament renal (vegeu l'apartat 3.3).

Tal com s'ha comentat anteriorment, els estudis de seguretat CV de DAPA, CANA, EMPA i ERTU van incloure variables renals exploratòries, si bé cal considerar que el percentatge de pacients inclosos amb TFG_e < 60 mL/min/1,73 m² era menor, així com el valor basal de TFG_e de mitjana i la mediana del QAC.³⁷⁻⁴⁰

5.1.4.3. Resultats en variables principals d'hospitalització per IC o mort CV

Darrerament s'han publicat dos ACA que avaluen l'eficàcia i la seguretat dels ISGLT2 en poblacions de pacients amb IC, amb o sense DM2. La hipòtesi va sorgir a partir dels resultats observats en els estudis de seguretat CV (vegeu l'apartat 6). L'estudi DAPA-HF⁴⁴ (N = 4.744) mostra resultats favorables en la variable principal de reducció del nombre d'hospitalitzacions per IC o mort CV per a l'addició de DAPA al tractament habitual en pacients amb IC amb FEVE reduïda (≤ 40%), majoritàriament NYHA II-III, quan es compara amb PBO [HR 0,74 (0,65 a 0,85)]. Els resultats van ser consistents en pacients diabètics (42% de la població). En l'estudi EMPEROR-Reduced⁴⁵ (N = 3.730), els resultats són molt similars per a EMPA en una població principalment amb NYHA II (75%) i un 50% de diabètics.

El 5 de novembre de 2020, DAPA va rebre l'aprovació de l'EMA per al tractament de la IC crònica simptomàtica amb FEVE reduïda en adults amb i sense DM2 (en data de març de 2021 la

indicació encara no està finançada). EMPA encara no té la indicació autoritzada per l'EMA. L'eficàcia i la seguretat dels ISGLT2 en IC amb FEVE reduïda s'avaluen en un informe a part.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos

6.1.1. Esdeveniments adversos més freqüents

Les dades de seguretat dels ISGLT2 procedeixen dels estudis que formen part del desenvolupament clínic dels medicaments i de la informació disponible després de la comercialització. A la taula 19 es mostren les reaccions adverses (RA) molt freqüents i freqüents.

Taula 19. Reaccions adverses molt freqüents i freqüents descrites a les fitxes tècniques²³⁻²⁷

	Dapagliflozina	Canagliflozina	Empagliflozina	Ertugliflozina
RA molt freqüents	Hipoglucèmia (amb SU o INS)	Hipoglucèmia (amb SU o INS). Candidiasi vulvovaginal	Hipoglucèmia (amb SU o INS)	Infecció micòtica vulvovaginal i altres infeccions micòtiques genitals femenines
RA freqüents	Vulvovaginitis, balanitis i infeccions genitals relacionades, ITU. Mareig. Erupció. Mal d'esquena. Disúria, poliúria o pol·laciúria. Augment de l'hematòcrit, disminució de la TFGe i dislipèmia	Restrenyiment, set, nàusees, poliúria, pol·laciúria, ITU, balanitis. Augment de l'hematòcrit, dislipèmia	Moniliasi vaginal, vulvovaginitis, balanitis i altres infeccions genitals. ITU. Set. Pruíja generalitzada, exantema, pol·laciúria, dislipèmia	Balanitis per cànida i altres infeccions micòtiques genitals masculines. Hipoglucèmia. Hipovolèmia. Pol·laciúria, prurit vulvovaginal. Set. Dislipèmia. Increment de l'hemoglobina. Increment del BUN

BUN: nitrogen ureic a la sang; **INS:** insulina; **ITU:** infeccions del tracte urinari; **RA:** reaccions adverses; **SU:** sulfonilurea; **TFGe:** taxa de filtrat glomerular estimat.

A més, per a les CDF amb MET es descriuen com a molt freqüents els símptomes gastrointestinals i com a freqüents les alteracions del gust.²⁸⁻³²

6.1.2. Esdeveniments adversos greus

La freqüència d'esdeveniments adversos (EA) greus en els estudis pivot va ser similar als comparadors per a tots els ISGLT2 (2,8% a 10,7% vs. 5,5% a 11,6%).¹⁰⁷⁻¹¹¹ En els estudis de seguretat CV i en els estudis amb variables renals, la incidència d'EA greus va ser superior a la dels estudis pivot, però amb percentatges lleugerament inferiors en els braços dels ISGLT2 que en els braços amb placebo.³⁷⁻⁴⁰

6.1.3. Morts

No hi va haver un increment de les morts possiblement relacionades amb el tractament respecte al comparador.¹⁰⁷⁻¹¹¹

6.1.4. Discontinuacions per esdeveniments adversos

La freqüència d'EA que van produir la discontinuació del tractament en els estudis pivot va ser < 5% i similar a PBO per als ISGLT2, excepte per a CANA 300 mg, que va ser lleugerament superior, a costa principalment de les infeccions genitals i la pol·laciúria.¹⁰⁷⁻¹¹¹ En els estudis de seguretat CV, la freqüència de discontinuacions per EA va ser del 8,1% per a DAPA, del 9,7% per a CANA, de l'11,5% per a EMPA i del 7,5% per a ERTU, valors similars als percentatges del grup PBO.³⁷⁻⁴⁰ En els estudis en pacients amb malaltia renal, els percentatges van ser diferents amb CANA (12%) i DAPA (5,5%), però equiparables en els dos casos als percentatges dels grups PBO.

6.1.5. Altres esdeveniments adversos d'interès

Hipoglucèmies:

Per a DAPA, CANA i EMPA, la incidència d'hipoglucèmies en els ACA pivot va ser similar a PBO (4%-6%) quan no es van combinar amb una SU o amb insulina. Per a ERTU, en els pivots les hipoglucèmies van ser poc freqüents, tot i que més altes que amb PBO (4,5%-5% vs. 2,9%). Tanmateix, en l'estudi de seguretat CV d'ERTU no es van observar diferències significatives davant de PBO. En els ACA davant de SU, la incidència d'hipoglucèmia va ser menor per als ISGLT2 (3,4%-8% vs. 25%-39,7%).¹⁰⁷⁻¹¹¹ En l'estudi DAPA-CKD únicament es van informar els episodis d'hipoglucèmies greus (pèrdua de consciència), que van tenir una menor incidència en el grup de DAPA (0,7%) que en el grup PBO (1,3%). En l'estudi CREDENCE en pacients amb MRD es van reportar hipoglucèmies (simptomàtiques i no simptomàtiques) en un 10% dels pacients tractats amb CANA i un 11% dels tractats amb PBO, i les diferències no van ser estadísticament significatives.

Cetoacidosi diabètica (CAD):

S'han notificat casos greus de CAD en pacients tractats amb ISGLT2, la majoria dels quals van requerir hospitalització i podrien estar relacionats amb reserves insulíniques baixes. El risc de CAD existeix en pacients amb DM1 (indicació únicament autoritzada per a DAPA [no finançada]) i DM2 associada a determinats factors precipitants, com la restricció de la ingesta, la deshidratació greu, la reducció aguda de la dosi d'insulina, l'increment dels requeriments d'insulina per malaltia o cirurgia, així com l'abús d'alcohol. Un grup especialment susceptible són els pacients amb diabetis autoimmunitària latent de l'adult. Sol presentar-se en els primers mesos de tractament i de manera atípica amb valors de glucèmia < 250 mg/dL. Tant l'AEMPS com l'FDA van publicar una nota de seguretat i recomanacions per als professionals el 2015. Es recomana informar els pacients dels símptomes suggestius de CAD i, en cas de sospita, suspendre el tractament i determinar els cossos cetònics.¹¹⁷⁻¹²⁰ En els estudis de seguretat CV i en pacients amb MRD, la incidència va ser baixa, tot i que amb tendència superior per als ISGLT2.³⁷⁻⁴¹

Amputacions:

En l'estudi CANVAS es va observar un augment del risc d'amputacions no traumàtiques d'extremitats inferiors amb CANA (6,3 vs. 3,4 per 1.000 pacients-any en comparació amb PBO

[HR: 1,97 (1,41 a 2,75); p = 0,005; NNH = 345 per 1 any]). El 71% de les amputacions van ser a nivell dels dits o del metatars.²⁷

Posteriorment, en l'estudi CREDENCE en pacients amb MRD, les diferències en la incidència d'amputacions no van ser estadísticament significatives (12,3 vs. 11,2 per 1.000 pacients-any [HR: 1,11 (0,79 a 1,56)]).⁴¹ Cal tenir en compte que en l'estudi CREDENCE es va modificar el protocol com a conseqüència dels resultats del CANVAS, i es va afegir un criteri per excloure els pacients amb antecedents d'amputacions no traumàtiques en els 12 mesos anteriors a la inclusió, amb úlceres a la pell actives, osteomielitis, gangrena o isquèmia crítica de les extremitats inferiors durant els 6 mesos anteriors al cribratge. No es va excloure cap pacient per aquest criteri.

Així mateix, també es va demanar als investigadors que examinessin els peus dels pacients en cada visita de l'estudi i interrompessin temporalment el tractament assignat en aquells pacients amb qualsevol condició activa que pogués conduir a l'amputació.⁴¹ Un total de 65 pacients de cada braç de tractament van discontinuar prematurament l'estudi a causa d'un episodi advers de les extremitats inferiors o per decisió personal relacionada amb el risc d'amputacions d'extremitats inferiors. El 70% dels pacients inclosos van ser aleatoritzats posteriorment a les modificacions al protocol. La taxa d'amputacions majors (turmeu o superior) va ser menor amb CANA que amb PBO (3,8 vs. 4,9 per 1.000 pacients-any).

Tant per a DAPA com per a EMPA, no s'han observat diferències amb PBO quant a la incidència d'amputacions. En l'estudi DAPA-HF es va observar una incidència superior amb DAPA únicament en el subgrup de pacients amb DM2 (1,1% i 0,8% per a DAPA i PBO, respectivament).^{39,43,44,121,122}

Pel que fa a ERTU, en els estudis pivot es van comunicar un 0,1%, un 0,5% i un 0,1% d'amputacions per a ERTU 5 mg, ERTU 15 mg i els comparadors, respectivament. En l'estudi de seguretat CV, la incidència d'amputacions va ser del 2,0%, 2,1% i 1,6% per a ERTU 5 mg, ERTU 15 mg i PBO, respectivament. Com amb CANA, la més freqüent va ser l'amputació dels dits. No es poden extreure conclusions, atès el baix nombre d'esdeveniments i la presència de factors de risc com la neuropatia perifèrica, la malaltia arterial perifèrica o la síndrome del peu diabètic en tots els pacients amb amputació.^{111,123}

El mecanisme d'acció pel qual ocorren les amputacions és desconegut.^{38,120} En relació amb aquesta RA, es va emetre una alerta per part de l'AEMPS i de l'FDA en la qual no es descartava un efecte de classe per a tots els ISGLT2.^{124,125} Tot i que tots contenen un avís sobre les amputacions a la fitxa tècnica, únicament CANA i ERTU tenen advertències específiques amb les dades dels estudis on s'ha vist l'increment del risc.

Depleció de volum:

A causa del seu mecanisme d'acció, la pèrdua d'aigua i sodi pot conduir a la depleció de volum i RA relacionades, com la hipotensió i la síncope. Per a DAPA (0,6%-1,2%) i CANA (2,3%-3,4%), la incidència va ser superior als comparadors (0,4% i 1,5%, respectivament) en els estudis pivot. En canvi, per a EMPA i ERTU va ser similar a PBO (< 2%). S'han relacionat amb l'edat (≥ 75 anys), l'ús de diürètics de la nansa i la insuficiència renal (TFGe < 60 mL/min/1,73 m²). Això es confirma

en els estudis en pacients amb MRD (incidència del 5,4% per a DAPA i del 6,5% per a CANA, percentatges superiors als de PBO en aproximadament un 1% més). D'altra banda, els EA de depleció de volum en els pacients diabètics del DAPA-HF es van presentar amb la mateixa freqüència en els dos grups de tractament.^{38,39,41,43,44,107-111}

Infeccions:

Les **infeccions del tracte urinari** (ITU) es van comunicar freqüentment (4%-8%) en els estudis pivot, tot i que amb una freqüència similar als comparadors a la majoria d'ACA. Els episodis greus van ser poc freqüents i, en general, van ser més habituals en pacients amb antecedents d'infeccions cròniques o recurrents i en dones.¹⁰⁷⁻¹¹¹ Una metanàlisi de 86 ACA (50.880 pacients, fins a 208 setmanes de seguiment, no inclou estudis amb ERTU) va trobar un increment del risc d'ITU per a DAPA 10 mg davant de PBO [RR: 1,33 (1,10 a 1,61)], però no per a CANA o EMPA.¹²⁶ En l'estudi DECLARE amb DAPA no es van trobar diferències en les ITU respecte a PBO (1,5% vs. 1,6%)²⁷, ni tampoc en l'estudi DAPA-HF en pacients amb IC amb FEVE reduïda.⁴⁴ No disposem d'aquesta dada per a l'estudi DAPA-CKD.⁴³

En els ACA es van comunicar més freqüentment **infeccions genitals micòtiques** amb els ISGLT2 que amb els comparadors (4%-15% vs. 0,9%-3%). Les infeccions més habituals van ser la vulvovaginitis i la balanitis. La freqüència va ser superior en dones i les greus van ser < 1% per a tots els ISGLT2. La metanàlisi esmentada anteriorment va determinar un increment del risc d'infecció genital micòtica per als ISGLT2 com a grup i per a DAPA, CANA i EMPA en magnitud similar, tant davant de PBO com dels comparadors actius [ISGLT2 vs. PBO: RR 3,37 (2,89 a 3,93)].^{38,39,107-111,126} En els estudis en pacients amb MRD i en els de seguretat CV, les infeccions genitals micòtiques van ser més freqüents amb els ISGLT2 que amb PBO, tot i que les diferències en dones no van ser estadísticament significatives en l'estudi CREDENCE⁴¹ (no disposem d'aquesta dada per a l'estudi DAPA-CKD)⁴³. En els estudis en pacients amb IC amb FEVE reduïda també es van observar aquestes diferències tant per a DAPA¹²⁷ com per a EMPA.⁴⁵

Quant a altres infeccions, l'FDA ha emès una alerta de seguretat davant de l'increment del risc de **gangrena de Fournier** (notificació de 12 casos en 5 anys per als ISGLT2 vs. 6 casos en 30 anys per a la resta d'antidiabètics). Els pacients van desenvolupar la infecció mesos després d'iniciar el tractament; 7 van ser homes, tots van requerir hospitalització i cirurgia, i un pacient va morir.¹²⁸ L'AEMPS, conjuntament amb els laboratoris titulars de comercialització, també ha enviat una comunicació a professionals sanitaris en què alerta sobre aquest possible risc.¹²⁹ No obstant això, en l'estudi DECLARE es va comunicar 1 cas en el grup de DAPA i 5 casos en el grup amb placebo³⁷, i no s'han observat nous casos associats al tractament en els estudis posteriors en pacients amb risc CV, MRD, MRC o IC.

