

Argumentari dels aspectes clau de les pautes d'harmonització farmacoterapèutica de la diabetis *mellitus* tipus 2

Programa d'harmonització farmacoterapèutica
Àrea del Medicament
23 de novembre de 2017



CatSalut

Servei Català
de la Salut



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

L'autoria d'aquest document correspon a l'Àrea del Medicament del Servei Català de la Salut. Els autors són Diego Mena, Andrea Molina i Caridad Pontes.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Aspectes clau de les pautes d'harmonització farmacoterapèutica de la diabetis *mellitus* tipus 2. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.**



Avís legal

Aquesta obra està subjecta a una llicència Reconeixement- No Comercial- Sense Obres Derivades 4.0 Internacional de Creative Commons. Se'n permet la reproducció, distribució i comunicació pública sempre que se'n citi l'autor i no es faci un ús comercial de l'obra original ni de la generació d'obres derivades. La llicència completa es pot consultar a <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© 2017, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edició 2017: CatSalut – www.gencat.cat/catsalut

Índex

Abast i metodologia	4
1. Objectiu terapèutic en poblacions especials	4
2. Tractament alternatiu a metformina en el primer esglauó de tractament	5
3. Priorització de les sulfonilurees com a segon esglauó de tractamen	6
4. Contraindicació al tractament amb sulfonilurees	7
5. Risc cardiovascular associat a l'ús de sulfonilurees	8
6. Priorització de sitagliptina respecte a la resta dels iDPP-4	9
7. Insulinització vs. teràpia triple amb hipoglucemians no insulínics	10
8. Insulina d'elecció	11
9. Intensificació del tractament amb insulina	13
10. Valoració dels estudis de seguretat cardiovascular (empagliflozina i liraglutida)	14
11. Posicionament dels arGLP-1	16
12. Tractament d'elecció en el pacient obès	17
Annex. Objectiu glucèmic segons l'ADA	18
Bibliografia	19

Abast i metodologia

L'objectiu de les pautes d'harmonització de la diabetis *mellitus* tipus 2 (DM2) és incorporar les darreres novetats terapèutiques i científiques des de la perspectiva de l'atenció primària i comunitària, considerant en termes poblacionals els criteris d'eficiència i sostenibilitat de la prestació sanitària per garantir l'accessibilitat universal i l'equitat.

El procés d'elaboració de les recomanacions inclou la identificació dels punts d'acord i discrepància entre les guies prioritzades i la resolució d'aquestes últimes amb la participació d'un grup d'experts multidisciplinari per a la realització de recomanacions de selecció i priorització de medicaments i/o grups terapèutics, d'acord amb la política farmacèutica del Servei Català de la Salut.

L'objectiu d'aquest document és clarificar els arguments considerats, així com les fonts bibliogràfiques utilitzades, per a l'elaboració de les recomanacions més rellevants de les pautes d'harmonització de la DM2. S'han seleccionat els 12 punts que van generar més controvèrsia durant el procés de redacció de les pautes. El document actual fa referència a l'argumentari utilitzat durant el procés de redacció de les pautes el mes d'abril de 2017 i, per tant, no es fa referència a la bibliografia o documents posteriors a la seva publicació.

1. Objectiu terapèutic en poblacions especials

Recomanació de les pautes: *en pacients amb antecedents d'hipoglucèmia greu, curta esperança de vida, complicacions o en cas de pacient complex es recomanen objectius d'HbA1c menys estrictes.*

El control glucèmic és fonamental en el tractament de la DM2. Diferents estudis¹⁻³ han confirmat que el control glucèmic intensiu disminueix significativament les complicacions microvasculars de la DM2 i una relació entre l'HbA1c i aquestes complicacions.⁴ D'altra banda, l'increment en la mortalitat en diferents estudis que comparen un tractament intensiu davant del no intensiu suggereixen que els possibles riscos de reduir en excés l'HbA1c poden superar els beneficis en determinats pacients.⁵⁻⁹

No hi ha una evidència clara sobre quin ha de ser l'objectiu d'HbA1c en cada subpoblació de pacients amb DM2 i per establir-lo s'han de considerar múltiples aspectes. Les guies de pràctica clínica consideren un objectiu glucèmic variable en funció de les característiques individuals dels pacients. Així mateix, la decisió s'ha de prendre en conjunt amb el pacient, i s'han de reflectir les seves preferències, necessitats i possibilitats. En concret, les guies prioritzades⁹⁻¹² recomanen el següent:

- American Diabetes Association (ADA):⁹ indica que l'objectiu terapèutic s'ha d'individualitzar depenent de factors com el risc d'hipoglucèmia i altres efectes adversos, la duració de la DM2 i l'expectativa de vida, les comorbiditats i la presència de malaltia cardiovascular (CV), l'actitud i les expectatives del pacient i les característiques del sistema sanitari. (Annex)
- National Institute of Clinical Excellence (NICE):¹⁰ *consider relaxing the target HbA1c level on a case-by-case basis, with particular consideration for people who are older or frail.*
- Red de grupos de estudio de la diabetes en la atención primaria de la salud (RedGDPS):¹¹ *en pacientes con esperanza de vida limitada, ancianos mayores de 75 años e individuos con comorbilidad o historia previa de hipoglucemias o con DM de larga evolución, pueden ser apropiados objetivos menos estrictos de HbA1c (7-8%).*
- Institut Català de la Salut (ICS):¹² *cal individualitzar els objectius en els pacients d'edat avançada (> 75 anys), amb complicacions cròniques, llarga durada de la diabetis (> 10 anys) o una esperança curta de vida, ja que l'objectiu del tractament és la millora de la qualitat de vida i el control glucèmic no és prioritari. En aquests casos, valors del 8% o, fins i tot, superiors poden ser acceptables.*

En resum, no hi ha un acord sobre el valor objectiu d'HbA1c. Aquest s'ha d'individualitzar i considerar objectius menys estrictes en pacients amb risc més alt de complicacions associades al tractament.

