

# Dapagliflozina

**Indicació avaluada:** Tractament de la diabetis mellitus tipus 2 en adults de 18 anys d'edat o més grans, per millorar el control glucèmic, en monoteràpia quan la dieta i l'exercici no assoleixen l'esmentat control en pacients que no tolerin metformina i com a tractament addicional en combinació amb altres hipoglucemiants incloent insulina, quan aquests, junt amb la dieta i l'exercici no aconseguen un control glucèmic adequat.

**COMPARADORS:** sulfonilurees en monoteràpia; sulfonilurees, pioglitazona, gliptines i anàlegs de GLP-1 en teràpia doble amb metformina; pioglitazona i gliptines en teràpia triple amb metformina i sulfonilurea.

## Punts clau

- Dapagliflozina és el primer principi actiu d'una nova classe d'antidiabètics orals que actua incrementant l'eliminació renal de glucosa per inhibició selectiva i reversible del cotransportador sodi-glucosa 2 (SGLT2). La seva acció és independent de la insulina.
- La indicació finançada de dapagliflozina està restringida a pacients amb diabetis mellitus tipus 2 per millorar el control glucèmic en combinació amb metformina, en cas d'intolerància o contraindicació a sulfonilurees.
- L'eficàcia de dapagliflozina depèn íntegrament de la conservació de la funció renal, per tant, no es recomana el seu ús en pacients amb insuficiència renal de moderada a greu.
- Dapagliflozina associada a metformina ha mostrat una eficàcia similar a glipizida més metformina, aconseguint una modesta reducció de l'HbA1c (0,52%) a l'únic estudi realitzat davant d'un comparador actiu.
- Tant en monoteràpia com en tractament combinat, dapagliflozina ha mostrat una diferència en la reducció de l'HbA1c davant de placebo que oscil·la entre el 0,5 i el 0,7%.
- El seu perfil de seguretat és diferent del d'altres antidiabètics i es caracteritza pel seu mecanisme d'acció. Les infeccions genitourinàries són l'efecte advers més freqüent. En general, la incidència d'hipoglucèmia va ser baixa i inferior a l'observada amb glipizida. Es desconeix el perfil de seguretat de dapagliflozina a llarg termini.
- Dapagliflozina compta amb un pla de seguiment postcomercialització dirigit a ampliar informació sobre les infeccions urinàries greus, esdeveniments cardiovasculars, insuficiència renal, efectes hepàtics i aparició de tumors.

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

## INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN PHF-APC\*

N.01/2015

### NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Forxiga®, comprimits 10 mg recoberts amb pel·lícula (28 comprimits); Bristol-Myers Squibb/ AstraZeneca EEIG.

### EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Lactosa

### CODI ATC

A10BX09

### PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

### DATA D'AUTORITZACIÓ

23/11/2012

### CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Prescripció mèdica. Validació sanitària.

### DATA D'AVALUACIÓ

Novembre 2014

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



## Lloc en la terapèutica

La Diabetis Mellitus (DM) tipus 2 és una malaltia crònica de gran impacte sanitari i social. El seu maneig és complex i requereix un enfocament individualitzat, sent un dels objectius fonamentals la prevenció de complicacions micro i macrovasculars ja que la seva morbiditat està relacionada fonamentalment amb la malaltia cardiovascular<sup>1</sup>.

Les guies de pràctica clínica recomanen, quan les mesures no farmacològiques són insuficients, utilitzar com a primera opció metformina (MET) en monoteràpia. En cas d'intolerància o contraindicació a MET, les sulfonilurees (SU) constitueixen l'alternativa de elecció<sup>1-5</sup>. Si la monoteràpia resulta insuficient, les guies proposen teràpia doble associant-ne a MET una SU per ser la combinació amb major experiència d'ús i una millor relació cost-efectivitat<sup>1,4,5,6</sup>.

Les glitazones (pioglitazona), glinides i inhibidors de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) es poden considerar medicaments de tercera elecció en tractament combinat, segons les característiques individuals de cada pacient<sup>1,4-8</sup>.

Dapagliflozina és el primer antidiabètic oral d'una nova classe terapèutica que actua amb un nou mecanisme d'acció. Constitueix una opció terapèutica més en

el maneig de la DM tipus 2, encara que no disposa de suficient evidència comparada davant de la resta d'alternatives ja existents i amb major experiència d'ús. La seva utilització està limitada en determinats grups de població a causa del seu mecanisme d'acció, ja que requereix una funció renal conservada, així com per les incerteses associades al seu perfil de seguretat. Únicament una de les seves indicacions està finançada, per la qual cosa el seu ús queda restringit com a antidiabètic de tercera línia.

**D'acord amb els resultats d'eficàcia disponibles, considerant la incertesa associada al seu perfil de seguretat a llarg termini i el seu benefici real en termes de morbiditat, dapagliflozina no suposa un avenç terapèutic respecte als antidiabètics ja disponibles i considerats de primera elecció en el tractament de la DM tipus 2.**

## Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

### Indicacions aprovades<sup>9,10</sup>

Dapagliflozina està indicada en adults de 18 anys d'edat o més grans amb diabetis mellitus tipus 2 (DM2) per millorar el control glucèmic:

- En monoteràpia, quan la dieta i l'exercici per si sols no aconseguen un control adequat en pacients en qui no es consideri apropiat l'ús de la metformina a causa d'intolerància.
- Com a tractament addicional en combinació amb altres medicaments hipoglucèmics incloent insulina, quan aquests, junt amb dieta i exercici, no aconseguen un control glucèmic adequat.

### Mecanisme d'acció<sup>9,10</sup>

Dapagliflozina inhibeix de forma selectiva i reversible el cotransportador sodi-glucosa 2 (SGLT2), que s'expressa de manera selectiva a nivell renal.

De manera independent a la secreció i acció de la insulina, redueix la reabsorció renal de glucosa, per la qual cosa augmenta la seva excreció i disminueix la glucèmia basal i postprandial.

A causa del seu mecanisme d'acció, dapagliflozina augmenta la diüresi i conseqüentment produeix depleció de volum, podent-se generar un lleuger descens de la pressió arterial.

### Dades farmacocinètiques<sup>9,10</sup>

Dapagliflozina s'absorbeix amb rapidesa després de la seva administració oral (Cmàx a les 2 hores). La biodisponibilitat oral absoluta és del 78%. Encara que la seva Cmàx es redueix fins i tot un 50% amb els àpats greixosos, no modifica l'AUC (àrea sota la corba) pel que es pot administrar amb o sense aliments.