Fractures:

Es va observar un increment del risc de fractures respecte a placebo en l'estudi CANVAS [HR: 1,26 (1,04 a 1,52); p = 0,005]. No obstant això, aquest risc no s'ha vist en altres estudis per a CANA (inclosos CANVAS-R i CREDENCE), DAPA, EMPA o ERTU.^{37,38,40,107-111} En l'estudi de CANA en població de 55-80 anys i en l'estudi P007/1017 d'ERTU es van observar disminucions

molt lleugeres en la densitat mineral òssia al maluc, però es desconeix la repercussió clínica d'aquestes troballes.^{111,130}

Seguretat cardiovascular

Igual que amb la resta d'hipoglucemians, s'han fet estudis específics de seguretat CV per als ISGLT2. S'han publicat estudis de DAPA (DECLARE-TIMI 58)³⁷, CANA (programa CANVAS, inclou els resultats agrupats del CANVAS i el CANVAS-R)⁹¹, EMPA (EMPA-REG OUTCOME)³⁹ i ERTU (VERTIS CV)⁴⁰. L'objectiu principal va ser avaluar l'efecte dels ISGLT2 sobre la morbiditat i la mortalitat CV respecte a PBO, ambdós afegits al tractament estàndard, en pacients amb DM2 d'alt risc CV o amb MCV establerta. Són estudis de no inferioritat (marge preespecificat: límit superior de l'IC 95% de l'HR < 1,3) amb una anàlisi de superioritat preestablerta (estratègia jerarquitzada) si es demostrava la no inferioritat. Les característiques principals dels ACA estan disponibles a la taula 15.

La variable primària per a tots els estudis va ser una variable composta que inclou mort CV, IAM no mortal i ictus no mortal (MACE-3). A més, l'estudi DECLARE tenia una altra variable coprimària composta per la mort CV i l'hospitalització per IC. En l'estudi EMPA-REG es va definir una variable secundària clau també composta (MACE-3 més l'hospitalització per angina inestable). En l'estudi VERTIS CV es van definir les tres variables secundàries clau següents, analitzades de forma jerarquitzada: 1) un compost de mort CV o hospitalització per insuficiència cardíaca, 2) mort CV, i 3) un compost de mort per causes renals, teràpia de reemplaçament renal o duplicació del nivell sèric de creatinina. També es van incloure diverses variables secundàries en els diferents estudis, com la mort per qualsevol causa, la mort CV, l'hospitalització per IC, la progressió de l'albuminúria i l'aparició o l'empitjorament de la nefropatia.³⁷⁻⁴⁰

Pel que fa a la població inclosa, majoritàriament eren homes (62%-70%), l'edat mitjana va ser d'uns 63 anys i l'IMC de 30-32 kg/m². En el programa CANVAS, el 57,1% dels pacients havien estat diagnosticats de la DM2 > 10 anys, i en els estudis DECLARE, EMPA-REG i VERTIS CV, la mitjana de temps des del diagnòstic va ser de 12-13 anys. La mitjana d'HbA1c va ser de 8,1%-8,3%. En el programa CANVAS, en l'EMPA-REG i en el VERTIS CV, la mitjana de la TFGe va ser de 74-77 mL/min/1,73 m², mentre que en l'estudi DECLARE va ser d'uns 85 mL/min/1,73 m². El perfil de tractament concomitant va ser similar: 74%-78% amb MET, 40%-42% amb SU i 47%-50% amb INS (40% en el DECLARE). El 40,6% dels pacients de l'estudi DECLARE, el 65,6% dels del programa CANVAS i > 99% dels dels estudis EMPA-REG i VERTIS CV tenien MCV establerta. La durada del seguiment va ser de 2,4, 3,1, 4,2 i 3,0 anys de mediana per a CANVAS, EMPA-REG, DECLARE i VERTIS CV, respectivament.³⁷⁻⁴⁰

A les taules 20-23 es mostren els resultats dels estudis DECLARE, CANVAS, EMPA-REG i VERTIS CV.

Taula 20. Resultats de l'estudi DECLARE TIMI 58³⁷

Variable	DAPA (N = 8.582)	PBO (N = 8.578)	HR (IC 95%); p	NNT*
	Taxa/1.000 pacients/any			
Covariables primàries				
Mort per causa CV, IAM no mortal, ictus isquèmic	22,6	24,2	0,93 (0,84 a 1,03); p _{NI} < 0,001; p _s = 0,17	-
Mort per causa CV i hospitalització per IC	12,2	14,7	0,83 (0,73 a 0,95); p _s = 0,005	400
Components de les variables primàries				
Mort CV	7,0	7,1	0,98 (0,82 a 1,17)	-
IAM no mortal	11,7	13,2	0,89 (0,77 a 1,01)	-
Ictus isquèmic	6,9	6,8	1,01 (0,84 a 1,21)	-
Hospitalització per IC	6,2	8,5	0,73 (0,61 a 0,88)	435
Variables secundàries				
Mort per qualsevol causa	15,1	16,4	0,93 (0,82 a 1,04)	-
Variable composta renal**	10,8	14,1	0,76 (0,67 a 0,87)	304

* Calculat per a 1 any de tractament a partir dels resultats de taxa/1.000 pacients/any; ** disminució sostinguda $\geq 40\%$ en la taxa de filtrat glomerular a < 60 mL/min/1,73 m², malaltia renal terminal o mort per causa renal o CV. **CV**: cardiovascular; **DAPA**: dapagliflozina; **HR**: quocient de riscos instantanis (*hazard ratio*); **IAM**: infart agut de miocardi; **IC**: insuficiència cardíaca; **NI**: no inferioritat; **NNT**: nombre necessari a tractar; **PBO**: placebo; **S**: superioritat.

Taula 21. Resultats del programa CANVAS³⁸

Variable	CANA (N = 5.795)	PBO (N = 4.347)	HR (IC 95%); p	NNT*
	Taxa/1.000 pacients/any			
Variable primària				
Mort per causa CV, IAM no mortal, ictus no mortal	26,9	31,5	0,86 (0,75 a 0,97); p _{NI} < 0,001; p _s = 0,02	218
Components de la variable primària				
Mort CV	11,6	12,8	0,87 (0,72 a 1,06)	-
IAM no mortal	9,7	11,6	0,85 (0,69 a 1,05)	-
Ictus no mortal	7,1	8,4	0,90 (0,71 a 1,15)	-
Variables secundàries				
Mort per qualsevol causa	17,3	19,5	0,87 (0,74 a 1,01); p = 0,24	-
Progressió albuminúria**	89,4	128,7	0,73 (0,67 a 0,79)	26
Hospitalització per IC	5,5	8,7	0,67 (0,52 a 0,87)	313

* Calculat per a 1 any de tractament a partir dels resultats de taxa/1.000 pacients/any; ** microalbuminúria o macroalbuminúria en pacients amb normoalbuminúria al basal o macroalbuminúria en pacients amb microalbuminúria al basal, amb un increment $\geq 30\%$ del quocient albúmina urinària/creatinina (avaluada en 9.015 pacients amb normoalbuminúria o microalbuminúria al basal). **CANA**: canagliflozina; **CV**: cardiovascular; **HR**: *hazard ratio*; **IAM**: infart agut de miocardi; **IC**: insuficiència cardíaca; **NI**: no inferioritat; **NNT**: nombre necessari a tractar; **PBO**: placebo; **S**: superioritat.

Taula 22. Resultats de l'estudi EMPA-REG OUTCOME^{39,131}

Variable	EMPA (N = 4.687)	PBO (N = 2.333)	HR (IC 95%); p	NNT*
	Taxa/1.000 pacients/any			
Variable primària				
Mort per causa CV, IAM no mortal, ictus no mortal	37,4	43,9	0,86 (0,74 a 0,99); p _{NI} < 0,001; p _S = 0,04	154
Components de la variable primària				
Mort CV	12,4	20,2	0,62 (0,49 a 0,77); p < 0,001	129
IAM no mortal	16,0	18,5	0,87 (0,70 a 1,09); p = 0,22	-
Ictus no mortal	11,2	9,1	1,24 (0,92 a 1,67); p = 0,16	-
Variable secundària clau				
Mort per causa CV, IAM no mortal, ictus no mortal i hospitalització per angina inestable	46,4	52,5	0,89 (0,78 a 1,01); p _{NI} < 0,001; p _S = 0,08	-
Altres variables secundàries				
Mort per qualsevol causa	19,4	28,6	0,68 (0,57 a 0,82); p < 0,001	109
Hospitalització per IC	9,4	14,5	0,65 (0,50 a 0,85); p = 0,002	196
Aparició o empitjorament nefropatia**	47,8	76,0	0,61 (0,53 a 0,70); p < 0,001	36
Variable combinada de nefropatia i mort CV***	60,7	95,9	0,61 (0,55 a 0,69); p < 0,001	29

* Calculat per a 1 any de tractament a partir dels resultats de taxa/1.000 pacients/any; ** macroalbuminúria (QAC > 300 mg/g), doblar el nivell de creatinina sèrica junt amb TFGe ≤ 45 mL/min/1,73 m², inici de teràpia de reemplaçament renal o mort per malaltia renal; *** mateixos components que la variable d'aparició o empitjorament de la nefropatia més mort per causa CV.

CV: cardiovascular; EMPA: empagliflozina; HR: *hazard ratio*; IAM: infart agut de miocardi; IC: insuficiència cardíaca; NI: no inferioritat; NNT: nombre necessari a tractar; PBO: placebo; QAC: quocient albúmina urinària/creatinina; S: superioritat.

Taula 23. Resultats de l'estudi VERTIS CV⁴⁰

Variable	ERTU (N = 5.499)	PBO (N = 2.747)	HR (IC 95%); p	NNT*
	Taxa/1.000 pacients/any			
Variable primària				
Mort per causa CV, IAM no mortal, ictus no mortal	39,0	40,0	0,97 (0,85 a 1,11); p _{NI} < 0,001	-
Components de la variable primària				
Mort CV	18,0	19,0	0,92 (0,77 a 1,11)	-
IAM no mortal	17,0	16,0	1,04 (0,86 a 1,27)	-
Ictus no mortal	8,0	8,0	1,00 (0,76 a 1,32)	-
Variables secundàries clau				
Mort per causa CV o hospitalització per IC	23,0	27,0	0,88 (0,75 a 1,03); p _S = 0,11	-
Mort CV	18,0	19,0	0,92 (0,77 a 1,11)	-
Mort per causes renals, teràpia de reemplaçament renal o duplicació del nivell sèric de creatinina	9,0	12,0	0,81 (0,63 a 1,04)	-
Altres variables secundàries				
Mort per qualsevol causa	24,0	26,0	0,93 (0,80 a 1,08)	-
Hospitalització per IC	7,0	11,0	0,70 (0,54 a 0,90)	250
Mort per causa CV, IAM no mortal, ictus no mortal i hospitalització per angina inestable	45,0	49,0	0,92 (0,82 a 1,04)	-
IAM mortal i no mortal	18,0	17,0	1,04 (0,86 a 1,26)	-
Ictus mortal i no mortal	10,0	9,0	1,06 (0,82 a 1,37)	-

* Calculat per a 1 any de tractament a partir dels resultats de taxa/1.000 pacients/any. CV: cardiovascular; ERTU: ertugliflozina; HR: *hazard ratio*; IAM: infart agut de miocardi; IC: insuficiència cardíaca; NI: no inferioritat; NNT: nombre necessari a tractar; PBO: placebo; S: superioritat.

En els quatre estudis es va poder confirmar la no inferioritat de DAPA, CANA, EMPA i ERTU quant a esdeveniments CV majors (MACE-3) respecte a PBO. Les anàlisis preestablertes de superioritat van mostrar que la incidència de MACE-3 en els grups CANA i EMPA va ser menor que en els seus respectius grups placebo [HR 0,86 (0,75 a 0,97) i HR 0,86 (0,74 a 0,99), respectivament]. Aquesta diferència es va observar a partir de l'any per a CANA i dels 3-6 mesos per a EMPA. Tot i això, existeixen discrepàncies entre els resultats per a la variable principal i els de cadascun dels components per separat. Així doncs, per a CANA cap dels components individuals va resultar significatiu i per a EMPA només va ser significatiu el component de mort per causa CV. Pel que fa a DAPA i ERTU, no es va poder demostrar la superioritat respecte a PBO en el MACE-3 [HR 0,93 (0,84 a 1,03) i HR 0,97 (0,85 a 1,11), respectivament] i DAPA va demostrar la superioritat en la reducció dels esdeveniments de l'altra covariable primària (hospitalització per IC i mort CV), a costa de les hospitalitzacions per IC. L'hospitalització per IC, inclosa com a variable secundària de caràcter exploratori, també va ser favorable per a CANA, EMPA i ERTU.³⁷⁻⁴⁰ Encara es desconeix el mecanisme exacte pel qual aquests ISGLT2 han mostrat reduir el nombre de certs esdeveniments CV.