2. Tractament alternatiu a metformina en el primer esglau de tractament

Recomanació de les pautes: *en cas d'intolerància o contraindicació a metformina es recomana considerar preferentment una sulfonilurea com a tractament d'inici. Cal evitar l'ús de glibenclàmida pel major risc d'hipoglucèmies.*

En l'actualitat, la metformina constitueix el fàrmac d'elecció per tractar la DM2 per la seva eficàcia, l'efecte neutre sobre el pes, la pràctica absència d'hipoglucèmies, l'acceptable tolerància i el seu cost econòmic favorable.² Pot produir intolerància gastrointestinal, que en els casos més greus pot comportar la discontinuació, i no s'ha d'utilitzar en pacients que presentin un filtrat glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m² o en insuficiència hepàtica greu.

Quan la metformina no està indicada, clàssicament s'ha recomanat l'ús de les sulfonilurees, per la seva alta eficàcia hipoglucemiant, extensa experiència d'ús i el seu baix cost. No obstant això, poden produir hipoglucèmies i augment del pes corporal (vegeu també l'apartat de risc CV de les sulfonilurees). S'ha referit que el risc d'hipoglucèmies és més elevat amb glibenclàmida i, en particular, quan aquesta s'empra en pacients amb factors de risc d'hipoglicèmia. Actualment, la comercialització de nous tractaments de la DM2 ha obert el ventall de possibilitats farmacològiques i ha provocat que les guies de pràctica clínica tendeixin, en general, a recomanar la individualització del tractament. En concret, les recomanacions de les guies consultades⁹⁻¹² estableixen el següent:

- ADA:⁹ *initial therapy (...) in patients with metformin contraindications or intolerance, consider an initial drug from another class under "Dual Therapy" and proceed accordingly.*

Glyburide (glibenclamide) is a longer-duration sulfonylurea and contraindicated in older adults.

- NICE:¹⁰ *in adults with type 2 diabetes, if metformin is contraindicated or not tolerated, consider initial drug treatment with: a dipeptidyl peptidase-4 or pioglitazone or a sulfonylurea.*

També s'indica que es poden utilitzar els iSGLT-2 en monoteràpia quan les sulfonilurees o la pioglitazona no siguin apropiades com una alternativa als iDDP-4.

- RedGDPS:¹¹ *cuando la metformina no se tolera o esta contraindicada, el tratamiento de inicio se ha de realizar con sulfonilureas. Se desaconsejan la glibenclàmida y la clorpropamida.*
- ICS:¹² *si existeix contraindicació o no es tolera la metformina, es pot prescriure una sulfonilurea.*

Glibenclàmida és la sulfonilurea que majors evidències té, però, per ser la més potent, és també la que més hipoglucèmies produeix, motiu pel qual s'han de triar altres sulfonilurees en cas de risc elevat d'hipoglucèmies.

Tot i que no totes les guies de pràctica clínica prioritzen un grup concret de fàrmacs per sobre d'uns altres per a pacients amb intolerància o contraindicació a la metformina, les sulfonilurees estan recollides en totes les recomanacions i, segons la guia, es preveuen com una opció prioritària o com una alternativa a considerar juntament amb altres grups terapèutics.

3. Priorització de les sulfonilurees com a segon esglaó de tractamen

Recomanació de les pautes: *en els pacients tractats amb metformina en monoteràpia i amb un mal control glucèmic al cap de 3-6 mesos, es recomana considerar afegir preferentment una sulfonilurea atès que aquesta és la combinació amb major experiència d'ús i la més cost-efectiva.*

Quan no s'assoleix l'objectiu terapèutic amb metformina, es recomana afegir un segon fàrmac, atès que el tractament combinat produeix reduccions d'HbA1c superiors a la monoteràpia.¹³ Les sulfonilurees s'han utilitzat clàssicament en aquest segon esglaó per la seva elevada eficàcia hipoglucèmicant,¹⁴ l'extensa experiència d'ús, el perfil conegut d'efectes adversos i el seu cost favorable. L'aparició de grups farmacològics amb mecanismes d'acció nous ha fet que es tendeixi a la individualització del tractament valorant, entre d'altres, l'eficàcia hipoglucèmicant, el risc d'hipoglucèmies, l'efecte sobre el pes, el perfil general d'esdeveniments adversos i el cost. Els secretagogs i la insulina s'associen a un major risc d'hipoglucèmies, si bé la prevalença és baixa amb totes les classes de fàrmacs.¹⁵ Hi ha pocs assaigs clínics que comparin de forma directa l'eficàcia i la seguretat de les diverses combinacions d'hipoglucèmicants.