La seva unió a proteïnes plasmàtiques és d'un 91% aproximadament. Es metabolitza extensament al fetge

i ronyó donant lloc a un metabòlit inactiu. La semivida d'eliminació és de 12,9 hores.

### Posologia i forma d'administració<sup>9,10</sup>

La dosi recomanada de dapagliflozina és de 10 mg per via oral una vegada al dia, tant en monoteràpia com en tractament combinat. Quan s'utilitzi en combinació amb insulina o un secretagog d'insulina,

es pot considerar una dosi menor d'aquests per tal de disminuir el risc d'hipoglucèmies.

Pot prendre's a qualsevol hora del dia, amb o sense aliments. Els comprimits s'han d'empassar sencers.

## Dades d'eficàcia

L'eficàcia de dapagliflozina en pacients adults amb DM tipus 2, s'ha avaluat en 12 assajos clínics aleatoritzats fase III, doble cec tant davant de placebo (11 d'ells) com davant de comparador actiu (només 1). Les dosis de dapagliflozina administrades en la majoria dels estudis van ser 2,5, 5 i 10 mg (taula 1).

Del total d'estudis davant de placebo, 2 van ser en monoteràpia<sup>11,12</sup>, 5 van avaluar la teràpia doble de dapagliflozina en combinació amb metformina<sup>13,14</sup>, glimepirida<sup>15</sup>, pioglitazona<sup>16</sup> i insulina<sup>17</sup> i 1 estudi va avaluar la triple teràpia de dapagliflozina amb metformina i sitagliptina<sup>19</sup>.

Un únic assaig va avaluar dapagliflozina associada a metformina davant de comparador actiu (glipizida)<sup>18</sup>. A aquest assaig de no inferioritat, es va utilitzar un esquema d'ajust de dosi dels fàrmacs en funció de resposta i tolerabilitat. El 87% dels pacients en el grup de dapagliflozina van arribar a rebre la dosi màxima (10 mg) comparat amb el 73% en el cas de glipizida (20 mg).

Dos estudis publicats de manera conjunta<sup>20</sup> van avaluar el tractament combinat d'inici de dapagliflozina (5 i 10 mg) amb metformina d'alliberament prolongat

(Metformina XR), però no s'han considerat en aquesta avaluació ja que aquesta pauta no forma part de les recomanacions habituals per al tractament de la DM tipus 2 en el nostre entorn.

L'informe de l'Agència Europea del Medicament (EMA) recull també un estudi no publicat que va avaluar dapagliflozina en tractament combinat amb metformina davant de placebo, en pacients amb insuficiència renal moderada<sup>2</sup>.

A la majoria dels estudis, la variable principal d'eficàcia va ser la reducció dels nivells plasmàtics d'HbA1c des de l'inici fins a la setmana 24, a excepció de l'estudi davant de comparador actiu que va ser a la setmana 52 i d'un altre estudi on es va mesurar el canvi mig en el pes corporal respecte al valor basal a les 24 setmanes<sup>14</sup>. En 9 dels assajos fase III es va incloure un període d'extensió d'entre 24 i 156 setmanes.

Com variables secundàries d'eficàcia es van utilitzar la glucèmia en dejú, glucèmia postprandial, proporció de subjectes que assoleixen una resposta terapèutica d'HbA1c <7,0% (i <6,5%) i la variació en el pes corporal<sup>10</sup>.

Taula 1. Característiques dels assajos clínics inclosos

Estudis	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció	Grup control
<b>Monoteràpia</b>					
<b>Ferraninni. et al.<sup>11</sup></b>	ACA, fase III, grups paral·lels, doble cec	485 pacients amb DM2 sense tractament previ	24 + 78 setmanes	DAPA 2,5, 5 i 10 mg	PBO
<b>Bailey CJ. 2012 et al.<sup>12</sup></b>	ACA, fase III, doble cec	282 pacients amb DM2 sense tractament previ	24 setmanes	DAPA 1, 2,5 i 5 mg	PBO
<b>Teràpia doble amb metformina davant de placebo</b>					
<b>Bailey CJ. et al.<sup>13</sup></b>	ACA, fase III, grups paral·lels, doble cec	546 pacients amb DM2 en tractament. previ MET $\geq$ 1500 mg/dia	24 + 78 setmanes	DAPA 2,5, 5 i 10 mg + MET	PBO + MET
<b>Bolinder J. et al.<sup>14</sup></b>	ACA, fase III, grups paral·lels, doble cec	182 pacients amb DM2 en tractament previ MET $\geq$ 1500 mg/dia	24 + 78 setmanes	DAPA 10 mg + MET	PBO + MET
<b>Teràpia doble amb sulfonilurea davant de placebo</b>					
<b>Strojek et al.<sup>15</sup></b>	ACA, fase III, grups paral·lels, doble cec.	596 pacients amb DM2 en tractament previ SU HbA1c $\geq$ 7% i $\leq$ 10%	24 + 24 setmanes	DAPA 2,5, 5 i 10 mg + Glimpirida	PBO + Glimpirida
<b>Teràpia doble amb pioglitazona davant de placebo</b>					
<b>Rosenstock et al.<sup>16</sup></b>	ACA, fase III, grups paral·lels, doble cec	420 pacients amb DM2 en tractament previ amb PIO HbA1c $\geq$ 7% i $\leq$ 10,5%	25 + 24 setmanes	DAPA 5 i 10 mg + PIO	PBO + PIO
<b>Teràpia associada amb insulina davant de placebo</b>					
<b>Wilding et al.<sup>17</sup></b>	ACA, fase III grups paral·lels, doble cec.	807 pacients amb DM2 en tractament previ amb INS $\geq$ 30 UI/dia $\pm$ 1 -2 ADO	24 + 24 + 56 setmanes	DAPA 2,5, 5 i 10 mg + INS $\pm$ 1 o 2 ADO	PBO + INS $\pm$ 1 o 2 ADO
<b>Teràpia doble amb metformina davant de comparador actiu</b>					
<b>Nauck et al.<sup>18</sup></b>	ACA, fase III, grups paral·lels, doble cec. Hipòtesi de no inferioritat	814 pacients amb DM2 en tractament previ MET $\geq$ 1500 mg/dia	52 + 156 setmanes	DAPA 2,5, 5 i 10 mg + MET	GLIP 5, 10 i 20 mg + MET
<b>Teràpia associada a sitagliptina+/- Metformina</b>					
<b>Jabbour et al.<sup>19</sup></b>	ACA, fase III grups paral·lels, doble cec.	432 pacients amb DM2	24 + 24 setmanes	DAPA 10 mg + SITA $\pm$ MET	PBO + SITA $\pm$ MET
<b>Poblacions especials</b>					
<b>MB102029. EPAR<sup>10</sup></b>	ACA, fase III	252 pacients amb DM2 amb IR moderada FG $>$ 30 $<$ 60ml/min/1,73m <sup>2</sup> Tractament. Estable.	24 + 24 + 52 setmanes	DAPA 5 i 10 mg associat a tractament previ	PBO associat a tractament previ