En l'anàlisi del subgrup de població europea (41%) en l'estudi EMPA-REG, encara que es mantenia la tendència per a la variable primària, no es va assolir la superioritat estadística [HR: 1,02 (0,81 a 1,28)]. En els estudis del programa CANVAS i el VERTIS CV, els resultats d'aquest subgrup (35% i 56% de la població) sí que van ser consistents amb l'anàlisi de la població global.^{28,40,132} No es disposa d'aquesta anàlisi per a DAPA. Cal tenir en compte que no es poden extreure conclusions formals a partir de les anàlisis de subgrups.

Pel que fa als resultats de les **variables renals**, menys pacients amb DAPA, CANA i EMPA van tenir un esdeveniment renal (amb diferents definicions) en comparació amb PBO (vegeu les taules 20-23). No obstant això, aquests resultats no es poden considerar concloents atès que l'estratègia d'anàlisi incloïa assolir la superioritat en el MACE-3 per a DAPA i la superioritat en mort per qualsevol causa i mort CV per a CANA. Així mateix, era una variable secundària no ajustada per multiplicitat per a EMPA. D'altra banda, les diferències entre ERTU i PBO no van ser estadísticament significatives (vegeu la taula 23).^{37-40,131}

En els pacients tractats amb DAPA, CANA, EMPA i ERTU es va observar un descens de la TFGe (2-3 mL/min/1,73 m²) al començament dels estudis. Tanmateix, al final dels estudis es va revertir l'efecte i es va recuperar gairebé el valor basal de la TFGe, amb una diferència amb PBO d'uns + 3-4 mL/min/1,73 m².^{131,133,134} Aquest descens inicial també es va observar en els estudis de CANA i DAPA en pacients amb malaltia renal.^{41,42}

En relació amb altres resultats d'aquests estudis, per a CANA, la diferència amb PBO en l'HbA1c al final de l'estudi va ser del 0,58% i hi va haver una reducció d'1,60 kg de pes i de 3,93 mmHg de PAS. Les reduccions d'HbA1c davant de PBO van ser del 0,24% i del 0,36% per a EMPA (10 i 25 mg, respectivament); la reducció en el pes, de 2-3 kg, i de la PAS, de 4-6 mmHg. Pel que fa a DAPA, la reducció de l'HbA1c davant de PBO va ser del 0,42%; la reducció en el pes, d'1,8 kg, i

en la PAS, de 2,7 mmHg. ERTU va reduir davant de PBO un 0,25% l'HbA1c, 3,30 mmHg la PAS i 3,30 kg el pes.³⁷⁻⁴⁰

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la fitxa tècnica²³⁻³² per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, les precaucions i les interaccions d'aquests fàrmacs.

6.2.1. Contraindicacions

- Hipersensibilitat als principis actius i/o excipients.

Específiques de les CDF amb MET:

- Qualsevol classe d'acidosis metabòlica aguda (acidosis làctica, cetoacidosis diabètica).
- Precoma diabètic.
- Insuficiència renal greu (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²), malaltia renal terminal o diàlisi.
- Trastorns aguts que poden alterar la funció renal (deshidratació, infecció greu, xoc).
- Malaltia aguda o crònica que pugui causar hipòxia tissular (IC o insuficiència respiratòria, IAM recent, xoc).
- Insuficiència hepàtica, intoxicació etílica aguda, alcoholisme.

6.2.2. Precaucions

- Cetoacidosis diabètica: sol presentar-se de manera atípica amb glucèmies < 250 mg/dL. S'ha de considerar el risc de CAD si hi ha nàusees, vòmits, dolor abdominal, set excessiva, dificultat respiratòria, confusió, cansament i somnolència. El tractament s'ha d'interrompre temporalment en cas de cirurgia major o malalties greus agudes.
- Hipovolèmia/hipotensió: la diuresi osmòtica pot produir una disminució moderada de la pressió arterial. S'ha de tenir precaució en els pacients en què una disminució de la pressió sigui un risc o si hi ha altres malalties que puguin provocar pèrdues de líquids.
- Funció renal: l'eficàcia dels ISGLT2 en la reducció de l'HbA1c disminueix en insuficiència renal moderada i probablement és nul·la en la greu. Es recomana monitorar la funció renal abans d'iniciar el tractament i després periòdicament. En aquests pacients s'han observat més reduccions reversibles de la TFGe, increments de fòsfat, sodi i potassi plasmàtic, deshidratació i hipotensió.
- Pacients d'edat avançada: presenten més risc de RA relacionades amb la hipovolèmia. S'ha de vigilar la ingesta de líquids i altres tractaments que puguin produir hipovolèmia.
- Amputacions d'extremitats inferiors: en els estudis de seguretat CV de CANA i ERTU es va observar un increment d'amputacions en membres inferiors. Es desconeixen els factors de risc i si és un efecte de classe. Cal advertir als pacients i monitorar aquells que presentin un major risc. S'ha de valorar interrompre el tractament en aquells pacients que desenvolupin esdeveniments que poden precedir l'amputació, com ara úlceres a la pell d'extremitats inferiors, infecció, osteomielitis o gangrena.

- Insuficiència cardíaca: per a ERTU, l'ús en pacients amb IC classe I-II és limitada i inexistent en pacients amb classe III-IV. L'experiència és limitada per a CANA en pacients amb IC classe III i inexistent en aquells amb classe IV. DAPA ha estat autoritzada com a tractament de la IC amb FEVE reduïda, però l'experiència en pacients amb IC classe IV és limitada. EMPA disposa d'un estudi específic en pacients amb IC amb FEVE reduïda però encara no està indicada en aquesta població, i l'experiència pel que fa a la classe IV és limitada.
- Anàlisi d'orina: atès el mecanisme d'acció, el resultat de glucosa a l'orina serà positiu.
- Lactosa: els comprimits dels ISGLT2 com a monocomponents contenen lactosa. Els pacients amb intolerància hereditària a la galactosa, insuficiència de lactasa de Lapp o problemes d'absorció de glucosa-galactosa no han de prendre aquests medicaments.
- Infeccions micòtiques genitals: els pacients amb antecedents d'infeccions micòtiques genitals i els homes no circumcidats tenen més risc de patir una infecció micòtica genital.
- Increment de l'hematòcrit: s'ha de tenir precaució en pacients amb l'hematòcrit elevat.
- Dany hepàtic: s'ha notificat lesió hepàtica amb EMPA. No s'ha establert la relació causal.
- Infeccions del tracte urinari: s'han notificat casos d'ITU, inclosos casos de pielonefritis i urosèpsia. S'ha de valorar la interrupció temporal del tractament en cas d'ITU complicada.
- Ús combinat amb pioglitazona: per precaució, no es recomana l'ús de DAPA en pacients tractats amb pioglitazona, ja que suposa un lleuger augment del risc de càncer de bufeta.
- Fasciïtis necrosant del perineu (gangrena de Fournier): s'ha d'indicar al pacient que vagi al metge si presenta una combinació de símptomes com dolor, dolor a la palpació, eritema o inflamació a la regió genital o perineal, amb febre o malestar general. Si se sospita gangrena de Fournier, s'ha d'interrompre el tractament i instaurar un tractament immediat.

Específiques de les CDF amb MET:

- Acidosis làctica: es produeix amb més freqüència durant l'empitjorament agut de la funció renal, malaltia cardiorespiratòria o septicèmia.
- Administració de mitjans de contrast iodats: la MET s'ha d'interrompre abans o en el moment de la prova i no s'ha de reiniciar fins almenys 48 hores després i si la funció renal està estable, atès el risc de nefropatia induïda pel contrast.
- Funció renal: s'ha d'interrompre temporalment si hi ha malalties que alterin la funció renal.
- Cirurgia: s'ha d'interrompre en el moment de cirurgia amb anestèsia general, espinal o epidural. El tractament es pot reprendre passades 48 hores de la cirurgia o amb el començament de la nutrició oral, quan s'hagi comprovat una funció renal estable.

6.2.3. Interaccions

- Diürètics: poden augmentar l'efecte dels diürètics i el risc de deshidratació i hipotensió.
- Insulina i secretagogs d'insulina: pot ser necessària una dosi menor d'insulina o del secretagog per minimitzar el risc d'hipoglucèmia en combinació amb els ISGLT2.
- No s'ha estudiat l'efecte d'inductors dels enzims UGT sobre EMPA i, per tant, no es recomana aquesta combinació, atès el risc potencial de disminució de l'eficàcia.

- L'administració d'inductors dels enzims UGT i proteïnes transportadores pot disminuir l'efecte de CANA. Es pot augmentar la dosi a 300 mg si es tolera la dosi de 100 mg, la funció renal és adequada i es requereix un control glucèmic addicional.
- La colestiramina pot, potencialment, reduir l'exposició a CANA. CANA s'ha d'administrar 1 hora abans o 4-6 hores després de l'administració de segrestadors d'àcids biliars.
- CANA pot augmentar l'exposició a digoxina, altres glucòsids cardíacs i dabigatran etexilat mitjançant la inhibició de la glicoproteïna-P. S'ha de vigilar adequadament els pacients.
- No es pot excloure la inhibició de la BCRP per a CANA a nivell intestinal, que podria augmentar l'exposició a certs medicaments (rosuvastatina, alguns citostàtics).
- Assaig 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG): es poden disminuir falsament els nivells d'1,5-AG a l'orina i és poc fiable per avaluar el control glucèmic en pacients amb ISGLT2.

Específiques de les CDF amb MET:

- Els glucocorticoides, els agonistes β_2 i els diürètics tenen activitat hiperglucèmica intrínseca. S'ha de fer una vigilància més estreta de la glucèmia.
- Es requereix una supervisió estreta de la funció renal si s'utilitzen medicaments que poden alterar la funció renal (AINE, IECA, ARA-II i els diürètics) en combinació amb MET.
- Medicaments catiònics: si s'eliminen mitjançant secreció tubular renal (cimetidina), poden interactuar amb la MET en competir pels sistemes de transport tubular renal.
- MET és un substrat dels transportadors OCT1 i OCT2. Es recomana precaució davant de l'administració amb inductors/inhibidors d'OCT1 i OCT2, atès que la seva farmacocinètica es pot veure alterada, especialment en pacients amb insuficiència renal.

6.3. Pla de gestió de riscos

A la taula 24 es descriuen els riscos importants identificats i potencials inclosos en el pla de gestió de riscos dels ISGLT2.

Taula 24. Riscos identificats i potencials^{34,107-111,127,135}

	Dapagliflozina	Canagliflozina	Empagliflozina	Ertugliflozina
Riscos identificats	ITU CAD atípica, IR*	CAD atípica*	ITU complicada, infecció genital CAD atípica*	Depleció de volum i CAD atípica
Riscos potencials	Dany hepàtic, càncer de bufeta, càncer de mama, càncer de pròstata Amputació d'extremitats inferiors*	Pancreatitis*	Carcinogenicitat del tracte urinari, dany hepàtic, fractura òssia Amputació d'extremitats inferiors, pancreatitis*	IR, amputació d'extremitats inferiors, fractura òssia i pancreatitis

* Afegits en el període postcomercialització.

CAD: cetoacidosi diabètica; **DM2:** diabetis *mellitus* tipus 2; **IR:** insuficiència renal; **ITU:** infecció del tracte urinari; **SU:** sulfonilurea.

Durant la comercialització dels ISGLT2, a més de les diferents notes de seguretat emeses per les agències reguladores,^{117,118,124,128} s'han afegit noves RA, com l'angioedema i la set.²³⁻²⁷

7. Validesa interna i aplicabilitat

Es considera que els ACA pivot de control glucèmic tenen un disseny i una qualitat acceptables, amb un risc baix de biaix. Van ser estudis fase III, multicèntrics, aleatoritzats i amb una adequada ocultació de la seqüència d'aleatorització. L'anàlisi estadística (ITT), la proporció de pèrdues de seguiment, així com la imputació de les dades no disponibles, es consideren adequades. En tres dels cinc estudis de no inferioritat en la reducció de l'HbA1c respecte a control actiu es va fer l'anàlisi de sensibilitat per protocol (PP).

La variable principal dels estudis pivot va ser el descens de l'HbA1c, una variable subrogada de la patologia però que és la recomanada per les agències reguladores i la utilitzada en la pràctica clínica per al seguiment dels pacients. Com a variables secundàries hi havia l'anàlisi de pacients amb resposta (HbA1c < 7%), el pes corporal i la PAS. Es disposa d'estudis de seguretat CV que van avaluar els esdeveniments CV amb variables combinades (MACE-3, per a DAPA també s'inclouïa l'hospitalització per IC més mort CV en una altra variable coprimària). Així mateix, s'han fet estudis en pacients amb malaltia renal en els quals s'avaluava l'efecte en variables clíniques renals. Les variables primàries dels estudis de seguretat CV i dels estudis en malaltia renal diabètica són les recomanades per les agències reguladores per a aquest tipus d'estudis.^{7,107-111,136}

Els estudis pivot van tenir una durada de 24-26 setmanes amb extensions d'entre 52 i 208 setmanes, durada que es considera apropiada. La durada de la fase principal dels estudis de no inferioritat en reducció de l'HbA1c davant de comparador actiu va ser de 52-104 setmanes. Alguns estudis en poblacions especials van tenir una durada menor, però és raonable atès que aquests ACA tenen objectius més específics. Els estudis de seguretat CV van tenir un període de seguiment de 2,4 a 4,2 anys, i la durada dels estudis en pacients amb malaltia renal diabètica va ser de 24 setmanes a 2,6 anys.^{7,37-39,107-111,131}

Els ISGLT2 s'han comparat amb PBO i SU (glimepirida o glipizida). A més, CANA i ERTU també s'han comparat amb l>IDPP4 d'elecció (sitagliptina). S'han estudiat en monoteràpia i en combinació amb MET, SU, pioglitazona, IDPP4 i insulina. ERTU no disposa d'estudis específics en combinació amb pioglitazona, SU o insulina, però la insulina estava permesa com a part del tractament habitual en l'estudi P001/1016 (pacients amb insuficiència renal).¹⁰⁷⁻¹¹¹ La comparació amb SU es considera adient, atès que és el grup farmacològic d'elecció en el nostre entorn quan no s'assoleix un control glucèmic adequat amb MET en monoteràpia. No es disposa de dades comparatives directes entre els diferents ISGLT2.