No hi ha unanimitat entre les recomanacions de les guies de pràctica clínica,⁹⁻¹² i tot i que moltes no identifiquen una única opció per a la biteràpia, sí que es prioritzen certs grups:

- ADA:⁹ *if the A1C target is not achieved after approximately 3 months, consider a combination of metformin and one of these six treatment options: sulfonylurea, thiazolidinedione, DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, or basal insulin. Drug choice is based on patient preferences as well as various patient, disease, and drug characteristics, with the goal of reducing blood glucose levels while minimizing side effects, especially hypoglycemia.*

Cost-effectiveness models have suggested that some of the newer agents may be of relatively lower clinical utility based on high cost and moderate glycemetic effect.

- NICE:¹⁰ *in adults with type 2 diabetes, if metformin is contraindicated or not tolerated and initial drug treatment has not continued to control HbA1c to below the person's individually agreed threshold for intensification, consider dual therapy with: a DPP-4 inhibitor and pioglitazone or a DPP-4 inhibitor and a sulfonylurea or pioglitazone and a sulfonylurea. Treatment with combinations of medicines including sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors may be appropriate for some people with type 2 diabetes.*
- RedGDPS:¹¹ *en la mayoría de los casos, los iDPP-4, las sulfonilureas o la pioglitazona deberían añadirse a la metformina cuando el control glucémico no sea adecuado en monoterapia. En caso de intolerancia a la metformina, la pioglitazona o las sulfonilureas, se puede utilizar cualquier otro antidiabético. En pacientes que han padecido algún evento cardiovascular o de alto riesgo cardiovascular, con FG > 30 ml/min, se recomienda preferentemente añadir empagliflozina al tratamiento con metformina y/u otro fármaco antidiabético. Se recomienda añadir liraglutida como 2º fármaco en personas con DM2 que han padecido un evento cardiovascular y con IMC > 30 kg/m².*
- ICS:¹² *si el pacient no està controlat adequadament amb un fàrmac oral, s'ha d'associar un segon fàrmac de mecanisme d'acció diferent per aprofitar el seu efecte sinèrgic. L'associació d'elecció és: metformina + sulfonilurees.*

La referència a models de cost-efectivitat que fa la guia de l'ADA⁹ refereix a un informe del Comparative Effectiveness Public Advisory Council (CEPAC) de l'Institute for Clinical and Economic Review canadenc,¹⁶ que destacava el següent:

In assessing the evidence on second-line treatment options, CEPAC determined that the available evidence was inadequate to determine the superiority of DPP-4 inhibitors when added to metformin compared to metformin+sulfonylurea. The Council also considered the evidence inadequate for DPP-4 inhibitors when used as a third-line option with metformin and a sulfonylurea, in comparison to metformin+sulfonylurea+insulin. In the case of GLP-1 receptor agonists, the Council voted that this

drug class is more effective than sulfonylureas and insulin as either a second- or third-line treatment option, but has low comparative value due to substantially higher treatment costs. The evaluation of second-line treatment options found that sulfonylureas were a cost-effective addition for patients not achieving glycemic control on metformin alone (~\$8,500 canadian dollars per quality-adjusted life year QALY gained) (CADTH 2013 a). However, the model results showed that both DPP-4 inhibitors and all forms of basal insulin (human and analog) were less effective when added to metformin than metformin-sulfonylurea combination therapy, as well as more expensive. While the combination of metformin and GLP-1 receptor agonists produced the greatest number of QALYs in the evaluation, its greater expense yielded a very high incremental cost-effectiveness ratio in comparison to metformin+sulfonylureas (~\$560,000 canadian dollars per QALY gained).

En resum, si bé les guies de pràctica clínica difereixen quant al nombre de fàrmacs recomanats, totes inclouen les sulfonilurees com una opció vàlida a considerar, sempre en absència de contraindicació. Així mateix, també hi ha coincidència, a excepció de la guia de l'ICS,¹² en la recomanació de considerar els iDPP-4 i la pioglitazona en aquesta situació. Cal ressaltar, no obstant això, que hi ha referències^{9,16} que emfatitzen la manca de superioritat dels iDPP-4 respecte de les sulfonilurees en segona línia de tractament, i que els arGLP-1 no són cost-efectius respecte de les sulfonilurees, en base al fet que el cost per AVAQ amb sulfonilurees representa un 1,5% respecte del cost per AVAQ amb arGLP-1.

La tria de la segona línia de tractament ha de considerar la utilització d'alternatives considerades clínicament vàlides, però dins aquestes, també ha de considerar en termes poblacionals els criteris de cost-eficiència i sostenibilitat de la prestació sanitària. En aquest sentit, les sulfonilurees representen una alternativa vàlida clínicament i la que presenta una millor relació de cost-efectivitat documentada, per la qual cosa esdevenen prioritàries com a primera opció en combinació amb metformina, sempre en absència de contraindicació clínica.