**ACA:** assaig clínic aleatoritzat; **ADO:** antidiabètic oral; **DAPA:** Dapagliflozina; **DM2:** diabetis mellitus tipus 2; **EPAR:** european public assessment report; **GLIP:** glipizida; **INS:** insulina; **MET:** metformina; **PBO:** placebo; **PIO:** pioglitazona; **SU:** sulfonilurea.

## Efectes sobre el control glucèmic

A l'únic assaig davant de comparador actiu, la doble teràpia amb dapagliflozina associada a metformina va ser similar a glipizida combinada amb metformina ja que es va assolir el criteri de no inferioritat prefixat (0,35%). A les 52 setmanes es va observar una reducció moderada de -0,52% en la HbA1c en ambdós grups, sense existir diferències entre ells<sup>18</sup> ( $p < 0,0001$ ). Les característiques basals de la població i el percentatge de pacients que van assolir la dosi màxima en el grup de glipizida poden haver contribuït als resultats obtinguts en el grup control i dificultar l'extrapolació dels resultats a la pràctica clínica habitual.

Dapagliflozina en monoteràpia va mostrar una eficàcia en la reducció de l'HbA1c superior a placebo a les 24 setmanes de tractament. La reducció en l'HbA1c ajustada per placebo assolida amb la dosi de dapagliflozina 10 mg va ser modesta (-0,66%)<sup>11</sup>.

En tractament combinat doble, dapagliflozina 10 mg més

metformina<sup>13</sup>, glimepirida<sup>15</sup>, o pioglitazona, va mostrar una eficàcia en la reducció de l'HbA1c estadísticament superior a placebo, oscil·lant la reducció obtinguda entre -0,54%<sup>13</sup> i -0,68%<sup>15</sup>. En triple teràpia, dapagliflozina 10 mg combinada amb sitagliptina ± metformina<sup>19</sup>, també va aconseguir demostrar una diferència davant de placebo en la millora de l'HbA1c a les 24 setmanes de tractament. Tanmateix, la reducció aconseguida va ser d'escassa rellevància clínica (-0,5%;  $p < 0,0001$ ).

Com a teràpia d'addició a insulina, la diferència en la reducció d'HbA1c a les 24 setmanes de dapagliflozina 10 mg davant de placebo també va ser estadísticament significativa però de la mateixa magnitud que a altres estudis (-0,57%). L'efecte de dapagliflozina va ser similar en pacients tractats amb insulina sola o amb insulina i altre(s) antidiabètic(s) no insulínic(s).

A la taula 2 es presenten els resultats d'eficàcia dels principals estudis amb dapagliflozina.

**Taula 2. Resultats d'eficàcia (reducció mitja del % HbA1c) dels principals estudis clínics amb dapagliflozina.**

Monoteràpia					
Estudi	Grup intervenció		Grup control		Diferència entre grups (IC 95%); p
	N	HbA1c (%)	N	HbA1c (%)	
Ferraninni. et al. <sup>11</sup>	DAP 5 (64); DAP 10 (70)	-0,77 -0,89	PBO (75)	-0,23	-0,54 (-0,84 a -0,24); < 0,0005 -0,66 (-0,96 a -0,36); < 0,001
Bailey CJ. 2012 et al. <sup>12</sup>	DAP 5 (68)	-0,82	PBO (68)	-0,02	-0,80 (-1,17 a -0,50); < 0,0001
Teràpia doble					
Estudi	Grup intervenció		Grup control		Diferència entre grups (IC 95%); p
	N	HbA1c (%)	N	HbA1c (%)	
Bailey CJ. et al. <sup>13</sup>	DAP 5 + MET (137) DAP 10 + MET (135)	-0,70 -0,84	PBO + MET (137)	-0,30	-0,41 (-0,61 a -0,21); < 0,0001 -0,54 (-0,74 a -0,34); < 0,0001
Strojek et al. <sup>15</sup>	DAP 10 + GLM (151)	-0,82	PBO + GLM (146)	-0,13	-0,68 (-0,86 a -0,51); < 0,0001
Rosenstock et al. <sup>16</sup>	DAP 5 + PIO (141) DAP 10 + PIO (140)	-0,82 -0,97	PBO + PIO (139)	-0,42	-0,40 (-0,63 a -0,17); < 0,0007 -0,55 (-0,78 a -0,31); < 0,0001
Nauck et al. <sup>18*</sup>	DAP (2,5-10) + MET (400)	-0,52	GLM (5-20) + MET (401)	-0,52	0,00 (-0,11 a 0,11); < 0,0001
Teràpia triple					
Estudi	Grup intervenció		Grup control		Diferència entre grups (IC 95%); p
	N	HbA1c (%)	N	HbA1c (%)	
Jabbour et al. <sup>19</sup>	DAP 10 + SIT +/- MET (223)	-0,5	PBO + SIT +/- MET (224)	0,0	-0,5 (-0,6 a -0,3); < 0,0001

Taula 2. Resultats d'eficàcia (reducció mitja del % HbA1c) dels principals estudis clínics amb dapagliflozina. (Continua)

Teràpia amb insulina					
Estudi	Grup intervenció		Grup control		Diferència entre grups (IC 95%); p
	N	HbA1c (%)	N	HbA1c (%)	
Wilding et al. <sup>17</sup>	DAP 5 + INS +/- un altre ADO (212)	-0,82	PBO + INS +/-altre ADO (197)	-0,39	-0,49 (-0,65 a -0,34); < 0,0001 -0,57 (-0,72 a -0,42) 0,0001
	DAP 10 + INS +/- un altre ADO (196)	-0,90			
Teràpia doble en pacients amb IR					
Estudi	Grup intervenció		Grup control		Diferència entre grups (IC 95%); p
	N	HbA1c (%)	N	HbA1c (%)	
MB102029 <sup>10</sup>	DAP 5 + tractament previ (83)	-0,41	PBO + tractament previ (84)	-0,32	-0,08 (-0,37 a 0,20) 0,561 -0,11 (-0,40 a 0,17) 0,435
	DAP 10 + tractament previ (85)	-0,44			

ADO: antidiabètic oral; DAP: dapagliflozina; GLM: Glimepirida; INS: insulina; MET: metformina; N: població d'anàlisi; PIO: pioglitazona; SIT: sitagliptina.