En els estudis de control glucèmic, la població inclosa és representativa de la població amb DM2, ja que en general no es van excloure els pacients amb complicacions cròniques lleus i moderades de la malaltia, tot i que sí que existeix manca de dades en els pacients d'edat avançada i es van excloure pacients amb antecedents d'hiperglucèmies o hipoglucèmies greus, insuficiència hepàtica greu o IC grau II-IV. Les HbA1c basals van ser baixes en els estudis en monoteràpia i moderades en els estudis en combinació (8%-8,5%).

La població inclosa en els estudis en pacients amb malaltia renal es considera representativa d'aquesta població. En els estudis de seguretat CV, el percentatge de pacients amb TFGe < 60 mL/min/1,73 m² es va situar al voltant del 10%-25% i el percentatge de pacients amb albuminúria > 300 mg/g va ser del 7%-11% (no es disposa d'aquesta dada per a l'estudi VERTIS CV). En els estudis de seguretat CV de DAPA i CANA es van incloure pacients d'alt risc CV (41% i 66% amb esdeveniment previ, respectivament), i en els d'EMPA i ERTU, pacients amb MCV establerta (> 99%). Es tracta de població seleccionada amb risc alt.^{37-39,107-111}

La reducció de l'HbA1c davant de PBO per als ISGLT2 va ser d'entre 0,48% i 1,16%, generalment mantinguda a llarg termini. Es considera rellevant ja que la diferència és > 0,3%.^{7,107-111} En monoteràpia la reducció de l'HbA1c va ser de -0,66% a -1,16%, en teràpia doble de -0,54% a -0,88%, en teràpia triple de -0,48% a -0,92% i en teràpia associada a insulina de -0,44% a -0,73%. S'observa una tendència a una major reducció de l'HbA1c amb CANA 300 mg. Dels estudis de seguretat CV cal destacar que els resultats de control glucèmic respecte a placebo al final de l'estudi van ser modestos (-0,42% per a DAPA, -0,58% per a CANA, -0,24% i -0,36% per a EMPA 10 i 25 mg, respectivament, i al voltant de -0,3% per a ERTU 5 i 15 mg).³⁷⁻³⁹

DAPA, CANA, EMPA 25 mg i ERTU 15 mg van demostrar la no inferioritat davant de SU (glipizida o glimepirida) en pacients no controlats amb MET, i específicament CANA 300 mg i EMPA 25 mg van obtenir diferències estadísticament significatives davant de SU, encara que la magnitud de la diferència no és rellevant (diferència d'HbA1c de 0,11%-0,12%). En aquests estudis, l'esquema d'ajust de dosi de les SU era variable i les dosis mitjanes van ser menors amb les SU que a la pràctica clínica, cosa que podria limitar-ne la validesa externa.¹⁰⁷⁻¹¹¹ Pel que fa a les comparacions amb IDPP4, CANA 300 mg en pacients tractats amb MET + SU va ser superior a sitagliptina amb una diferència de -0,37% en l'HbA1c, i la combinació ERTU i sitagliptina en pacients amb MET va ser superior a administrar només un dels dos fàrmacs (-0,4% a -0,5% en HbA1c).¹⁰⁷⁻¹¹¹ En pacients amb MRD tractats amb hipoglucemiant i ISRAA estables, la combinació amb DAPA i saxagliptina també va demostrar eficàcia en la reducció de l'HbA1c (-0,6%).⁴²

En relació amb les poblacions especials, l'efecte dels ISGLT2 en la reducció de l'HbA1c disminueix en pacients amb insuficiència renal. De forma similar, en els estudis amb població d'edat més avançada es va observar una lleugera disminució de l'efecte hipoglucemiant que es va relacionar amb la disminució en la TFGe.

Adicionalment a l'efecte hipoglucemiant, es va observar una reducció moderada del pes corporal de 0,97-3,7 kg i de la PAS de 0,9-6,6 mmHg, sostingudes a llarg termini. La reducció del pes va ser d'entre un 2,0% i un 3,5% del pes basal, menor al 5% considerat clínicament rellevant.¹⁰⁷⁻¹¹¹

L'estudi CREDENCE és el primer ACA dissenyat per avaluar efectes nefroprotectors amb un ISGLT2 (CANA) en pacients amb DM2 i funció renal deteriorada que són tractats amb ISRAA amb les dosis màximes aprovades excepte en cas d'intolerància. Un 28% dels pacients no estaven tractats amb les dosis màximes. La població es considera adequada, atès que era una cohort amb risc alt, ja que s'hi inclou un percentatge elevat de pacients amb TFGe < 60 mL/min/1,73 m² amb

albuminúria documentada. La durada de l'estudi, el comparador (PBO), l'anàlisi estadística (ITT) i la imputació de les dades no disponibles es consideren adequats. Igual que en els estudis de seguretat CV comentats després, els abandonaments van ser més alts que en els assaigs pivot (27%).^{34,41} La variable principal va ser la variable combinada formada per la malaltia renal terminal, doblar el nivell de creatinina sèrica, o la mort per causa renal o CV. CANA va mostrar una reducció relativa del risc del 30% en la variable principal respecte a PBO, i les taxes van ser de 43,2 i 61,2 per 1.000 pacients-any, respectivament, a costa sobretot de doblar la creatinina sèrica i mantenir una TFG_e < 15 mL/min/1,73 m². Es considera que aquesta darrera té una rellevància clínica superior a la variable de duplicació de la creatinina sèrica per ser un marcador directe de dany renal. Els beneficis en altres variables dures com la mort per causa renal o CV no s'han pogut confirmar. Els resultats de les variables secundàries, de caràcter exploratori, són consistents amb els resultats de la variable principal, i suggereixen un benefici en la reducció de MACE-3, en la reducció de la mortalitat per qualsevol causa i, principalment, en la reducció d'hospitalitzacions per IC.

L'estudi no disposa de l'anàlisi de sensibilitat recomanat per l'EMA per tal d'avaluar l'efecte potencial de les diferències en les decisions de tractament sobre la variable principal, com l'inici de la diàlisi, per exemple.³⁴ A més, durant l'estudi es van fer modificacions ad hoc sobre la mida de la mostra i aquest fet compromet la validesa interna de l'estudi.

El darrer estudi publicat, el DAPA-CKD, que té un disseny molt similar a l'estudi CREDENCE, confirma els beneficis renals observats en els estudis anteriors en pacients amb MRC, amb independència que aquests tinguessin DM2 o no. Els pacients inclosos tenien una TFG_e lleugerament menor que els inclosos en l'estudi CREDENCE. Els resultats d'aquest darrer estudi i aquesta nova indicació encara no han estat avaluats per l'EMA.

Cal tenir en compte que tant l'estudi CREDENCE com l'estudi DAPA-CKD van ser interromputs precoçment a causa de l'eficàcia observada en anàlisis intermèdies i que aquest fet pot contribuir a una possible sobreestimació de l'efecte¹³⁷ i, alhora, redueix la potència estadística de l'anàlisi de les variables secundàries. A més, a diferència de l'estudi CREDENCE, en el DAPA-CKD la interrupció no estava prevista en el protocol inicial.

Les dades d'eficàcia i seguretat són escasses en pacients amb TFG_e < 30 mL/min/1,73 m² que van ser exclosos de l'estudi CREDENCE per protocol. Durant l'estudi es permetia continuar amb el tractament assignat tot i tenir una TFG_e < 30 mL/min/1,73 m² fins a l'inici de diàlisi o en cas de trasplantament renal. En l'estudi DAPA-CKD, els pacients eren exclosos si tenien una TFG_e < 20 mL/min/1,73 m², i al voltant d'un 14% dels pacients inclosos tenien una TFG_e < 30 mL/min/1,73 m². Tampoc no es disposa d'estudis que avaluïn el paper dels ISGLT2 en prevenció primària de la MRD, ni d'estudis de qualitat de vida, i l'evidència és limitada en pacients majors de 75 anys (10,1% dels pacients inclosos) i en aquells que no presenten alteracions en el QAC.³⁴

En els estudis de seguretat CV únicament es va establir la superioritat en el MACE-3 respecte a placebo en els pacients tractats amb CANA o EMPA. Per a EMPA hi va haver una disminució de la

mortalitat CV, però no dels esdeveniments isquèmics, i per a CANA no es va determinar la superioritat de cap dels components del MACE-3. CANA no va assolir la significació en la següent anàlisi jeràrquica planejada (mortalitat per qualsevol causa), i EMPA va assolir la no inferioritat en el MACE-3 més hospitalització per angina inestable però no la superioritat. Quant a DAPA, va demostrar la no inferioritat en el MACE-3 i una reducció estadísticament significativa dels esdeveniments de la variable combinada coprimària d'hospitalització per IC i mort CV. D'altra banda, ERTU va demostrar la no inferioritat en el MACE-3 però no la superioritat, i tampoc no va demostrar la superioritat en la variable combinada de mort per causa CV o hospitalització per IC. L'anàlisi d'altres variables secundàries de tots aquests estudis, com l'hospitalització per IC, la mortalitat per qualsevol causa, o la reducció d'esdeveniments renals, era exploratori i, com a conseqüència d'això, posteriorment es van dissenyar nous estudis per avaluar els possibles beneficis en poblacions amb IC, MRD i MRC.^{37-39,131}

L'anàlisi de la variable principal en els estudis de seguretat CV es va fer per ITT, malgrat que l'anàlisi recomanada en els estudis de no inferioritat és l'anàlisi PP. Sí que es van fer anàlisis de sensibilitat PP per a DAPA i EMPA amb resultats similars a l'anàlisi ITT, tot i que en el cas d'EMPA el límit superior de l'IC 95% és igual a 1. A l'EMPA-REG i el VERTIS CV, tot i que hi havia dos braços amb dues dosis per a cada fàrmac (EMPA i ERTU), la mida de la mostra i els resultats es van calcular per a les dues dosis agrupades respecte a PBO.

D'aquests estudis cal destacar que els resultats observats no es poden extrapolar a la població general amb DM2 perquè la població inclosa està seleccionada i és de risc alt. S'ha estimat que la població d'aquests estudis representa un 59%, un 34%, un 21% i un 17% de la població europea amb DM2 (estudis de DAPA, CANA, EMPA i ERTU, respectivament).¹³² Segons les dades del 2016 dels registres d'històries clíniques dels centres d'atenció primària de l'Institut Català de la Salut (inclou un 74% de la població catalana), els pacients que complirien els criteris d'inclusió representen un 38%, un 26% i un 11% del total de la població amb DM2 per als estudis de DAPA, CANA i EMPA, respectivament.¹⁵ D'altra banda, els investigadors podien modificar el tractament hipoglucèmic i de la resta de factors de risc CV segons el seu criteri després d'un determinat temps d'iniciar l'estudi, per la qual cosa pot haver-hi diferències geogràfiques segons la pràctica clínica de cada país. Els resultats del final de l'estudi mostren que en el grup PBO hi va haver pitjor control que en el grup actiu, cosa que en pot haver condicionat els resultats. En els estudis de no inferioritat es recomana que entre els dos grups no hi hagi més diferències que la intervenció. Addicionalment, en tots els estudis de seguretat CV es van produir modificacions del protocol durant el curs dels estudis que en podrien comprometre els resultats. Per a DAPA es va afegir la covariable primària d'hospitalització per IC i mort CV quan s'havia conclòs el reclutament; per a CANA es va modificar la variable MACE-3 en el CANVAS-R, que era exploratòria, per combinar les dades de l'estudi CANVAS i de l'estudi CANVAS-R; i per a EMPA es va modificar la mida de la mostra. En resum, considerant la hipòtesi, el disseny, la selecció de la població i els resultats dels estudis, es pot concloure la seguretat CV de DAPA, CANA, EMPA i ERTU, però no així la seva eficàcia per a la prevenció del risc de malaltia aterotrombòtica.³⁷⁻³⁹

La freqüència d'EA greus i de les discontinuacions per EA va ser baixa i similar a PBO. Les principals RA van ser les infeccions micòtiques genitals (vulvovaginitis i balanitis majoritàriament), les ITU i les relacionades amb la diüresi osmòtica i la depleció de volum. Aquestes últimes són més freqüents en ≥ 75 anys, TFGe < 60 mL/min/1,73 m² i ús de diürètics de la nansa.¹⁰⁷⁻¹¹¹

Així mateix, en el perfil de seguretat dels ISGLT2 destaquen alguns riscos rellevants, com la CAD d'aparició atípica (glucèmia < 250 mg/dL), que ha estat objecte d'una nota de seguretat. Es consideren factors de risc per a la CAD la DM1 (indicació únicament autoritzada per a DAPA) i la DM2 associada a determinades situacions relacionades amb reserves insulíniques baixes.^{117,118,120}

Arran de l'estudi CANVAS en què es va observar un augment del risc d'amputacions no traumàtiques de les extremitats inferiors per a CANA, es va emetre una altra nota de seguretat, en la qual s'adverteix que no es pot descartar l'efecte de classe per a la resta dels ISGLT2. Els resultats d'assaigs clínics posteriors també suggereixen un risc d'amputacions, si bé aquest és inferior al descrit anteriorment, especialment quan es fa un seguiment dels pacients. Tot i que es desconeix l'impacte que les modificacions del protocol de l'estudi CREDENCE van poder tenir en els resultats de risc d'amputacions, els resultats suggereixen que les mesures de prevenció adoptades són efectives per minimitzar-ne el risc. En el mateix estudi CANVAS també es va identificar un risc superior de fractures per a CANA en comparació amb PBO que no s'ha observat en la resta d'estudis ni en l'estudi CREDENCE.^{38,41,124} D'altra banda, a diferència dels tractaments amb ISRAA, no s'ha observat un augment del risc d'hiperpotassèmia associat al tractament amb CANA en l'estudi CREDENCE, que va excloure els pacients amb hiperpotassèmia basal. No disposem d'aquesta dada per a l'estudi DAPA-CKD, que no va incloure aquest criteri d'exclusió. Finalment, les agències reguladores han advertit de la possibilitat d'un increment del risc de gangrena de Fournier amb els ISGLT2.^{128,129}

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament i cost incremental

A les taules 25 i 26 es presenten els costos del tractament amb ISGLT2 i les CDF amb MET i el cost incremental amb els fàrmacs utilitzats en el mateix escenari, respectivament.