4. Contraindicació al tractament amb sulfonilurees

Recomanació de les pautes: *les sulfonilurees estan contraindicades en pacients amb FGe < 30 ml/min/1,73 m², insuficiència hepàtica greu, alt risc d'hipoglucèmies (antecedents d'hipoglucèmies greus, deteriorament cognitiu rellevant i/o depressió major, pacients d'edat avançada pluripatològics amb discapacitats i/o IMC ≤ 18,5 kg/m²) i treballadors on el mínim risc d'hipoglucèmies no sigui acceptable (conductors de grans vehicles o maquinària pesada).*

Les sulfonilurees es consideren un dels tractaments d'elecció en pacients amb intolerància o contraindicació a metformina i com a segon esglau de tractament. No obstant això, existeixen algunes situacions en les quals el tractament amb una sulfonilurea no es considera adequat. Segons la fitxa tècnica, les sulfonilurees estan contraindicades en pacients amb insuficiència renal greu (FGe < 30 ml/min/1,73 m²) i insuficiència hepàtica greu.

D'altra banda, és conegut que el principal efecte advers associat a les sulfonilurees és el risc d'hipoglucèmia. Metanàlisis recents quantifiquen la incidència d'hipoglucèmies greus associades a sulfonilurees entre < 1% i un 1,6%.^{13,17} Per aquest motiu, les sulfonilurees també estan contraindicades en pacients amb risc alt d'hipoglucèmies. Amb l'evidència disponible, no s'ha definit clarament quin és el grup de pacients amb un risc augmentat de patir-les, i només en cohorts retrospectives de pacients s'han relacionat les hipoglucèmies amb determinades característiques basals. En base a la bibliografia,¹⁸⁻²⁰ i amb l'ajuda del grup d'experts, s'han intentat identificar quines són aquestes característiques associades a un superior risc d'hipoglucèmies:

- Antecedents d'hipoglucèmies greus
- Deteriorament cognitiu rellevant i/o depressió major
- Pacients d'edat avançada pluripatològics amb discapacitats
- IMC ≤ 18,5 kg/m²

Finalment, les sulfonilurees tampoc estan recomanades en treballadors on el mínim risc d'hipoglucèmies no sigui acceptable, com són els conductors de grans vehicles o de maquinària pesada.

5. Risc cardiovascular associat a l'ús de sulfonilurees

Recomanació de les pautes: *no hi ha cap menció específica.*

Hi ha estudis observacionals que han explorat l'associació entre el tractament amb sulfonilurees, considerades en conjunt com a grup terapèutic, incloent-hi sulfonilurees de diferents generacions, i el risc de mortalitat i/o esdeveniments CV respecte de la metformina i/o altres tractaments. Alguns estudis han descrit un increment de risc, mentre que altres no han trobat cap associació.

Es discuteix en aquests treballs que les associacions observades podrien atribuir-se tant a un major efecte cardioprotector de la metformina i d'altres fàrmacs, com a una possible cardiotoxicitat de les sulfonilurees mediada per les hipoglucèmies. Tanmateix, les associacions podrien ser resultat de la metodologia dels estudis o d'un ajustament insuficient per factors de confusió coneguts o desconeguts. Considerant la metodologia observacional, no es poden descartar biaixos d'indicació, és a dir, que la presència de factors clínics condicionin la indicació d'un o altre fàrmac (per exemple, sulfonilurees en comptes de metformina en pacients amb insuficiència renal), i que aquests factors al seu torn puguin augmentar el risc cardiovascular (increment del risc d'esdeveniments cardiovasculars en pacients amb insuficiència renal).

Cap guia prioritzada realitza un posicionament respecte a aquest tema. Per tant, es va realitzar una cerca bibliogràfica i es van seleccionar els articles més recents considerats de qualitat metodològica suficient.

Estudis retrospectius:

1. *Roumie et al.*:²¹ estudi de cohorts retrospectiu que utilitza dues bases de dades vinculades (National Veterans Health Administration i Medicare files) per comparar la mortalitat i els esdeveniments CV de la població amb inici de tractament hipoglicemiant amb metformina vs. inici de tractament hipoglicemiant amb sulfonilurea com a primera línia de tractament. L'estudi conclou que l'inici de tractament amb sulfonilurees s'associa a un augment del risc de mortalitat i d'esdeveniments cardiovasculars respecte de metformina.
2. *Morgan et al.*:²² estudi retrospectiu de cohorts que utilitza una base de dades (Clinical Practice Research Datalink) per comparar la mortalitat i la incidència d'un resultat combinat d'esdeveniment cardiovascular major (infart de miocardi o ictus) de la població amb inici de tractament hipoglicemiant amb metformina vs. inici de tractament hipoglicemiant amb sulfonilurea com a primera línia. L'estudi conclou que l'inici de tractament amb sulfonilurees s'associa a un augment del risc de mortalitat i d'esdeveniments cardiovasculars respecte de metformina.
3. *Ou et al.*:²³ estudi retrospectiu de cohorts emparellades per puntatge de propensió que utilitza la base de dades nacional de Taiwan per comparar els resultats clínics (mortalitat, esdeveniment cardiovascular major –infart de miocardi o ictus–, hospitalització per insuficiència cardíaca i hipoglicèmia) d'utilitzar iDPP-4 vs. sulfonilurees com a segona línia de tractament associada a metformina. El tractament amb iDPP-4 es va associar a menor mortalitat i a menor incidència d'ictus isquèmics i hipoglucèmies que les sulfonilurees.
4. *Floyd et al.*:²⁴ estudi de casos i controls on es compara el risc d'ictus o infart de miocardi en pacients tractats amb la combinació metformina + insulina vs. aquells tractats amb metformina + sulfonilurea. No es va detectar una diferència significativa del risc entre ambdues combinacions. Els resultats es van metanalitzar conjuntament amb els de l'estudi de *Roumie et al.*, conclouent-hi que no existeix una gran diferència en el risc d'ictus o infart de miocardi entre ambdues combinacions.