\* Marge de no inferioritat: 0,35%.

Es disposa de tres revisions sistemàtiques<sup>21,22,23</sup>, incorporant una d'elles una metanàlisi en xarxa.

En la primera es van analitzar els resultats de 7 ACA, amb una durada entre 12 i 52 setmanes, que van incloure 3.398 pacients en els quals es va avaluar dapagliflozina en teràpia combinada<sup>21</sup>. Dapagliflozina va demostrar, a la dosi de 10 mg/dia reduccions estadísticament significatives en l'HbA1c (mitjana ponderada: -0,54% (IC 95%; -0,67%, -0,40%; p<0,00001) comparades amb placebo.

La segona revisió analitza els resultats de 6 ACA amb una durada entre 12 i 48 setmanes i amb dosi de dapagliflozina entre 2,5 - 50 mg, que avaluen dapagliflozina en monoteràpia o tractament combinat en 2.896 pacients<sup>22</sup>. Comparada amb placebo, dapagliflozina va assolir reduccions estadísticament significatives d'HbA1c a totes les dosis (mitjana ponderada: -0,52%; IC95% -0,46%, -0,57%; p<0,00001). Tanmateix, una limitació va ser la inclusió d'estudis que van utilitzar dosis de dapagliflozina superiors a l'autoritzada (10 mg/dia).

La revisió que va incorporar la metanàlisi en xarxa<sup>23</sup> va incloure estudis amb diferents antidiabètics en tractament combinat amb metformina (pioglitazona; gliptines i dapagliflozina), el grup control del qual van ser sulfonilurees. En l'anàlisi duta a terme es va observar que dapagliflozina no va demostrar millora addicional davant de la resta de comparadors quant a les reduccions de l'HbA1c (respecte gliptines -0,08% [IC95%:-0,25% a 0,10%], respecte pioglitazona -0,02% [IC95%: -0,24%

a 0,21%]), i respecte a sulfonilurees 0,00% [IC95%: -0,16 a 0,16]). Els criteris d'inclusió de pacients, el disseny i esquema de dosi van diferir entre els diferents estudis inclosos en l'anàlisi, la qual cosa es podria considerar com una limitació del mateix.

### Efectes sobre el pes corporal

El canvi mig en el pes corporal es va avaluar, com a variable principal, a un estudi davant de metformina en monoteràpia<sup>14</sup>. La diferència en la reducció de pes aconseguida per dapagliflozina a les 24 setmanes, ajustada per placebo, va ser de -2,08 kg (p<0,0001), en pacients amb un pes mig basal de 90,91 i 92,06 kg<sup>10,14</sup>.

Als altres estudis, la reducció de pes es va mesurar com a variable secundària, observant-se una reducció significativa comparada amb placebo -1,81 kg (-2,04 a -1,57, p<0,00001) després de 26 setmanes de tractament<sup>21</sup>.

En teràpia associada a metformina davant de glipizida, en la setmana 52, es va observar una disminució del pes corporal mitjà de -3,22 kg, en pacients amb un IMC ≥ 27 kg/m<sup>2</sup> en el grup de dapagliflozina, i un augment mig d'1,44 kg en el grup de glipizida, sent la diferència entre grups de -4,65 kg (-5,14 a -4,17) p<0,0001. Aquest efecte es va mantenir als dos anys<sup>18</sup>.

La significació clínica dels resultats dels assajos respecte a l'efecte de dapagliflozina sobre el pes corporal necessitaria ser estudiada, atès que la pèrdua de pes aconseguida és discreta i la majoria dels pacients tractats amb dapagliflozina presentaven sobrepès a l'inici del tractament.

## Dades de seguretat

### Reaccions adverses

Els efectes adversos (EA) més freqüents amb dapagliflozina 10 mg van ser: nasofaringitis, mal d'esquena, cefalea, diarrea, infeccions respiratòries de vies altes, infeccions urinàries, dislipèmia, nàusees, hipertensió, grip, pol·laciúria i disúria, infeccions genitals i augment de l'hematòcrit<sup>9,10</sup>.

Els EA que amb més freqüència van originar la interrupció del tractament van ser: augment de la creatinina plasmàtica (0,4%), infeccions urinàries (0,3%), nàusees (0,2%), mareig (0,2%) i exantema (0,2%)<sup>9,10</sup>. En associació amb metformina, la incidència d'EA va ser similar a l'observada amb glipizida combinada amb metformina (27%). Els EA de caràcter greu es van presentar en un 8,6% dels pacients tractats amb dapagliflozina davant de l'11,3% en el grup amb glipizida, sent el percentatge d'abandonaments similar en tots dos grups (2,2% vs. 2,0%)<sup>16</sup>.

L'efecte advers més freqüentment notificat van ser les infeccions genitourinàries (majoritàriament en dones). Malgrat que aquestes van ser de caràcter lleu, es van resoldre amb el tractament estàndard i rares vegades van ocasionar la interrupció del tractament<sup>10,11,13,15,17,19</sup>. Es desconeixen les conseqüències de l'ús de dapagliflozina a llarg termini sobre el sistema genitourinari, així com l'efecte de la recurrència d'aquest tipus d'infeccions.

En una anàlisi conjunta, les infeccions del tracte urinari es van notificar amb més freqüència en el grup de dapagliflozina 5 i 10 mg (5,7% i 4,3% respectivament) que amb placebo (3,7%)<sup>9,10</sup>. En comparar dapagliflozina davant de glipizida, la incidència d'infeccions del tracte urinari va ser major en el grup dapagliflozina (10,8% vs. 6,4%), comunicant-se dos casos de pielonefritis i un cas de fallida renal que va conduir a la interrupció del tractament<sup>18</sup>.