Taula 25. Cost dels ISGLT2 i de les CDF amb MET

	Dapagliflozina	Dapagliflozina/ metformina	Canagliflozina	Canagliflozina/ metformina	Empagliflozina	Empagliflozina/ metformina	Ertugliflozina	Ertugliflozina/ metformina
Presentació	Edistride®, Forxiga® 10 mg, 28 comprimits recoberts amb pel·lícula	Ebymect®, Xigduo® 5/850 mg ^a i 5/1.000 mg ^b , 56 comprimits recoberts amb pel·lícula	Invokana® 100 mg ^a i 300 mg ^b , 30 comprimits recoberts amb pel·lícula	Vokanamet® 50/850 mg ^a , 50/1.000 mg ^b , 150/850 mg ^c , 150/1.000 mg ^d , 60 comprimits recoberts amb pel·lícula	Jardiance® 10 i 25 mg, 30 comprimits recoberts amb pel·lícula	Synjardy® 5/1.000 mg i 12,5/1.000 mg, 60 comprimits recoberts amb pel·lícula	Steglatro® 5 i 15 mg, 28 comprimits recoberts amb pel·lícula	Segluromet® 2,5/1.000 mg i 7,5/1.000 mg, 56 comprimits recoberts amb pel·lícula
Preu envàs / preu unitari†	47,90 / 1,71	51,75 / 0,92 ^{a, b}	51,12 ^a / 1,70 ^a 77,98 ^b / 2,60 ^b	56,31 / 0,94 ^{a, b} 83,18 / 1,39 ^{c, d}	51,29 / 1,71	55,45 / 0,92	43,90 / 1,57	43,90 / 0,78
Posologia	10 mg/dia	1 comprimit/12 h	100-300 mg/dia	1 comprimit/12 h	10-25 mg/dia	1 comprimit/12 h	5-15 mg/dia	1 comprimit/12 h
Cost dia	1,71 €	1,84 € ^{a, b}	1,70 € ^a 2,60 € ^b	1,88 € ^{a, b} 2,77 € ^{c, d}	1,71 €	1,85 €	1,57 €	1,57 €
Cost tractament anual	624,15 €	671,60 € ^{a, b}	620,50 € 949,00 €	686,20 € ^{a, b} 1.011,25 € ^{c, d}	624,15 €	675,25 €	572,27 €	572,27 €
Cost tractament anual ISGLT2 + MET EFG		653,35,08 € ^a 660,65,08 € ^b		649,70 € ^{a, b} 985,50 € ^{c, d}		660,65 €		608,77 €

† PVP + IVA – RDL 8/2010 en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), març 2021; **EFG**: especialitat farmacèutica genèrica; **h**: hores; **ISGLT2**: inhibidors del cotransportador sodi-glucosa tipus 2; **MET**: metformina.

Taula 26. Cost incremental dels ISGLT2 davant dels seus comparadors

	ISGLT2	SU**	REPAGLINIDA	PIOGLITAZONA	IDPP4***	ARGLP1****
Cost incremental anual (cost referència – cost comparador)‡	REF*	+569,31 € +1.375,48%	+520,18 € +574,66%	+218,75 € +55,81%	-16,71 € -2,66%	-924,30 € -60,21%

† PVP + IVA – RDL 8/2010 en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), març 2021 (cost per DDD); ‡ signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador; signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador; * s'ha considerat una mitjana de cost de 610,70 € anuals (no s'ha inclòs el preu de CANA 300); ** s'ha considerat una mitjana de cost de 41,4 € anuals; *** s'ha considerat el preu de sitagliptina (linagliptina i vildagliptina tenen el mateix cost); **** s'ha considerat una mitjana de cost de 1.535 € anuals; **ARGLP1**: agonistes del receptor del pèptid similar al glucagó-1; **IDPP4**: inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4; **ISGLT2**: inhibidors del cotransportador sodi-glucosa tipus 2; **SU**: sulfonilurees.

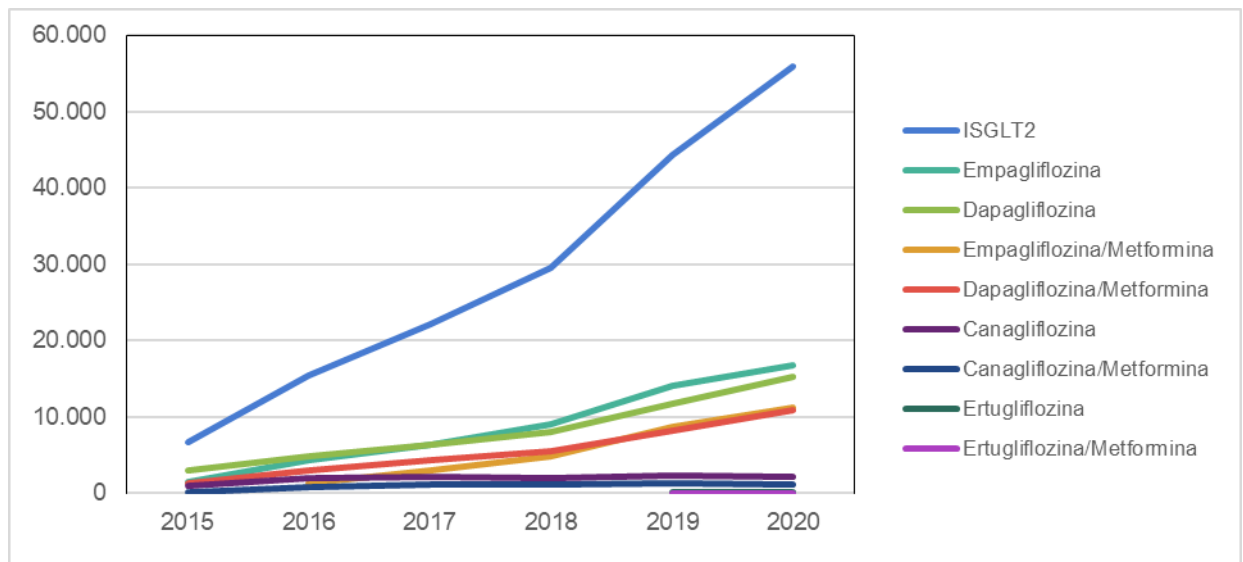
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Dades d'utilització

Segons dades provinents del fitxer de prestació farmacèutica del Servei Català de la Salut (CatSalut), durant el 2020, al 60% dels pacients tractats amb un ISGLT2 se'ls ha prescrit l'ISGLT2 com a monocomponent i al 40% restant en CDF. La distribució segons el principi actiu és semblant entre els monocomponents i les CDF (DAPA: 47%-44%; CANA: 5%-6%; EMPA: 48%-49%, i ERTU: < 1%).

A la figura 1 es mostra la tendència en el nombre de pacients amb almenys una dispensació anual d'un ISGLT2 durant el període 2015-2020.

Figura 1. Pacients amb dispensació d'un ISGLT2. Evolució anual període 2015-2020



La despesa total en ISGLT2 en els últims tres anys de comercialització ha estat d'uns 60,2 M€ (27,2 M€ el 2020), amb un increment de despesa anual al voltant del 40%.

Impacte pressupostari

Els ISGLT2 representaven al voltant del 9,8% de la quota de mercat dels hipoglucemiant no insulínics a Catalunya el 2019, amb una tendència creixent. La població en tractament amb hipoglucemiant no insulínics també augmenta aproximadament un 2% anual, segons les tendències poblacionals dels darrers anys (2017-2020).

S'espera que les noves evidències disponibles sobre aquests fàrmacs augmentin la població candidata per fitxa tècnica i modifiquin el posicionament i el lloc en la terapèutica del grup. Tot això farà que la tendència creixent continuï en els pròxims anys. Segons dades de mercat dels anys anteriors i les previsions que fa un dels laboratoris, s'ha fet una estimació aproximada del nombre

de pacients tractats amb ISGLT2 en els propers anys i la despesa associada a aquest grup, que es mostra a la taula 27.

Taula 27. Estimació del nombre de pacients tractats i la despesa associada en el període 2021-2023

	2021	2022	2023
Nombre de pacients amb ISGLT2	75.000-85.000	90.000-105.000	110.000-130.000
Despesa	36-41 M€	43-50 M€	53-63 M€

L'estimació de l'impacte pressupostari és incerta atès que ve molt condicionada pel desplaçament que es produeixi d'altres grups de fàrmacs. Les SU tenen un cost molt inferior i, per tant, el seu desplaçament incrementa molt la despesa. Els IDPP4 tenen actualment un cost similar als ISGLT2, però és possible que en els propers anys se'n comercialitzin els primers genèrics. Es desconeix si el preu dels ISGLT2 es modificarà amb el finançament de les noves indicacions. A més, les dades disponibles evidencien que els pacients cada vegada són tractats amb més hipoglucemians, per la qual cosa el cost seria incremental.

D'altra banda, també hi ha incertesa pel que fa a la penetració que tindran aquests fàrmacs en les noves poblacions, com la de MRD. Segons dades de SIDIAP, un 30% dels pacients amb DM2 tenen una TFGe 30-59 mL/min/1,73 m² o QAC > 30 mg/g. Segons estimacions presentades pel laboratori, un 14% dels pacients amb DM2 compleix els criteris de fitxa tècnica per poder utilitzar la CANA.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, documents de consens i/o recomanacions

Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis *mellitus* tipus 2. CatSalut. 2017 (actualització: 2019).²¹ (document de consens)

- Considera la MET com el tractament d'elecció en primera línia. En cas d'intolerància o contraindicació, les SU (o repaglinida) serien la primera opció, i posteriorment la pioglitazona (PIO) o els IDPP4.
- Com a segon esglau terapèutic se situaria la combinació MET + SU (o repaglinida), amb la PIO, els IDPP4 i els ISGLT2 com a tractaments alternatius.
- En el tercer esglau es recomana la insulinització. Si no es pot considerar la insulinització, es recomana la teràpia triple amb PIO, IDPP4, ARGLP1 o els ISGLT2.
- També es recomana que, quan s'esculli un ISGLT2 o un ARGLP1 en un pacient amb MCV establerta, s'utilitzin els que hagin demostrat en aquesta població un benefici a nivell CV.

No inclou recomanacions específiques sobre els nous estudis dels ISGLT2 inclosos en la reavaluació perquè l'elaboració de la pauta és anterior a la disponibilitat d'aquesta.

Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: recomendaciones de la RedGDPS. Fundación RedGDPS (Red de grupos de estudio de la diabetes en la atención primaria de la salud).² Algoritmo de tratamiento de la DM2 2020 (<https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2020/>) (document de consens)

- Considera la MET com el tractament farmacològic d'elecció en primera línia en DM2, excepte en pacients amb TFG_e < 30 ml/min.
- L'elecció de l'antidiabètic oral de segona línia de tractament es basa en diferents condicions clíniques.
 - En pacients amb HbA1c > 9%, es recomana afegir INS al tractament amb MET quan es requereixi biteràpia.
 - En el cas de pacients > 75 anys o amb fragilitat, es recomana afegir a la MET un IDPP4.
 - Es recomana un ARGLP1 o un ISGLT2 com a biteràpia en combinació amb MET en pacients amb IMC > 35 kg/m², amb MCV establerta (únicament aquells fàrmacs que hagin demostrat evidència en la reducció d'episodis), i en pacients amb MRC amb TFG_e 30-59 mL/min/1,73 m² o QAC > 30 mg/g.
 - Es recomana un ISGLT2 com a biteràpia en combinació amb MET en pacients amb IC (únicament aquells fàrmacs que hagin demostrat evidència en la reducció d'episodis).
 - En pacients amb MRC i un TFG_e < 30 mL/min/1,73 m², es recomana el tractament amb IDPP4 o ARGLP1 i afegir repaglinida o PIO si es requereix biteràpia.
- En tercera línia de tractament es recomana afegir un tercer antidiabètic oral o INS basal si no s'obté el control adequat amb 3 o 4 fàrmacs.