Metanàlisis:

1. *Phung et al.*:²⁵ metanàlisi que inclou assaigs clínics aleatoritzats (n = 12) i estudis observacionals (n = 17 estudis de cohorts i n = 4 estudis de casos-controls) que comparen els esdeveniments CV

de pacients tractats amb sulfonilurees vs. altres hipoglucemiants orals. Descriu un augment de risc de mortalitat CV i d'esdeveniments CV amb les sulfonilurees respecte de la resta de tractaments. En tots els casos, l'augment del risc CV de les sulfonilurees observat va ser a càrrec dels estudis observacionals, sense que s'observés aquesta tendència en els assaigs clínics aleatoritzats.

2. *Monami et al.*:²⁶ metanàlisi que inclou 115 assaigs clínics aleatoritzats de més de 6 mesos que comparen sulfonilurees vs. altres hipoglucemiants. La variable principal va ser la incidència d'esdeveniments cardiovasculars majors (MACE). No es van observar diferències en la variable principal, la incidència de MACE ni en la d'infarts de miocardi. Es va observar un augment del risc d'ictus i en la mortalitat total associat a les sulfonilurees (1,28 [1,03–1,60], $p = 0,02$ i 1,22 [1,01–1,49], $p = 0,047$, respectivament), tot i que els autors alerten de les limitacions dels estudis quant a la seva qualitat i la manera de referir la informació sobre esdeveniments CV i mort.
3. *Hemmingsen et al.*:²⁷ metanàlisi que inclou 14 assaigs clínics aleatoritzats (4.560 pacients). Reporta les dades comparatives entre sulfonilurees de segona i tercera generació vs. metformina i conclou que no hi ha un augment en la mortalitat de qualsevol causa, ni en la de causa CV. Troba un menor risc d'esdeveniments CV majors no fatals amb sulfonilurees que amb metformina, però es discuteix que en els estudis hi ha diferents definicions d'aquests esdeveniments.
4. *Simpson et al.*:²⁸ metanàlisi en xarxa que inclou 7 assaigs clínics aleatoritzats i 14 estudis observacionals (167.327 pacients), i que compara el risc de mortalitat CV de les diferents sulfonilurees. Glimpirida i gliclazida es van associar a un menor risc de mortalitat total i gliclazida a un menor risc de mortalitat CV respecte a glibenclàmida. El nivell d'heterogeneïtat va ser baix, i el d'inconsistència entre l'evidència directa i la indirecta també va ser baix, la qual cosa dona coherència als resultats.
5. *Varvaki et al.*:²⁹ metanàlisi que va incloure 47 assaigs aleatoritzats de 52 setmanes o més de durada, i comparatius amb sulfonilurees de segona i tercera generació, en monoteràpia o associades a metformina, respecte de diversos controls (incloent-hi insulina, metformina, glitazones, iDPP-4, iSGLT-2 i GLP-1), amb un total de 37.650 pacients. L'anàlisi va concloure que les sulfonilurees no s'associen a un augment del risc de mort total, mort CV, infart de miocardi o ictus, ni emprades en monoteràpia ni associades a metformina, i es podien descartar diferències del 0,5% o superiors.

Després de revisar l'evidència científica disponible, cal destacar que els resultats són discordants entre els diferents assaigs i entre les diferents sulfonilurees. Com a resum, en els estudis amb disseny prospectiu no es va observar majoritàriament un augment del risc CV, a diferència dels estudis amb disseny observacional retrospectiu; aquests dissenys no permeten establir amb robustesa conclusions de causalitat per les dificultats pròpies d'aquest tipus de dissenys per controlar biaixos. Els estudis més recents i les metanàlisis d'assaigs recents conclouen que les sulfonilurees de segona i tercera generació tampoc s'han associat amb un augment d'aquest risc. Per tant, actualment l'evidència disponible no permet concloure que les sulfonilurees recomanades a les pautes (gliclazida, glimepirida i glipizida) produeixin un augment del risc CV.

6. Priorització de sitagliptina respecte a la resta dels iDPP-4

Recomanació de les pautes: *sitagliptina és l'iDPP-4 amb major experiència d'ús i millor perfil de seguretat.*

Els iDPP-4 són una família de fàrmacs recomanats a les pautes d'harmonització generalment com a alternativa a les sulfonilurees. Actualment, n'hi ha cinc comercialitzats: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina i alogliptina.

Cap guia de pràctica clínica realitza una priorització d'un principi actiu del grup. No obstant això, com ja s'ha comentat a l'apartat d'abast i metodologia, un dels objectius de les pautes és, sempre que sigui possible, la priorització d'algun principi actiu de cada família de fàrmacs considerant criteris d'eficàcia, seguretat, conveniència i cost.