Els símptomes d'infecció genital (vulvovaginitis, balanitis i d'altres) també van ser més freqüents als pacients tractats amb dapagliflozina (4,8%) que en el grup placebo (0,9%)<sup>10</sup>. Davant de glipizida, un 12,3% dels pacients tractats amb dapagliflozina van comunicar infeccions genitals enfront d'un 2,7% en el grup control, sent recurrents en la meitat dels casos<sup>18</sup>.

En general, la incidència d'hipoglucèmies associada a l'ús de dapagliflozina va ser baixa. En monoteràpia, la taxa d'hipoglucèmies amb dapagliflozina va ser similar a l'observada amb placebo (< 4%)<sup>9,10,11</sup>.

A l'estudi davant de glipizida, la incidència d'esdeveniments hipoglucèmics es va avaluar com a variable secundària. A les 52 setmanes un 3,4% (n = 14) dels pacients en el grup de dapagliflozina van experimentar almenys un esdeveniment hipoglucèmic davant d'un 39,7% (n = 162) en el grup de glipizida ( $p < 0,0001$ )<sup>18</sup>.

En relació amb l'increment observat en la incidència de determinats tipus de càncer (bufeta, pròstata i mama), l'EMA considera improbable una relació causal entre el tractament de dapagliflozina i l'augment de tumors. Tot i això, aquests esdeveniments s'han inclòs en el pla de riscos del producte amb l'objectiu d'ampliar-ne la informació.

### Contraindicacions<sup>9,10</sup>

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.

### Precaucions<sup>9,10</sup>

- Dapagliflozina no s'ha d'utilitzar en pacients amb DM tipus 1, ni per al tractament de la cetoacidosis diabètica.
- Depleció de volum, hipotensió o desequilibri electrolític. Dapagliflozina augmenta la diuresi podent produir-se un lleuger descens de la pressió arterial que pot ser més pronunciat en pacients amb concentracions molt altes de glucosa en sang. Es recomana la interrupció temporal del tractament amb dapagliflozina en pacients que desenvolupin depleció del volum fins que aquesta es corregeixi.
- Infeccions del tracte urinari. L'excreció urinària de glucosa pot associar-se a un augment del risc d'infeccions del tracte urinari. Es considerarà la interrupció temporal de dapagliflozina durant el tractament de la pielonefritis o l'urosèpsia.
- Encara que una relació causal entre dapagliflozina i el càncer de bufeta és improbable, com a mesura de precaució, no es recomana l'ús combinat amb pioglitazona (hi ha dades epidemiològiques que associen al seu ús un lleuger augment del risc de càncer de bufeta).
- Insuficiència cardíaca (classe I-II de la NYHA). L'experiència d'ús és limitada.

## Interaccions amb aliments i medicaments<sup>9,10</sup>

- Dapagliflozina pot augmentar l'efecte diürètic de les tiazides i diürètics de la nansa, augmentant el risc de deshidratació i hipotensió.
- En cas de tractament combinat de dapagliflozina amb insulina o sulfonilurees pot ser necessari utilitzar dosis menors d'aquests fàrmacs per minimitzar el risc d'hipoglucèmia.

## Utilització en grups especials<sup>9,10</sup>

**Pacients d'edat avançada:** En general, no es recomana cap ajust de dosi en funció de l'edat. S'han de tenir en compte la funció renal (l'eficàcia de dapagliflozina depèn d'ella) i el risc de depleció del volum. En pacients  $\geq 75$  anys d'edat tampoc no es recomana el seu ús per la seva limitada experiència.

**Pacients pediàtrics:** No hi ha informació disponible en aquest grup de pacients, per la qual cosa no es recomana el seu ús en pacients menors de 18 anys d'edat.

**Insuficiència renal:** No està indicat cap ajust de dosi en pacients amb insuficiència renal lleu. No es recomana el seu ús en pacients amb insuficiència renal moderada-greu ( $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$  o taxa de filtració glomerular estimada [TFGe]  $< 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ) ja que l'eficàcia depèn de la conservació de la funció renal. La funció renal s'ha de monitorar abans de l'inici i durant el tractament, almenys una vegada a l'any. Si  $\text{Clcr} < 60 \text{ ml/min}$  o la taxa de filtració glomerular (TFG)  $< 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  s'ha de suspendre el tractament. Dapagliflozina no s'ha estudiat en pacients amb insuficiència renal greu ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) o malaltia renal terminal.

**Insuficiència hepàtica:** L'experiència en pacients amb insuficiència hepàtica és limitada. En insuficiència hepàtica greu es recomana iniciar el tractament amb dosi de 5 mg/dia i si és ben tolerada es pot incrementar a 10 mg. No és necessari ajustar la dosi en insuficiència hepàtica lleu o moderada.

**Embaràs i lactància:** No es recomana l'ús de dapagliflozina en aquest grup de pacients ja que no n'hi ha informació. Es desconeix si la dapagliflozina i/o els seus metabòlits s'excreten en la llet materna.

## Pla de gestió de riscos<sup>10</sup>

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

En el cas de dapagliflozina, el pla gestió de riscos inclou 2 riscos importants identificats (infeccions genitals i del tracte urinari) i 9 riscos importants potencials (hipoglucèmia, depleció de volum, increment de l'hematòcrit i les seves conseqüències clíniques, fallida o dany renal, fractures òssies, dany hepàtic, càncer de pròstata i de bufeta, ús fora d'indicació en determinats grups de població). S'estableix que existeix una falta d'informació o dades limitades en població pediàtrica i d'edat avançada, en dones embarassades, pacients amb malaltia renal terminal que requereixen hemodiàlisi o diàlisi peritoneal, insuficiència hepàtica greu i insuficiència cardíaca congestiva (classe III i IV de la NYHA). En cadascun d'aquests casos es recomana dur a terme activitats de farmacovigilància rutinària.



## Costos

### Cost incremental

A la taula 3 es presenten el cost del tractament anual amb dapagliflozina davant del cost del tractament anual amb sulfonilurees, pioglitazona, repaglinida i gliptines, així com el cost incremental davant d'aquestes alternatives.

Taula 3. Comparativa de cost del tractament avaluat davant d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2014.