NICE Guideline NG28: Type 2 diabetes in adults: management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2015.⁶

- L'elecció del tractament s'ha de basar en l'efectivitat, la seguretat i la tolerabilitat del tractament, les comorbiditats, la polifarmàcia i les preferències del pacient, així com les indicacions aprovades i el cost.
- El tractament d'elecció en primera línia és la MET d'alliberació immediata. En cas de contraindicació s'ha de considerar SU, PIO o IDPP4. També els ISGLT2 en lloc d'IDPP4 si SU i PIO no són apropiades.
- Com a teràpia doble es recomana la combinació de MET amb SU, IDPP4 o PIO. Els ISGLT2 són una opció de tractament només si les SU estan contraindicades o no tolerades o si hi ha risc important d'hipoglucèmies.
- Com a teràpia triple es recomana la insulinització o triple tractament oral amb aquestes combinacions: MET + SU + IDPP4 o PIO; MET + SU o PIO + CANA o EMPA; MET + SU + DAPA.
- Si la teràpia triple amb antidiabètics orals no és efectiva o està contraindicada, cal considerar MET + SU + ARGLP1 si IMC ≥ 35 kg/m² i altres problemes mèdics o psicològics associats a l'obesitat. Si IMC < 35 kg/m², cal considerar si el tractament amb INS té implicacions laborals o si la pèrdua de pes podria ser beneficiosa per a altres comorbiditats relacionades amb l'obesitat.

No inclou recomanacions específiques sobre la nova evidència publicada dels ISGLT2 perquè l'elaboració de la guia és anterior a la disponibilitat d'aquesta. L'actualització de l'any 2020 únicament va modificar les recomanacions en la retinopatia diabètica.

Standards of Medical Care in Diabetes. American Diabetes Association (ADA). 2021. (document de consens).¹³⁸ (document de consens)

- Considera la MET com el tractament d'elecció en primera línia en DM2. La segona línia de tractament es basa en diferents condicions clíniques i els costos.
- En pacients amb MCV establerta o indicadors d'alt risc CV, IC o MRC, independentment dels valors d'HbA1c, l'objectiu glucèmic individual o l'ús de MET, es recomana considerar:
 - Si predomina la MCV establerta o indicadors d'alt risc CV (edat ≥ 55 anys amb hipertròfia del ventricle esquerre, o estenosi coronària, carotídia o d'artèries d'extremitats inferiors major del 50%): recomana preferentment ARGLP1 que hagin demostrat un benefici CV i/o ISGLT2 que hagin demostrat un benefici CV (si ho permet la TFGe).
 - Si predomina la IC, particularment amb FEVE reduïda: es recomana preferentment un ISGLT2 que hagi demostrat una reducció de la IC i de la progressió de la MRC (si ho permet la TFGe).
 - Si predomina la MRC:
 - a) Pacients amb DM2 i MRC amb albuminúria: d'inici suggereixen els ISGLT2 que hagin demostrat reduir la progressió del deteriorament renal. Si els ISGLT2 no són tolerats, es recomana administrar un ARGLP1.

- b) Pacients amb DM2 i MRC però sense albuminúria i alt risc CV: es recomana un ISGLT2 o ARGLP1 amb protecció CV demostrada.
- En tractament de segona línia, si no existeixen les condicions clíniques mencionades anteriorment, l'elecció terapèutica es farà en funció dels efectes secundaris, com ara la hipoglucèmia, els efectes en el pes corporal, el cost econòmic i les preferències del pacient.
 - El tractament combinat triple considera afegir algun dels tractaments alternatius de la segona línia i la INS basal com una opció en línies successives.

Guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus. World Health Organization (WHO). 2018.¹³⁹

- Es recomanen les SU en segona línia de tractament si hi ha un control inadequat amb MET, o en monoteràpia si la MET està contraindicada (recomanació forta, qualitat de l'evidència moderada).
- Es recomana com a tercera línia de tractament la INS en pacients no controlats adequadament amb MET i/o SU (recomanació forta, qualitat de l'evidència molt baixa).
- Si la INS no és apropiada, es pot afegir un IDPP4, un ISGLT2 o PIO (recomanació feble, qualitat de l'evidència molt baixa).

No inclou recomanacions específiques sobre els nous estudis dels ISGLT2 inclosos en la reavaluació perquè l'elaboració de la pauta és anterior a la disponibilitat d'aquesta.

Informes de posicionament terapèutic. 2017 i 2019

Es disposa d'informe de posicionament terapèutic (IPT) per a [CANA](#)¹⁴⁰, [EMPA](#)¹⁴¹ i [ERTU](#)¹⁴² i per a les CDF [DAPA/MET](#)¹⁴³, [CANA/MET](#)¹⁴⁴, [EMPA/MET](#)¹⁴⁵ i [ERTU/MET](#)¹⁴⁶.

No inclouen recomanacions específiques sobre la nova evidència publicada dels ISGLT2 perquè l'elaboració d'aquests informes és anterior a la disponibilitat d'aquesta.

Avaluacions d'altres organismes

Taula 28. Recomanacions d'altres organismes sobre els ISGLT2 i les CDF amb MET

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	<p>09.05.2014, 06.06.2014 i 05.09.2014: s'accepta l'ús restringit de DAPA, CANA i EMPA dins de l'NHS escocès, en combinació amb MET en teràpia doble (DAPA i EMPA quan una SU és inapropiada), teràpia triple amb altres antidiabètics (DAPA només amb MET + SU) o INS quan el control glucèmic amb aquests medicaments i dieta i exercici és inadequat.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹</p> <p>04.07.2014, 05.12.2014 i 05.09.2015: s'accepta l'ús restringit de DAPA/MET CANA/MET i EMPA/MET dins de l'NHS escocès quan DAPA + MET, CANA + MET o EMPA + MET es consideren combinacions adequades.¹⁵⁰⁻¹⁵²</p> <p>25.05.2016 i 14.01.2019: s'afegeix que es recomana CANA, DAPA, EMPA i ERTU en monoteràpia com a opcions per tractar la DM2 en adults per als quals la MET està contraindicada o no es tolera i quan la dieta i l'exercici físic no proporcionen un control glucèmic adequat, només si:</p> <ul style="list-style-type: none"> - en cas contrari es prescriuria un IDPP4; - SU o PIO no són adequades.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	<p>27.04.2016, 15.01.2015, 15.10.2015 i 20.11.2015: el Canadian Drug Expert Committee (CDEC), segons l'informe del CADTH, recomana el reemborsament si es compleix:</p> <ul style="list-style-type: none"> - DAPA: amb MET (contraindicació o intolerància a SU i la INS no és una opció) o amb INS ± MET en pacients amb control glucèmic inadequat. - CANA i EMPA: en combinació amb MET + SU en pacients amb control glucèmic inadequat amb els medicaments anteriors i la INS no és una opció. - El cost no excedeix el cost de l'IDPP4 de menor cost.¹⁵³⁻¹⁵⁶ <p>26.10.2016: s'amplia el reemborsament d'EMPA per reduir la incidència de mort CV en pacients amb control glucèmic inadequat amb dieta i exercici, MET i MCV establerta definida com l'ACA EMPA-REG OUTCOME.¹⁵⁷</p> <p>20.07.2016, 25.08.2016 i 25.10.2016: el CDEC, segons l'informe del CADTH, recomana el reemborsament de DAPA/MET, CANA/MET i EMPA/MET en pacients amb ISLGT2 + MET per reemplaçar els components per separat si es consideren una combinació adequada i no excedeixen el cost individual.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰</p> <p>25.01.2019: el CDEC no recomana el reemborsament d'ERTU i ERTU/MET, atesa la manca de resultats en estudis de seguretat CV i estudis comparatius amb les alternatives terapèutiques.</p>
Haute Autorité de Santé (HAS)	França	<p>22.10.2014, 07.10.2015 i 19.10.2016: es considera un benefici moderat per a DAPA amb MET ± SU i CANA amb MET + INS, i un benefici substancial per a CANA i EMPA amb MET ± SU i EMPA amb MET + INS. S'accepta el reemborsament, tot i que no es considera que aportí cap valor afegit.¹⁶¹⁻¹⁶³</p> <p>22.10.2014 i 07.10.2015: es considera un benefici moderat per a DAPA/MET i substancial per a CANA/MET quan MET, MET + SU o MET + INS (moderat per a CANA) no proporcionen un control glucèmic adequat i en pacients amb tractament amb DAPA + MET o CANA + MET per separat. S'accepta el reemborsament, tot i que no es considera que aportí cap valor afegit.^{162,164}</p> <p>22.03.2019: es considera que el benefici real d'ERTU és insuficient per justificar el reemborsament en el tractament de la DM2 segons la indicació aprovada.</p> <p>16.12.2020 (reavaluació):</p>

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
		<p>- DAPA, CANA i EMPA: es considera un benefici substancial i es recomana el reemborsament en monoteràpia quan MET o SU no proporcionen un control glucèmic adequat i en combinació únicament en teràpia doble amb MET o SU i en teràpia triple amb MET + SU o MET + INS.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷</p> <p>- CANA: es considera un benefici substancial i es recomana el reemborsament en pacients amb DM2 i malaltia renal crònica en estadi 2 i 3 i albuminúria, en combinació amb el tractament estàndard que inclou un ISRAA.¹⁶⁵</p>
<p>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*</p>	<p>Alemanya</p>	<p>04.03.2018 (A17-65 i A17-66): es va reavaluar DAPA i DAPA/MET arran d'un estudi de DAPA + MET ± saxagliptina vs. glimepirida + MET. No es va considerar provat un benefici addicional.^{168,169}</p> <p>01.06.2016 (A16-12 i A16-13): es va reavaluar EMPA i EMPA/MET arran de l'estudi EMPA-REG-OUTCOME. L'IQWiG no hi va trobar un benefici addicional. No obstant això, el G-BA va considerar que hi havia indicis d'un benefici addicional considerable només per a EMPA en pacients amb MCV en teràpia doble o triple hipoglucemiant i altres tractaments dels factors de risc CV.^{168,170-172}</p>

* S'ha considerat només reavaluacions. **ACA:** assaig clínic aleatoritzat; **CANA:** canagliflozina; **CV:** cardiovascular; **DAPA:** dapagliflozina; **EMPA:** empagliflozina; **G-BA:** Gemeinsame Bundesausschuss; **INS:** insulina; **IDPP4:** inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4; **ISGLT2:** inhibidors del cotransportador sodi-glucosa tipus 2; **MCV:** malaltia cardiovascular; **MET:** metformina; **PIO:** pioglitazona; **SU:** sulfonilurea.

Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula 29. Característiques comparades amb altres fàrmacs utilitzats en el mateix escenari

	SU	REPAGLINIDA	PIOGLITAZONA	IDPP4	ISGLT2	ARGLP1	INSULINA
Reducció d'HbA1c	Alta	Alta	Alta	Mitjana	Mitjana	Alta	Molt alta
Efectes renals	Neutre	Neutre	Neutre	Neutre	Potencial efecte positiu* CANA i DAPA: ↓ progressió de la malaltia renal diabètica en estudis en pacients amb malaltia renal	Potencial efecte positiu* No estudis específics	Neutre
Efectes en la IC	Neutre	Neutre	↑ risc d'IC i d'exacerbacions	Saxagliptina: ↑ hospitalitzacions per IC en estudis de seguretat CV (alogliptina?)	Potencial efecte positiu* EMPA i DAPA: ↓ hospitalitzacions i mort CV en pacients amb IC	Neutre	Neutre
Efectes oftàlmics	↓ Comp. oftàlmiques	Neutre	Neutre	Neutre	Neutre	SEMA: ↑ Comp. oftàlmiques en estudis de seguretat CV	↓ Comp. oftàlmiques
Efectes en els esdeveniments CV majors (MACE-3)	Neutre	Neutre	Potencial efecte positiu observat en variables secundàries	Neutre	EMPA, CANA: ↓ MACE-3 en els estudis de seguretat CV* Resta: neutre	LIRA, DULA: ↓ MACE-3 en els estudis de seguretat CV* Resta: neutre	Neutre
Risc d'hipoglucèmia	Moderat/alt	Moderat/baix	Molt baix	Baix	Molt baix	Baix	Alt
Efecte sobre el pes	Lleuger augment	Lleuger augment	Lleuger augment	Neutre	Lleuger descens	Descens	Augment
Reaccions adverses	Hipoglucèmia	Hipoglucèmia	Retenció de líquids (edema, anèmia, IC), risc de fractura òssia, càncer de bufeta	Pancreatitis aguda, infeccions, dolor articular	Depleció de volum, hipotensió, infecció genitourinària, cetoacidosi, possible augment d'amputacions no traumàtiques de membres inferiors	GI (náusees, vòmits), pancreatitis, betzoar	Hipoglucèmia, reaccions locals i lipodistrofia al lloc d'injecció
Contraindicacions	IR greu (TFGe < 30 mL/min/1,73 m ²). IH greu	IH greu	Hepatopatia, IC, càncer de bufeta	IH (segons fàrmac individual)	TFGe < 45mL/min (excepte CANA < 30 mL/min) Tots: IH greu, hipovolèmia	-	Hipoglucèmia

	SU	REPAGLINIDA	PIOGLITAZONA	IDPP4	ISGLT2	ARGLP1	INSULINA
Interaccions de rellevància clínica	Azoles	Gemfibrozil Ciclosporina	Gemfibrozil	Saxagliptina amb inhibidors potents del CYP3A4 (azoles, IP, diltiazem, macròlids, etc.)	Diürètics	-	Pioglitazona (retenció hídrica)

ARGLP1: agonistes del receptor del pèptid similar al glucagó-1; **CANA:** canagliflozina; **comp.:** complicacions; **CV:** cardiovascular; **DAPA:** dapagliflozina; **EMPA:** empagliflozina; **GI:** gastrointestinal; **IC:** insuficiència cardíaca; **IH:** insuficiència hepàtica; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **IDDP4:** inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4; **IP:** inhibidors de la proteasa; **IR:** insuficiència renal; **ISGLT2:** inhibidors del cotransportador de sodi-glucosa tipus 2; **MACE-3:** esdeveniments CV majors (inclou mort CV, infart de miocardi no mortal i ictus no mortal); **MET:** metformina; **ND:** no disponible; **SU:** sulfonilurees; **TFGe:** taxa de filtrat glomerular estimat.