Els arguments per a la prioritització de sitagliptina sobre la resta d'iDPP-4 inclouen:

- La sitagliptina és l'iDPP-4 amb major experiència d'ús. Tot i que es van comercialitzar en un moment similar, a Catalunya les dades de consum mostren que hi ha més pacients exposats a la sitagliptina que a la vildagliptina i que a la resta d'iDPP-4.
- Pel que fa a la seguretat cardiovascular, la sitagliptina ha demostrat no incrementar el risc d'esdeveniments cardiovasculars respecte a placebo.³⁰ Per a la vildagliptina no s'ha realitzat un estudi específic de seguretat cardiovascular, si bé es va realitzar una metanàlisi de 25 estudis on es va concloure que no augmentava el risc d'esdeveniments cardiovasculars; aquesta aproximació es considera vàlida per part de l'FDA. Tot i que per a les agències reguladores és suficient, disposar d'un estudi a llarg termini amb un nombre elevat de pacients d'alt risc cardiovascular permet tenir dades addicionals del perfil de seguretat del fàrmac. La saxagliptina i l'alogliptina s'han associat amb un increment del risc d'hospitalitzacions per insuficiència cardíaca en els seus estudis de seguretat cardiovascular.³¹⁻³³ Encara no s'han publicat els estudis de seguretat cardiovascular de la linagliptina.
- Per a la vildagliptina s'han notificat casos rars de disfunció hepàtica, incloses hepatitis. En molts casos els pacients van estar asimptomàtics i els controls de funció hepàtica van tornar a la normalitat en interrompre el tractament. La vildagliptina no està recomanada en cas d'insuficiència hepàtica i s'ha de fer un monitoratge periòdic de les transaminases. Aquesta informació està recollida a la fitxa tècnica del producte.
- Tots els iDPP-4 es poden administrar en insuficiència renal. La linagliptina és l'únic iDPP-4 que no requereix ajust de dosi. L'existència de diferents presentacions comercialitzades amb diferents dosis facilita la dosificació en pacients amb insuficiència renal que requereixen tractament amb un iDPP-4.
- Respecte a la pauta, la sitagliptina s'administra una vegada al dia (i no conté lactosa com a excipient) i la vildagliptina dues vegades al dia. Aquest avantatge posològic es perd quan s'administra combinada amb metformina, ja que en aquest cas sempre s'ha d'administrar dues vegades al dia.
- Pel que fa a la linagliptina, com indica la fitxa tècnica, l'experiència clínica en pacients > 80 anys és molt limitada i es recomana precaució quan es tracta població d'edat avançada amb aquest fàrmac.

En resum, la sitagliptina és la gliptina amb major experiència d'ús. En absència de diferències d'eficàcia i cost, la recomanació es basa en el risc de toxicitat hepàtica de la vildagliptina i pel fet que aquesta necessita un monitoratge periòdic dels enzims hepàtics durant el tractament. A més, la vildagliptina no es pot donar en pacients amb insuficiència hepàtica. Ambdues han demostrat ser segures en pacients d'edat avançada i es poden donar en insuficiència renal ajustant la dosi.

7. Insulinització vs. teràpia triple amb hipoglucemians no insulínics

Recomanació de les pautes: *en els pacients que no assoleixen un bon control glucèmic tot i la biteràpia, es recomana iniciar insulinització basal amb NPH nocturna. La triple teràpia amb hipoglucemians no insulínics constitueix una possible alternativa si no es considera adequada la insulinització, habitualment per implicacions laborals o seguretat del pacient.*

Després del fracàs de la teràpia doble oral amb metformina + sulfonilurea, generalment s'ha recomanat afegir insulina basal degut a la seva alta eficàcia glucèmica i a la seva bona relació de cost-efectivitat.³⁴ La comercialització de nous grups farmacològics ha permès disposar de noves opcions de tractament per quan fracassa la biteràpia, per la qual cosa es fa necessari avaluar els avantatges i inconvenients de cada estratègia terapèutica.

El principal avantatge de la insulina és l'alta capacitat per reduir l'HbA1c, i les seves principals limitacions són el risc d'hipoglucèmies, més freqüent com més alta és la dosi o més complexa és la pauta, i la mateixa complexitat de la pauta. Com que no hi ha suficient evidència amb un disseny acceptable i/o variables no subrogades que compari la triple teràpia amb hipoglucemiant no insulínic vs. insulinització, de moment no està clar quina és la millor estratègia de tractament. Respecte a aquesta qüestió, les guies prioritzades⁹⁻¹² recomanen:

- ADA:⁹ no dona una recomanació d'una estratègia terapèutica per sobre de l'altra. Literalment: *if the A1C target is not achieved after approximately 3 months of dual therapy, proceed to a 3 drug combination.*

En les recomanacions generals del tractament de la DM2 s'indica: *for patients with type 2 diabetes who are not achieving glycemic goals, insulin therapy should not be delayed.*

- NICE:¹⁰ *in adults with type 2 diabetes, if dual therapy with metformin and another oral drug has not continued to control HbA1c to below the person's individually agreed threshold for intensification, consider either: triple therapy with: metformin, a DPP-4 inhibitor and a sulfonylurea or metformin, pioglitazone and a sulfonylurea or starting insulin-based treatment.*
- RedGDPS:¹¹ s'escull el tercer esglaó en funció del perfil de pacient. Tot i que aclareix en una recomanació:

El análisis de coste-efectividad sugiere la adición de insulina NPH como primera opción en pacientes con DM2 mal controlada con MET + SU, mientras que, en situaciones en las que no se considera adecuada la prescripción de insulina, la opción más coste-efectiva sería un iDPP-4 o la pioglitazona.