	Dapagliflozina	Sulfonilurees	Pioglitazona	Repaglinida	Sitagliptina
Presentació*	Forxiga® 10 mg 28 comprimits	Glibenclàmida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glisentida.**	Pioglitazona EFG 15 mg Pioglitazona EFG 30 mg	Repaglinida EFG 0,5mg Repaglinida EFG 1 mg Repaglinida EFG 2 mg	Januvia® 100 mg
Preu envàs (PVP)†	55,95	-	39,37 60,2	3,12 5,6 11,19	111,9
Preu unitari	1,99	0,02-0,39	0,70 1,08	0,03 0,06 0,12	1,99
Posologia	10 mg/dia	-	15 - 30 mg/dia	0,5 - 16 mg/dia	100 mg/dia
Cost dia	1,99	0,02 - 0,39	0,70 - 1,08	0,03 - 0,96	1,99
Cost tractament anual	729,34	7,3 - 142,35	255,5 - 392,38	10,95 - 350,40	729,35
Cost incremental anual davant dels comparadors de referència; Mitjana (rang)	-	<b>+654,52</b> (+586,99 a +722,04)	<b>+405,40</b> (+336,96 a +473,84)	<b>+ 548,66</b> (+378,94 a +718,39)	Sense diferència

\* Pioglitazona EFG 15 mg i 30 mg: 56 comp; Repaglinida EFG 0,5 i 1 mg: 90 comp; Januvia® 25 mg i 50 mg: 28 comp; Januvia® 100 mg: 56 comp.

\*\* S'han considerat les diferents presentacions disponibles de totes les sulfonilurees comercialitzades, dosi d'inici i dosi màxima i s'ha establert un rang de preus.

† PVP IVA consultat en el Catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), Juliol 2014

## Recomanacions d'altres agències avaluadores

S'han identificat 5 informes d'avaluació realitzats per altres agències avaluadores. Les recomanacions realitzades per les mateixes estan recollides a la taula 4.

**Taula 4. Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre dapagliflozina en la indicació avaluada.**

Institució	Àmbit	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Regne Unit	<p>Accepta la utilització de dapagliflozina en combinació amb metformina o amb insulina en determinats pacients<sup>24</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-En combinació amb metformina, com una opció per al tractament de la DM tipus 2 seguint les mateixes recomanacions que per a les gliptines<sup>7</sup>.</li> <li>-En combinació amb insulina, amb i sense altres antidiabètics com una opció per al tractament de la DM tipus 2.</li> <li>-En triple teràpia: combinació amb metformina i una sulfonilurea, només en el marc d'un assaig clínic.</li> </ul>
Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC)	Regió Midlands (UK)	<p>Se li assigna la categoria B (Q3). La categoria B indica que la prescripció del fàrmac ha de limitar-se a determinades condicions i la classificació Q3 indica que el seu lloc en terapèutica és limitat (ja que existeixen alternatives amb major experiència d'ús) però amb una important evidència disponible.</p> <p>El seu ús podria ser adequat en tercera línia de tractament a continuació dels iDPP-4 (gliptines)<sup>25</sup>.</p>
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia (UK)	<p>Accepta l'ús de dapagliflozina en les següents situacions<sup>26,27</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-En combinació amb metformina (i quan l'ús de sulfonilurees no és apropiat), si aquesta no aconsegueix junt amb dieta i exercici un control glucèmic adequat.</li> <li>-En combinació amb insulina quan aquesta, junt amb dieta i exercici no aconsegueix un control glucèmic adequat.</li> <li>-En teràpia triple en combinació amb metformina i sulfonilurea, com a alternativa a un iDPP-4.</li> </ul>
NPS Radar (National Prescribing Service)	Austràlia	<p>Els inhibidors selectius de SGLT-2 són una alternativa per a la millora del control glucèmic en pacients amb DM tipus 2 en el tractament combinat amb metformina o una SU, quan el control no és adequat amb la combinació MET + SU<sup>28</sup>.</p>
German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)	Alemanya	<p>En la seva avaluació (març 2014) ha rebutjat la sol·licitud de finançament per absència de proves de benefici addicional del medicament<sup>29</sup>.</p>

## Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa s'ha realitzat entre dapagliflozina i els comparadors de referència. El comparador de referència en monoteràpia i teràpia doble són les sulfonilurees, considerant-se a més com a alternatives pioglitazona, inhibidors de la DPP4 i anàlegs de GLP-1.

### 1. Eficàcia comparada

Dapagliflozina en monoteràpia no s'ha avaluat de forma directa davant de sulfonilurees, gliptines ni pioglitazona.

En combinació amb metformina, dapagliflozina va ser similar a glipezida a l'únic estudi davant de comparador actiu. Tanmateix, la reducció d'Hb1Ac obtinguda va ser modesta, de -0,52 en ambdós grups. Les reduccions d'Hb1Ac obtingudes amb dapagliflozina als assajos

clínic van ser modestes (de l'ordre de -0.5 a -0,7). No hi ha dades sobre el benefici de dapagliflozina en termes de millora de les complicacions micro i macrovasculars associades a la diabetis.

La seva eficàcia depèn de la funció renal i per tant pot disminuir en pacients amb insuficiència renal moderada-greu i en els majors de 65 anys.

**Conclusió:** inferior.

### 2. Seguretat comparada

La incidència d'efectes adversos amb dapagliflozina va ser similar a glipezida.

Als assajos clínics l'efecte advers més freqüentment notificat van ser les infeccions genitourinàries. La incidència d'infeccions del tracte urinari (10,8% vs. 6,4%) i infeccions genitals (12,3% vs. 2,7%) va ser major als pacients tractats amb dapagliflozina davant de glipizida. El seu perfil de seguretat a llarg termini no està prou establert i la seva major incertesa està relacionada amb els efectes que pugui tenir sobre el sistema genitourinari.

La incidència d'hipoglucèmies amb dapagliflozina en monoteràpia va ser similar a l'observada amb placebo, i en tractament combinat amb metformina va ser menor a l'observada amb glipizida.

**Conclusió:** Inferior.

### 3. Pauta comparada

Una vegada al dia, via oral.

**Conclusió:** similar.

### 4. Cost comparat

El seu cost és superior al de les sulfonilurees o pioglitazona genèrica i similar al de les gliptines.

**Conclusió:** cost superior.

## Dictamen

### QUALIFICACIÓ

A

El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.

B

El seu ús és adequat en situacions concretes.

C

Existeixen alternatives terapèutiques més adequades

D

Alternativa terapèutica amb informació comparativa no conclouent

D'acord amb els resultats d'eficàcia disponibles, considerant la incertesa associada al seu perfil de seguretat a llarg termini i el seu benefici real en termes de morbimortalitat, dapagliflozina no suposa un avenç terapèutic respecte als antidiabètics ja disponibles i considerats de primera elecció en el tractament de la DM tipus 2.