* Dades provinents d'estudis de seguretat CV amb disseny principal de no inferioritat respecte a placebo. Els resultats de superioritat s'han d'interpretar amb precaució i calen estudis confirmatoris, ateses les limitacions metodològiques dels estudis i el caràcter exploratori d'algunes variables.

Bibliografia

1. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44:S15-33.
2. Fundación RedGDPS (Red de grupos de estudio de la diabetes en la atención primaria de la salud). Algoritmo de tratamiento de la DM2 de la redGDPS; 2020 [Internet]. 2020. Disponible a: <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2020/>
3. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
4. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep*. 2020;10:2765.
5. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Enquesta de Salut de Catalunya 2019: Resultats principals de l'ESCA 2019. Resum executiu. [Internet]. 2019. Disponible a: https://salutweb.gencat.cat/web/.content/_departament/estadistiques-sanitaries/enquestes/Enquesta-de-salut-de-Catalunya/Resultats-de-lenquesta-de-salut-de-Catalunya/documents/2019/resum-executiu_ESCA-2019.pdf
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management (NG28) (2020 update) [Internet]. 2020. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
7. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2012 [citad 31 agost 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf
8. Yu OHY, Suissa S. Identifying Causes for Excess Mortality in Patients With Diabetes: Closer but Not There Yet. *Diabetes Care*. 2016;39:1851-3.
9. Baena-Díez JM, Peñafiel J, Subirana I, Ramos R, Elosua R, Marín-Ibañez A, et al. Risk of Cause-Specific Death in Individuals With Diabetes: A Competing Risks Analysis. *Diabetes Care*. 2016;39:1987-95.
10. Marcuello C, Calle-Pascual AL, Fuentes M, Runkle I, Soriguer F, Goday A, et al. Evaluation of health-related quality of life according to carbohydrate metabolism status: A Spanish population-based study (Di@bet.es Study). *Int J Endocrinol*. 2012;2012.
11. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62:3-16.
12. Rodríguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, Díez-Espino J, Mundet-Tuduri X, Barrot-De la Puente J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol*. 2013;14:46.
13. Kidney Disease Improving Global Outcomes: KDIGO 2020 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR DIABETES MANAGEMENT IN CHRONIC KIDNEY DISEASE; 2020.
14. Arana AV, Castelao AM, Luis J, Teruel G, De F, Moreno Á, et al. Enfermedad Diabética Renal : Albuminuria y Progresión. *Nefrol al día*. 2020;
15. Canivell S, Mata-Cases M, Vlachos B, Gratacòs M, Real J, Mauricio D, et al. How Many Patients with Type 2 Diabetes Meet the Inclusion Criteria of the Cardiovascular Outcome Trials with SGLT2 Inhibitors? Estimations from a Population Database in a Mediterranean Area. *J Diabetes Res*. 2019;2019:2018374.
16. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2011;29:1802-9.
17. RedGDPS. Diabetes práctica: Enfermedad Renal Diabética [Internet]. 2020. Disponible a: http://www.diabetespractica.com/files/1605617706.sp_11-3.pdf
18. Lopez-Bastida J, Boronat M, Moreno J, Schurer W. Costs, outcomes and challenges for diabetes care in Spain. *Global Health*. 2013;9:17.
19. Crespo C, Brosa M, Soria-Juan A, Lopez-Alba A, López-Martínez N, Soria B. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (Estudio SECCAID: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes). *Av en Diabetol*. 2013;29:182-9.
20. Mata-Cases M, Casajuana M, Franch-Nadal J, Casellas A, Castell C, Vinagre I, et al. Direct medical costs attributable to type 2 diabetes mellitus: a population-based study in Catalonia, Spain. *Eur J Heal Econ*. 2016;17:1001-10.

21. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017 (actualitzat 2019) . [Internet]. Disponible a:
https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmaciah/ armonitzacio/informes/semaglutida-DM2/pauta-harmonitzacio-diabetis-mellitus2-v2.pdf
22. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;41:S98-110.
23. Fitxa tècnica de Forxiga® (dapagliflozina). AstraZeneca AB. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citat 3 setembre 2018]. Disponible a:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112795007/FT_112795007.html
24. Fitxa tècnica de Edistride® (dapagliflozina). AstraZeneca AB. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citat 3 setembre 2017]. Disponible a:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151052007/FT_1151052007.html
25. Fitxa tècnica de Invokana® (canagliflozina). Janssen Cilag International N.V. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citat 3 setembre 2018]. Disponible a:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113884002/FT_113884002.pdf
26. Fitxa tècnica de Jardiance® (empagliflozina). Boehringer Ingelheim International GMBH. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citat 3 setembre 2018]. Disponible a:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/FT_114930014.html
27. Fitxa tècnica de Steglatro® (ertugliflozina). Merck Sharp and Dohme LTD. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citat 3 setembre 2018]. Disponible a:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181267008/FT_1181267008.pdf
28. Fitxa tècnica de Ebymect® (dapagliflozina i metformina). AstraZeneca AB. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citat 20 setembre 2018]. Disponible a:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004162/WC500196808.pdf
29. Fitxa tècnica de Xigduo® (dapagliflozina i metformina). AstraZeneca AB. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citat 20 setembre 2018]. Disponible a:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002672/WC500161033.pdf
30. Fitxa tècnica de Vokanamet® (canagliflozina i metformina). Janssen Cilag International N.V. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citat 20 setembre 2018]. Disponible a:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002656/WC500166670.pdf
31. Fitxa tècnica de Synjardy® (empagliflozina i metformina). Boehringer Ingelheim International GMBH. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citat 20 setembre 2018]. Disponible a:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003770/WC500187999.pdf
32. Fitxa tècnica de Segluromet® (ertugliflozina i metformina). Merck Sharp and Dohme LTD. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citat 20 setembre 2018]. Disponible a:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004314/WC500246770.pdf
33. Weir MR. Renal effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Postgrad Med*. 2019;131:367-75.
34. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR - Assessment report - Variation. Invokana® (canagliflozina). EMEA/H/C/002649/II/0046. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA). 2020.
35. Schumm-Draeger P-M, Burgess L, Korányi L, Hruba V, Hamer-Maansson JE, de Bruin TWA. Twice-daily dapagliflozin co-administered with metformin in type 2 diabetes: a 16-week randomized, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2015;17:42-51.
36. Ross S, Thamer C, Cescutti J, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. Efficacy and safety of empagliflozin twice daily versus once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 16-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2015;17:699-702.
37. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018;NEJMoa1812389.
38. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-57.

39. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28.
40. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;1425-35.
41. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295-306.
42. Pollock C, Stefánsson B, Reyner D, Rossing P, Sjöström CD, Wheeler DC, et al. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, plac. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:429-41.
43. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436-46.
44. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
45. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-24.
46. Henry RR, Murray A V, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2012;66:446-56.
47. Rosenstock J, Chuck L, González-Ortiz M, Merton K, Craig J, Capuano G, et al. Initial Combination Therapy With Canagliflozin Plus Metformin Versus Each Component as Monotherapy for Drug-Naïve Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39:353-62.
48. Hadjadj S, Rosenstock J, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. Initial Combination of Empagliflozin and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39:1718-28.
49. Miller S, Krumins T, Zhou H, Huyck S, Johnson J, Golm G, et al. Ertugliflozin and Sitagliptin Co-initiation in Patients with Type 2 Diabetes: The VERTIS SITA Randomized Study. *Diabetes Ther*. 2018;9:253-68.
50. Ji L, Liu Y, Miao H, Xie Y, Yang M, Wang W, et al. Safety and efficacy of ertugliflozin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin monotherapy: VERTIS Asia. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:1474-82.
51. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin Monotherapy in Type 2 Diabetic Patients With Inadequate Glycemic Control by Diet and Exercise: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2010;33:2217-24.
52. Bailey CJ, Morales Villegas EC, Woo V, Tang W, Ptaszynska A, List JF. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in people with Type 2 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled 102-week trial. *Diabet Med*. 2015;32:531-41.
53. Bailey CJ, Iqbal N, T'joen C, List JF. Dapagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range. *Diabetes, Obes Metab*. 2012;14:951-9.
54. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim K-A, Alba M, Usiskin K, Tong C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes, Obes Metab*. 2013;15:372-82.
55. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim K-A, Jodar E, Alba M, Edwards R, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:163-75.
56. Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle HJ, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1:208-19.
57. Roden M, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, et al. Safety, tolerability and effects on cardiometabolic risk factors of empagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a double-blind extension of a Phase III randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:154.
58. Terra SG, Focht K, Davies M, Frias J, Derosa G, Darekar A, et al. Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone. *Diabetes, Obes Metab*. 2017;19:721-8.
59. Aronson R, Frias J, Goldman A, Darekar A, Lauring B, Terra SG. Long-term efficacy and safety of ertugliflozin monotherapy in patients with inadequately controlled T2DM despite diet and exercise: VERTIS MONO extension study. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20:1453-60.
60. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;375:2223-33.

61. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, 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.
62. Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obes Metab.* 2011;13:928-38.
63. Strojek K, Yoon K-H, Hrubá V, Sugg J, Langkilde AM, Parikh S. Dapagliflozin Added to Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Sustains Glycemic Control and Weight Loss Over 48 Weeks: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Ther.* 2014;5:267-83.
64. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of Dapagliflozin, an SGLT2 Inhibitor, on HbA1c, Body Weight, and Hypoglycemia Risk in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Pioglitazone Monotherapy. *Diabetes Care.* 2012;35:1473-8.
65. Lavallo-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia.* 2013;56:2582-92.
66. Häring H-U, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, et al. Empagliflozin as Add-On to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2014;37:1650-9.
67. Merker L, Häring H-U, Christiansen A V., Roux F, Salsali A, Kim G, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2015;32:1555-67.
68. Rosenstock J, Frias J, Páll D, Charbonnel B, Pascu R, Saur D, et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes, Obes Metab.* 2018;20:520-9.
69. Matthaai 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;38:365-72.
70. Matthaai S, Bowering K, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S, Johnsson E, et al. Durability and tolerability of dapagliflozin over 52 weeks as add-on to metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* 2015;17:1075-84.
71. Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, Parikh S, Study 10 Group. Dapagliflozin Is Effective as Add-on Therapy to Sitagliptin With or Without Metformin: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Diabetes Care.* 2014;37:740-50.
72. Wilding JPH, Charpentier G, Hollander P, González-Gálvez G, Mathieu C, Vercruysse F, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int J Clin Pract.* 2013;67:1267-82.
73. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, Yee J, Vijapurkar U, Meininger G, et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:467-77.
74. Häring H-U, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, et al. 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;36:3396-404.
75. Häring H-U, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;110:82-90.
76. Søfteland E, Meier JJ, Vangen B, Toorawa R, Maldonado-Lutomirsky M, Broedl UC. Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Linagliptin and Metformin: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial. *Diabetes Care.* 2017;40:201-9.
77. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. 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;16:147-58.
78. Kovacs CS, Seshiah V, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, et al. Empagliflozin as Add-on Therapy to Pioglitazone With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther.* 2015;37:1773-1788.e1.
79. Dagogo-Jack S, Liu J, Eldor R, Amorin G, Johnson J, Hille D, et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diabetes, Obes Metab.* 2018;20:530-40.

80. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin Versus Glipizide as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Metformin: A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*. 2011;34:2015-22.
81. Del Prato S, Nauck M, Durán-Garcia S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes, Obes Metab*. 2015;17:581-90.
82. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon K-H, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;382:941-50.
83. Leiter LA, Yoon K-H, Arias P, Langslet G, Xie J, Balis DA, et al. Canagliflozin Provides Durable Glycemic Improvements and Body Weight Reduction Over 104 Weeks Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study. *Diabetes Care*. 2015;38:355-64.
84. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care*. 2013;36:2508-15.
85. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC, et al. 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;2:691-700.
86. Ridderstråle M, Rosenstock J, Andersen KR, Woerle HJ, Salsali A, EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Empagliflozin compared with glimepiride in metformin-treated patients with type 2 diabetes: 208-week data from a masked randomized controlled trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;
87. Hollander P, Liu J, Hill J, Johnson J, Jiang ZW, Golm G, et al. Ertugliflozin Compared with Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: The VERTIS SU Randomized Study. *Diabetes Ther*. 2018;9:193-207.
88. Pratley RE, Eldor R, Raji A, Golm G, Huyck SB, Qiu Y, et al. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20:1111-20.
89. Wilding JPH, Woo V, Soler NG, Pahor AP, 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;156:405-15.
90. Wilding JPH, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S, Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes, Obes Metab*. 2014;16:124-36.
91. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Ways K, et al. Efficacy and Safety of Canagliflozin, an Inhibitor of Sodium–Glucose Cotransporter 2, When Used in Conjunction With Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:403-11.
92. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ, et al. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2015;17:936-48.
93. 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;37:1815-23.
94. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int*. 2014;85:962-71.
95. Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, Goldenberg R, Giorgino F, Reyner D, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;
96. Yale J-F, Bakris G, Cariou B, Yue D, David-Neto E, Xi L, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:463-73.
97. Yale J-F, Bakris G, Cariou B, Nieto J, David-Neto E, Yue D, et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes, Obes Metab*. 2014;16:1016-27.
98. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. 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;2:369-84.