- ICS:¹² segons l'algorisme de tractament, el tercer esglaó d'elecció és la insulina NPH.

Per tant, es recomana considerar la insulinització com a primera elecció en el tercer esglaó. Si a criteri clínic la insulinització no es considera adequada, s'ha d'optar per una triple teràpia amb hipoglucemiant no insulínic. La decisió sobre la insulinització/no insulinització depèn de la valoració mèdica després de considerar individualment les característiques i les necessitats de cada pacient.

8. Insulina d'elecció

Recomanació de les pautes: *la insulina NPH es recomana com a insulina d'elecció, considerant com a alternativa "l'ús d'anàlegs d'acció prolongada en el cas que es presentin episodis recurrents d'hipoglucèmia amb l'NPH, o que existeixi la necessitat de simplificar la pauta i amb l'anàleg es redueixi el nombre d'administracions".*

La insulina és un fàrmac fonamental en el tractament farmacològic de la DM2, ja que pot tenir un paper molt important en qualsevol moment de la malaltia i, especialment, en algunes situacions concretes: pacients amb símptomes d'hiperglucèmia o insulinoopènia, insuficiència renal, amb valors molt elevats d'HbA1c, en fases avançades de la malaltia, en episodis de descompensació o malaltia intercurrent i durant la gestació. És el fàrmac amb més eficàcia en la reducció de l'HbA1c, més fisiològic i amb menys contraindicacions, però amb un risc més alt d'hipoglucèmies i pot provocar augment de pes.

Hi ha principalment dos tipus de pacients candidats a iniciar tractament amb insulina: un pacient tractat amb fàrmacs hiperglucemiant amb simptomatologia hiperglucèmica en el marc d'un quadre intercurrent, o durant l'ingrés hospitalari, en el qual la insulinització sol ser transitòria, i un pacient on els hipoglucemiant no insulínics no són suficients per aconseguir els objectius de control d'HbA1c. És en aquest darrer tipus de pacient, on el tractament amb insulina acostuma a ser crònic, en el qual es centra l'evidència i les recomanacions descrites a continuació.

Per escollir la insulina d'elecció s'han de considerar les diferències entre insulines i els possibles beneficis associats a cadascuna d'elles. L'NPH és una insulina humana amb molta experiència d'ús i un cost substancialment menor que el dels anàlegs d'acció prolongada, però no té un patró pla d'alliberament i poden ser necessàries dues administracions diàries. S'ha proposat que els anàlegs, en tenir un perfil farmacocinètic amb un alliberament més pla al llarg del temps, tindrien un suposat avantatge en termes de seguretat sobre l'NPH, produint menys hipoglucèmies, i el fet de tenir una posologia més còmoda podria suposar una major adherència.

S'han consultat diferents metanàlisis que comparen la insulina NPH amb els anàlegs d'insulina.

1. *Horvath et al.*:³⁵ metanàlisi amb metodologia Cochrane de l'any 2007 que inclou 6 assaigs clínics aleatoritzats de durada ≥ 24 setmanes, que comparen anàlegs d'insulina de llarga durada (detemir i glargina) davant de l'NPH. No es van observar diferències en el control glucèmic entre fàrmacs, i conclou que només hi ha un petit benefici clínic a favor dels anàlegs en termes d'hipoglucèmia simptomàtica nocturna i total, però no d'hipoglucèmies greus.
2. *Rys et al.*:³⁶ metanàlisi recent (2015) que inclou 28 assaigs aleatoritzats amb 12.669 pacients diabètics tipus 2. Compara glargina \pm bolus d'insulina associada amb hipoglucèmiants no insulínics vs. el mateix règim d'NPH quant al nombre d'hipoglucèmies per assolir l'HbA1c objectiu. No troba diferències entre glargina i NPH en la proporció de pacients que assoleixen l'objectiu d'HbA1c, ni a nivell d'hipoglucèmies totals, i s'observa una disminució en el nombre d'hipoglucèmies nocturnes (RR = 0,89 [0,83; 0,96]) i les simptomàtiques (0,89 [0,83; 0,96]) per assolir l'HbA1c amb la insulina glargina respecte d'NPH. No s'avalua el nombre de hipoglucèmies totals per assolir l'HbA1c objectiu.

No es disposa de cap publicació que evidenciï que els anàlegs d'insulina d'acció prolongada millorin l'adherència.

Adicionalment, un informe del Comparative Effectiveness Public Advisory Council (CEPAC) de l'Institute for Clinical and Economic Review canadenc¹⁶ destacava el següent:

In evaluating the evidence on different insulin formulations, CEPAC determined that NPH insulin (intermediate-acting human insulin) is functionally equivalent to long-acting insulin analogs, and has "high" comparative value. A Cochrane review of eight randomized control trials (RCTs) comparing NPH insulin to insulin analogs found no significant between-group differences in glycemic control, changes in body weight, or adverse events, with the exception of a reduction in nonsevere hypoglycemia for insulin analogs. NPH insulin is also much less expensive— average wholesale prices are approximately one-third of those for insulin analogs. (Institute for Clinical and Economic Review).