# Annex I. Taules d'evidència

## INFORME DAPAGLIFLOZINA: TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència (autor, publicació, ref.)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variabls de mesura (endpoint)	Resultats (Mida de l'efecte, intervals de confiança, valors p)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p><b>Nauck DT. et al.</b> Diabetis Care. 2011;34(9):2015-22.</p> <p><b>Ref. 18</b></p> <p><b>Finançat per Sanofi.</b></p>	<p>Assaig clínic de no inferioritat aleatoritzat, multicèntric, doble cec.</p> <p>Estudi pivot.</p> <p>Durada: 52 setmanes</p> <p>Objectiu: Comparar l'eficàcia i seguretat de DAP + MET vs. GLI + MET</p> <p><b>Marge de no inferioritat preestablert:</b> límit superior de l'interval de confiança per a la diferència en el canvi de %HbA1c a les 52 setmanes: 0,35%</p>	<p><b>Criteris d'inclusió:</b> Pacients d'edat <math>\geq 18</math> anys  HbA<sub>1c</sub> &gt; 6,5 i <math>\leq 10\%</math>.</p> <p>En tractament amb dosi estable de MET (<math>\geq 1500</math> mg/dia) durant almenys 8 setmanes prèvies a l'aleatorització.</p> <p><b>Criteris d'exclusió:</b> Diabetis que no sigui DM2. Història de cetoacidosis, ús d'insulina un any abans de l'inici de l'estudi. IMC &gt; 45 Kg/m<sup>2</sup> ClCr &lt; 60 ml/min Albúmina/creatinina en orina &gt; 203,4 mg/mmol. Transaminases sèriques o creatina cinasa &gt; 3 vegades superior al valor normal Pressió arterial <math>\geq 80 - 110</math> mm Hg Esdeveniment cardiovascular (en els 6 mesos previs) insuficiència cardíaca, hepàtica o renal, respiratòria hematològica, oncològica, endocrina, abús d'alcohol o altres substàncies, al·lèrgia o hipersensibilitat als medicaments en estudi o excipients, ús de corticoides (equivalent a &gt; 10 mg/dia de prednisolona) o medicació per perdre pes, en els 30 dies anteriors, història de cirurgia bariàtrica. Embaràs, lactància.</p>	<p>DAP 10 mg + MET n = 400 GLI 20mg + MET n = 401</p> <p>Dosi inicial de DAP 2,5 mg i 5 mg GLI, revisades cada 21 dies durant les primeres 18 setmanes fins a arribar a dosi màxima tolerada (20 mg de GLI)</p> <p>Entre les setmanes 34-52 DAP 10 mg/dia GLI 20 mg/dia.</p> <p>DAP + MET n = 406 GLI + MET n = 408</p>	<p><b>Variable principal:</b> Canvi mig en %HbA1c (setmana 52) respecte a la basal.</p> <p>Diferència entre grups en el canvi en %HbA1c (setmana 52).</p> <p><b>Variabls secundàries:</b>  Canvi en el pes a les 52 setmanes, respecte al basal. Diferència entre grups.</p> <p>% de pacients que assolixen reducció del pes <math>\geq 5\%</math>. Diferència entre grups.</p> <p><b>Seguretat:</b> % de pacients amb almenys un episodi d'hipoglucèmia. Diferència entre grups.</p> <p>EA relacionats amb el tractament.</p> <p>Abandonaments per EA</p> <p>EA greus.</p>	<p>DAP + MET: -0,52 (IC95% -0,66, -0,44) GLI + MET: -0,52 (IC95% -0,60, -0,44) p&lt;0,0001</p> <p>DAP + MET vs. GLI + MET: 0,00 (IC95% -0,11 a 0,11); (p=0,0001)</p> <p>DAP + MET: -3,22 kg GLI + MET: 1,44 kg p&lt;0,0001</p> <p>DAP + MET vs. GLI + MET -4,657 kg (-5,14 a -4,17) p&lt;0,0001</p> <p>DAP + MET: 33,3% GLI + MET: 2,5% DAP + MET vs. GLI+MET: 30,8% (26,0% a 35,7%) p&lt;0,0001</p> <p>DAP + MET: 3,5% GLI + MET: 40,8% DAP + MET vs. GLI + MET: -37,2% (-42,3% a -21,2%) p&lt;0,0001</p> <p>DAP 27,1% vs. GLI 27,0%</p> <p>DAP 9,1% vs. GLI 5,9%</p> <p>DAP 8,6% vs. GLI 11,3%</p>	<p><b>Comparador:</b> adequat</p> <p>En l'anàlisi d'eficàcia es van incloure els pacients de qui es va obtenir almenys una dada en alguna variable d'eficàcia.</p> <p>Anàlisi per ITTm</p> <p>En l'anàlisi de seguretat es van incloure els pacients que van rebre almenys una dosi.</p> <p>Veure taula de seguretat comparada</p>	<p><b>Total: 5 punts</b> Aleatorització: 1 Doble Cec: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 1 Emmascarament apropiat: 1</p>

DAP: dapagliflozina; GLI: glipizida; HbA<sub>1c</sub>: Hemoglobina glicosilada; MET: metformina; PBO: placebo.