99. Grunberger G, Camp S, Johnson J, Huyck S, Terra SG, Mancuso JP, et al. Ertugliflozin in Patients with Stage 3 Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: The VERTIS RENAL Randomized Study. *Diabetes Ther.* 2018;9:49-66.
100. Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TWA, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin's Effects on Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in High-Risk Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With a 28-Week Extension. *Diabetes Care.* 2015;38:1218-27.
101. Leiter LA, Cefalu WT, de Bruin TWA, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin Added to Usual Care in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus with Preexisting Cardiovascular Disease: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with a 28-Week Extension. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:1252-62.
102. Bode B, Stenlöf K, Sullivan D, Fung A, Usiskin K. Efficacy and Safety of Canagliflozin Treatment in Older Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Hosp Pract.* 2013;41:72-84.
103. Bode B, Stenlöf K, Harris S, Sullivan D, Fung A, Usiskin K, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* 2015;17:294-303.
104. 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;97:1020-31.
105. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes, Obes Metab.* 2014;16:159-69.
106. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes, Obes Metab.* 2012;14:990-9.
107. Committee for Medicinal Products For Human Use (CHMP). EPAR. Forxiga® (dapagliflozina). EMEA/H/C/002322. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2012 [citad 20 setembre 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf
108. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Edistride® (dapagliflozina). EMEA/H/C/004161. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2015 [citad 20 setembre 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004161/WC500198488.pdf
109. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Invokana® (canagliflozina). EMEA/H/C/002649. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2013 [citad 20 setembre 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002649/WC500156457.pdf
110. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Jardiance® (empagliflozina). EMEA/H/C/002677. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2014 [citad 20 setembre 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002677/WC500168594.pdf
111. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Steglatro® (ertugliflozina). EMEA/H/C/004315. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citad 10 setembre 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004315/WC500246920.pdf
112. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Xigduo® (dapagliflozina i metformina). EMEA/H/C/002672. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2014 [citad 21 setembre 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002672/WC500161035.pdf
113. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Ebymect® (dapagliflozina i metformina). EMEA/H/C/004162. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2015 [citad 21 setembre 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004162/WC500196810.pdf
114. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Vokanamet® (canagliflozina i metformina). EMEA/H/C/002656. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2014 [citad 21 setembre 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002656/WC500166672.pdf

115. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Synjardy® (empaglifozina i metformina). EMEA/H/C/003770. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2015 [citat 21 setembre 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003770/WC500188001.pdf
116. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Segluromet® (ertuglifozina i metformina). EMEA/H/C/004314. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citat 21 setembre 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004314/WC500246772.pdf
117. Nota informativa. Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canaglifozina, dapaglifozina y empaglifozina. MUH (FV) 2/2016 Madrid (Espanya): Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS). [Internet]. 2015 [citat 10 setembre 2018]. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_07-cetoacidosis-diabetica.pdf
118. Nota informativa. Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canaglifozina, dapaglifozina y empaglifozina. MUH (FV) 7/2015 Madrid (Espanya): Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS). [Internet]. 2016 [citat 10 setembre 2018]. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_02-glifozinas.pdf
119. FDA Drug safety communication. FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. U.S. Food and Drug Administration (FDA) [Internet]. 2015 [citat 8 octubre 2018]. Disponible a: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM446954.pdf>
120. Consoli A, Formoso G, Baldassarre MPA, Febo F. A comparative safety review between GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for diabetes treatment. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17:293-302.
121. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:845-54.
122. Kohler S, Zeller C, Iliev H, Kaspers S. Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of Phase I-III Clinical Trials. *Adv Ther.* 2017/06/19. 2017;34:1707-26.
123. Center for Drug Evaluation and Research. Steglatro®, Steglujan® and Segluromet® (ertuglifozina, ertuglifozina/sitagliptina i ertuglifozina/metformina). 209803, 209805 i 209806. U.S. Food and Drug Administration (FDA) [Internet]. 2017 [citat 21 desembre 2018]. Disponible a: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209803,209805,209806Orig1s000SumR.pdf
124. Nota informativa. Canaglifozina y riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. MUH (FV) 1/2017 Madrid (Espanya): Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS). [Internet]. 2017 [citat 10 setembre 2018]. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_01-canaglifozina.pdf
125. FDA Drug safety communication. Interim clinical trial results find increased risk of leg and foot amputations, mostly affecting the toes, with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet); FDA to investigate. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. 2016 [citat 8 octubre 2018]. Disponible a: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM501749.pdf>
126. Puckrin R, Saltiel M-P, Reynier P, Azoulay L, Yu OHY, Filion KB. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol.* 2018;55:503-14.
127. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR - Assesment report - Variation. Forxiga® (dapaglifozina). EMEA/H/C/002322/WS1737/0053. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA). 2020.
128. FDA Drug safety communication. FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. 2018 [citat 8 octubre 2018]. Disponible a: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM618466.pdf>
129. Cartas de seguridad a los profesionales sanitarios. Inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 - iSGLT2- (canaglifozina, dapaglifozina, empaglifozina, ertuglifozina): riesgo de gangrena de Fournier (fascitis necrotizante perineal). Madrid (E) [Internet]. 2019 [citat 25 gener 2019]. Disponible a: <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2019/2019-1-21-iSGLT2.pdf>
130. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D, et al. Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:44-51.

131. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323-34.
132. Birkeland KI, Bodegard J, Norhammar A, Kuiper JG, Georgiada E, Beekman-Hendriks WL, et al. How Representative are the Patients Included in the CV outcome Trials with SGLT2 Inhibitors of a General Type 2 Diabetes Population? A Large European Observational study. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;dom.13612.
133. Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, Matthews DR, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes With Canagliflozin According to Baseline Kidney Function. *Circulation*. 2018;138:1537-50.
134. Mosenson O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:606-17.
135. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR - Assessment report - Variation. Edistride® (dapagliflozina). EMEA/H/C/002322/WS1737/0034. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA). 2020.
136. Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA). 2016.
137. Bassler D, Briel M, Montori VM, Lane M, Glasziou P, Zhou Q, et al. Stopping Randomized Trials Early for Benefit and Estimation of Treatment Effects: Systematic Review and Meta-regression Analysis. *JAMA*. 2010;303:1180-7.
138. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43:487-93.
139. Guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2018. [Internet]. [citad 14 novembre 2018]. Disponible a: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272433/9789241550284-eng.pdf?ua=1>
140. Informe de Posicionamiento Terapéutico de canagliflozina (Invokana®) en diabetes mellitus tipo 2. IPT, 23/2017. V3. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. 2017 [citad 17 setembre 2018]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-canagliflozina-invokana.pdf>
141. Informe de Posicionamiento Terapéutico de empagliflozina (Jardiance®) en diabetes mellitus tipo 2. IPT, 16/2017. V3. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. 2017 [citad 17 setembre 2018]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-empagliflozina-jardiance.pdf>
142. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ertugliflozina (Steglatro®) en diabetes mellitus tipo 2. IPT, 39/2018. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. 2019 [citad 14 octubre 2019]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ertugliflozina-Steglatro.pdf?x11571>
143. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dapagliflozina y metformina (Xigduo®) en diabetes mellitus tipo 2. IPT, 21/2017. V3. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. 2017 [citad 25 setembre 2018]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dapagliflozina-metformina-xigduo.pdf>
144. Informe de Posicionamiento Terapéutico de canagliflozina y metformina (Vokanamet®) en diabetes mellitus tipo 2. IPT, 22/2017. V3. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. 2017 [citad 25 setembre 2018]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-canagliflozina-metformina-Vokanamet.pdf>
145. Informe de Posicionamiento Terapéutico de empagliflozina y metformina (Synjardy®) en diabetes mellitus tipo 2. IPT, 17/2017. V3. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. 2017 [citad 25 setembre 2018]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-synjardy-empagliflozina-metformina.pdf>

146. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ertuglifozina y metformina (Segluromet®) en diabetes mellitus tipo 2. IPT, 38/2018. V1. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. 2019 [citad 14 octubre 2019]. Disponible a:
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ertuglifozina-metformina-Segluromet.pdf?x11571>
147. dapagliflozin 5mg and 10mg film-coated tablet (Forxiga®). (No 799/12). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC) [Internet]. 2014 [citad 20 octubre 2018]. Disponible a:
https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1514/dapagliflozin_forxiga_2nd_resub_final_june_2014_for_website.pdf
148. Canagliflozin, 100mg and 300mg film-coated tablets (Invokana®). (No 963/14). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC) [Internet]. 2014 [citad 2 octubre 2018]. Disponible a:
https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1410/canagliflozin__invokana__final_may_2014_for_website.pdf
149. Empagliflozin 10mg and 25mg tablet (Jardiance®). (No 993/11). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC) [Internet]. 2014 [citad 2 octubre 2018]. Disponible a:
https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1614/empagliflozin__jardiance__final_sept_2014_amended_091014_for_website.pdf
150. dapagliflozin plus metformin 5mg/850mg and 5mg/1000mg film-coated tablets (Xigduo®). (No 983/14). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC) [Internet]. 2014 [citad 2 octubre 2014]. Disponible a:
https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1515/dapagliflozin_plus_metformin__xigduo__abbreviated_final_july_2014_for_website.pdf
151. Canagliflozin plus metformin 50mg/850mg and 50mg/1000mg immediate release tablets (Vokanamet®). (No1019/14). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC) [Internet]. 2014 [citad 2 octubre 2018]. Disponible a:
https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1411/canagliflozin_plus_metformin_vokanamet_abbreviated_final_dec_2014_for_website.pdf
152. empagliflozin plus metformin 5mg/85mg, 5mg/1000mg, 12.5mg/850mg, 12.5mg/1000mg film-coated tablets (Synjardy®). (No 1092/15). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC) [Internet]. 2015 [citad 2 octubre 2018]. Disponible a:
https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1615/empagliflozin_metformin__synjardy__abbreviated_final_sept_2015_for_website.pdf
153. Dapagliflozin (Forxiga). (SR0428-000). Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH). 2015.
154. Dapagliflozin (Forxiga). (SR0445-000). Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH) [Internet]. 2016 [citad 2 octubre 2018]. Disponible a:
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0445_complete_Forxiga-May_2_16-e.pdf
155. Canagliflozin (Invokana) for Type 2 Diabetes Mellitus. (SR0370-000). Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH) [Internet]. 2015 [citad 2 octubre 2018]. Disponible a:
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0370_Invokana_Jan-19_15.pdf
156. Empagliflozin (Jardiance). (SR0427-000). Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH) [Internet]. 2015 [citad 2 octubre 2018]. Disponible a:
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/sr0427_jardiance_oct-19-15.pdf
157. Empagliflozin (Jardiance). (SR0488-000). Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH) [Internet]. 2016 [citad 20 octubre 2018]. Disponible a:
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0488_complete_Jardiance-Oct-28-16.pdf
158. Dapagliflozin/metformin hydrochloride (XigDuo). (SR0468-000). Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH) [Internet]. 2016 [citad 2 octubre 2018]. Disponible a:
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0468_complete_Xigduo_Jul_20-16.pdf
159. Canagliflozin and metformin (Invokamet). (SR0480-000). Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH) [Internet]. 2016 [citad 2 octubre 2018]. Disponible a:
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0480_complete_Invokamet-Aug-29-16.pdf
160. Empagliflozin and metformin (Synjardy). (SR0489-000). Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH) [Internet]. 2016 [citad 2 octubre 2018]. Disponible a:
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0489_complete_Synjardy-oct-27-16.pdf
161. FORXIGA (dapagliflozine), antidiabétique (CT14270_CT14273). Paris (France):Hauté Autorité de Santé (HAS) [Internet]. 2015 [citad 3 octubre 2018]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-02/forxiga_sapub_ct14273_14270.pdf

162. INVOKANA (canagliflozin) and VOKANAMET (canagliflozin/metformin), antidiabetics. (CT13127). Paris (France):Hauté Autorité de Santé (HAS) [Internet]. 2014 [citad 3 octubre 2018]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/invokana_vokanamet_en_sapub_ct13512_ct13707_def.pdf
163. JARDIANCE (empagliflozin), oral antidiabetic (CT15171). Paris (France):Hauté Autorité de Santé (HAS) [Internet]. 2016 [citad 3 octubre 2018]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir24/jardiance_summary_ct15171.pdf
164. XIGDUO (dapagliflozin/metformin), antidiabetic. (CT14263). Paris (France):Hauté Autorité de Santé (HAS) [Internet]. 2015 [citad 3 octubre 2018]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/xigduo_summary_ct14263.pdf
165. INVOKANA 100 mg (canagliflozin). (CT18344). Reevaluació. Paris (France):Hauté Autorité de Santé (HAS) [Internet]. 2020 [citad 3 març 2021]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/invokana_21102020_synthese_ct18344.pdf
166. JARDIANCE 10 mg, 25 mg (empagliflozin). (CT18623). Reevaluació. Paris (France):Hauté Autorité de Santé (HAS) [Internet]. 2020 [citad 3 març 2021]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/jardiance_21102020_synthese_ct18623.pdf
167. FORXIGA 10 mg (dapagliflozin). (CT18815). Reevaluació. Paris (France):Hauté Autorité de Santé (HAS) [Internet]. 2020 [citad 3 març 2021]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/forxiga_18112020_synthese_ct18815.pdf
168. Dapagliflozin (type 2 diabetes mellitus). Benefit assessment according to §35a Social Code Book V (new scientific findings). (A17-65). Köln (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). [Internet]. 2018 [citad 5 novembre 2018]. Disponible a: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a17-65-dapagliflozin-type-2-diabetes-mellitus-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v-new-scientific-findings.8836.html>
169. Dapagliflozin/metformin (type 2 diabetes mellitus). Benefit assessment according to §35a Social Code Book V (new scientific findings). (A17-66). Köln (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). [Internet]. 2018 [citad 5 novembre 2018]. Disponible a: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a17-66-dapagliflozin-metformin-type-2-diabetes-mellitus-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v-new-scientific-findings.8835.html>
170. Empagliflozin/metformin (type 2 diabetes mellitus). Benefit assessment according to §35a Social Code Book V (new scientific findings). (A16-13). Köln (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). 2016.
171. Assessment of empagliflozin (new benefit assessment). Berlin (Germany): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016.
172. Assessment of empagliflozin/metformin. Berlin (Germany): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016.