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

## Annex II. Taula de seguretat

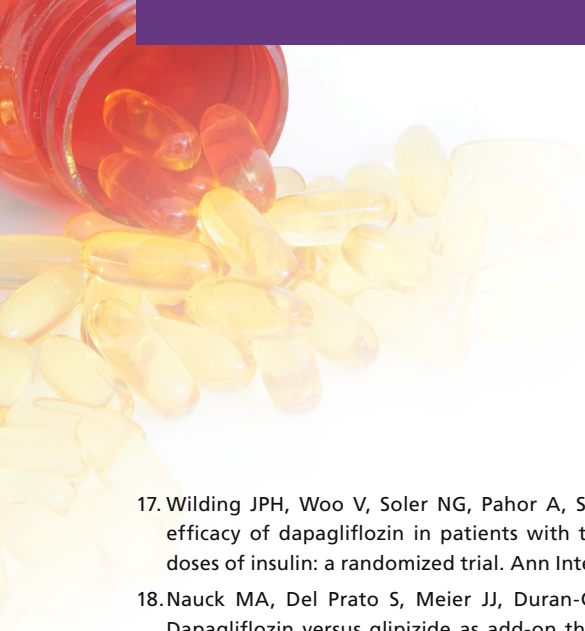
INFORME DE DAPAGLIFLOZINA: VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		DAPAGLIFLOZINA	GLIPIZIDA
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	EA	27%	27%
	EA greus	1,1%	0,7%
TAXA D'ABANDONAMENTS	Abandonaments per EA	9,1%	5,9%
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens (Sí/No)	No	No
	Ancians (Sí/No)	Considerar en pacients $\geq 65$ anys, la funció renal i el risc de depleció de volum. Experiència clínica en $\geq 75$ anys molt limitada. No es recomana.	El seu ús és segur en aquest tipus de pacients
	Embaràs (Sí/No) Lactància (Sí/No)	No	No
	Comorbiditat: ·Insuficiència hepàtica (IH) ·Insuficiència renal (IR) ·Altres	IR: condiona l'eficàcia, monitorar. Si aclariment de creatinina $<60$ ml/min interrompre el tractament. IH: no es necessari ajustar en IH lleu o moderada. En IH greu es recomana dosi d'inici de 5 mg i incrementar fins a 10 mg si es ben tolerada.	IR: ús no recomanat en IR greu. En lleu-moderada la dosi inicial ha de ser 2,5mg. IH: en casos greus està contraindicada.
INTERACCIONS	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Tiazides i diürètics de la nansa: augment de l'efecte i del risc de deshidratació i hipotensió.</li> <li>- Insulina i sulfonilurees: augmenta el risc d'hipoglucèmia. Es pot necessitar reduir la dosi d'insulina o secretagog.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Poden augmentar el seu efecte hipoglucemiant: IECA, alcohol (pot provocar reaccions tipus disulfiram), al-lopurinol, alguns analgèsics (especialment fenilbutazona i salicilats), antimicòtics azòlics, ACOS, fluorquinolones, heparina, IMAO, ranitidina, tetraciclins, sulfamides i ADT</li> <li>-Poden disminuir el seu efecte hipoglucemiant: Adrenalina, clorpromazina, corticoides, anticonceptius orals, rifampicina, diürètics tiazídics i hormones tiroides.</li> <li>-Antiàcids (hidròxid de magnesi i bicarbonat sòdic) augmenten la velocitat d'absorció de la glipizida.</li> <li>-<math>\beta</math>-blocadors poden augmentar la hipoglucèmia i emascarar els signes d'alerta simpàtics característics.</li> </ul>	
EFFECTE DE CLASSE	Pel seu mecanisme d'acció produeix glucosúria, el que fa augmentar la incidència d'infeccions urinàries i genitals.	Hipoglucèmies; augment de pes.	
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ	No descrits	No descrits	
PLA DE RISC	Sí	Sí	

EA: efectes adversos, RAM: reaccions adverses a medicaments



## BIBLIOGRAFIA

1. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetes mellitus tipus 2. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut; 2013 [citad desembre 2014]. Disponible a: <http://goo.gl/UWPRsb>
2. Holman R, Paul SK, Bethel MA, Neil HAW. 10 year follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577-89.
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):837-53.
4. Ezkurra P, editor. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la redGDPS. Barcelona: redGDPS. Elsevier España; 2011 [citad desembre 2014]. Disponible a: <http://goo.gl/DtyBEx>
5. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. NICE clinical guideline 87. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NHS; 2010 [consultat desembre 2014]. Disponible a: <http://goo.gl/Cd2Mus>
6. Management of diabetes: A national clinical guideline. No 116. Edinburgh (United Kingdom): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2010 [consultat desembre 2014]. Disponible a: <http://goo.gl/Glyni>
7. Type 2 Diabetes. Dapagliflozin combination therapy. NICE technology appraisal guidance 288. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NHS; 2013 [consultat desembre 2014]. Disponible a: <http://goo.gl/OTfLvn>
8. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA n°2006/08
9. Fitxa Tècnica de Forxiga® (dapagliflozina). Laboratorios Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG; Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2013 [consultat desembre 2014]. Disponible a: <http://goo.gl/AnIQXJ>
10. Forxiga® (dapagliflozina). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2012 [consultat desembre 2014]. Disponible a: <http://goo.gl/b7X9ZG>
11. 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(10):2217-24.
12. 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(10):951-9.
13. 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(9733):2223-33.
14. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):1020-31.
15. 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(10):928-38.
16. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care.* 2012 Jul;35(7):1473-8.



17. Wilding JPH, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;156(6):405-15.
18. 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(9):2015-22.
19. Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, Parikh S. 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(3):740-50.
20. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2012;66(5):446-56.
21. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open.* 2012;2(5).
22. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med.* 2012;44(4):375-93.
23. Goring S, Hawkins N, Wygant G, Roudaut M, Townsend R, Wood I, Barnett AH. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(5):433-42.
24. Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. Technology Appraisal Guidance 288. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NHS; 2013 [consultat desembre 2014]. Disponible a: <http://goo.gl/dRs7gt>
25. Dapagliflozin (Forxiga for treatment of type 2 diabetes. Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC); February 2013.
26. Dapagliflozin 5mg and 10mg film-coated tablets (Forxiga®) SMC No. (799/12). Bristol-Myers Squibb/ AstraZeneca. Scottish Medicines Consortium (SMC). Publicat gener 2013. Disponible a: <http://goo.gl/Y4m34g>
27. Dapagliflozin, 5mg and 10mg film-coated tablets (Forxiga®). SMC No. (799/12). Scottish Medicines Consortium (SMC); Publicat juliol 2014. [consultat desembre 2014]. Disponible a: <http://goo.gl/9lt066>
28. Dapagliflozin (Forxiga) and canagliflozin (Invokana). NPS RADAR; December 2013.
29. Press releases- Added benefit of dapagliflozin is not proven. German Institute for Quality and Efficiency (IQWiG); March 2013 [consultat desembre 2014]. Disponible a: <http://goo.gl/hP4VMJ>

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

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

#### Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: **Dapagliflozina.** Tractament de la diabetis mellitus tipus 2 en adults de 18 anys d'edat o més grans, per millorar el control glucèmic, en monoteràpia quan la dieta i l'exercici no assoleixen l'esmentat control en pacients que no tolerin metformina i com a tractament addicional en combinació amb altres hipoglucèmics incloent insulina, quan aquests, junt amb la dieta i l'exercici no aconsegueixen un control glucèmic adequat. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2015.

© 2015, Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

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

1a Edició, Gener 2015. Barcelona

Dipòsit Legal: B 3593-2015