D'altra banda, respecte a les guies prioritzades⁹⁻¹² les recomanacions són les següents:

- ADA:⁹ *while there is evidence for reduced risk of hypoglycemia with newer, longer-acting, basal insulin analogs, people with type 2 diabetes without history of hypoglycemia or severe hypoglycemia may use NPH safely at much lower cost. There have been substantial increases in the price of insulin over the past decade and the cost-effectiveness of different antihyperglycemic agents is an important consideration when selecting therapies.*
- NICE:¹⁰ *start insulin therapy for adults with type 2 diabetes from a choice of a number of insulin types and regimens: Offer NPH insulin injected once or twice daily according to need. Consider starting both NPH and short-acting insulin (particularly if the person's HbA1c is 75 mmol/mol 9.0% or higher), administered either separately or as a pre-mixed (biphasic) human insulin preparation.*

Consider, as an alternative to NPH insulin, using insulin detemir or insulin glargine if: the person needs assistance from a carer or healthcare professional to inject insulin, and use of insulin detemir or insulin glargine would reduce the frequency of injections from twice to once daily or the person's lifestyle is restricted by recurrent symptomatic hypoglycaemic episodes or

the person would otherwise need twice-daily NPH insulin injections in combination with oral glucose-lowering drugs.

En l'anàlisi econòmica s'indica "*NPH should be preferred as first line insulin, rather than a long acting analogue. The analogues have modest advantages but at present much higher costs*".

- RedGDPS:¹¹ *se recomienda iniciar el tratamiento basal en combinación con antidiabéticos orales con una dosis de insulina NPH en pacientes con bajo riesgo de hipoglucemias. Si llega a la dosis de 25-30 UI, se debe pautar en 2 dosis para evitar hipoglucemias nocturnas o cambiar a análogo basal (glargina o detemir). Los análogos de acción lenta de la insulina estarían indicados en pacientes con alto riesgo de hipoglucemias o de predominio nocturno, y en problemas de tipo asistencial o social en los casos en que la dosis única sea la solución.*
- ICS:¹² *la insulina protamina neutra Hagedorn (NPH) constitueix el tipus d'insulina amb major experiència d'ús en atenció primària i la utilitzada en la major part d'assaigs clínics (en monoteràpia o associada a fàrmacs orals).*

9. Intensificació del tractament amb insulina

Recomanació de les pautes: *cal considerar una pauta intensificada d'insulina quan no s'assoleixen els valors d'HbA1c objectiu amb insulina basal ± hipoglucemiants orals (basal-plus, basal-bolus o barreges bifàsiques).*

En els pacients amb mal control glucèmic tractats amb insulina basal, la intensificació té l'objectiu de controlar la hiperglucèmia postprandial i les possibles complicacions que poden produir aquestes glucèmies elevades. No hi ha evidències sòlides que estableixin quina pauta d'intensificació és d'elecció ni quan és el millor moment per intensificar el tractament.

L'elecció del tipus d'intensificació es basa principalment en l'objectiu terapèutic establert, els valors de les glucèmies postprandials, el grau de control necessari, les preferències i les possibilitats del pacient. Les opcions són:

- Afegir bolus d'insulina prandial (estratègies basal-plus i basal-bolus)
- Canviar la insulina basal per barreges d'insulines bifàsiques
- Afegir un hipoglucemiant no insulínic

Tradicionalment, l'única opció per intensificar el tractament amb insulina basal era l'addició de diferents pautes d'insulina, ja sigui amb dosis d'insulina ràpida en diferents règims o amb barreges bifàsiques. La intensificació amb barreges d'insulines premesclades es caracteritza per ser un règim poc flexible, atès que no es pot augmentar o disminuir la dosi de cada insulina individualment, però poden estalviar punxades al pacient i ser útils en pacients amb àpats estables. Les pautes amb múltiples dosis d'insulina ràpida permeten un control més estricte i són més flexibles, però impliquen més injeccions i major complexitat.

El regim d'intensificació amb hipoglucemiants no insulínics amb més evidència disponible és la intensificació amb arGLP-1, tot i que l'evidència prové d'assaigs a < 52 setmanes que mesuren només variables subrogades, per la qual cosa no es disposa de dades robustes sobre variables cardiovasculars finalistes. Respecte de la intensificació amb insulina, els arGLP-1 poden estalviar punxades i disminuir el risc d'hipoglucèmies, però produeixen més problemes d'intolerància gastrointestinal, tenen una menor experiència d'ús i un cost molt superior al règim insulínic.

Segons les guies prioritzades,⁹⁻¹² si no s'assoleix l'objectiu glucèmic amb insulines basals ± hipoglucemiants orals, s'ha d'intensificar el tractament insulínic amb:

- ADA:⁹ *if basal insulin has been titrated to an acceptable fasting blood glucose level, but A1C remains above target, consider advancing to combination injectable therapy to cover postprandial glucose excursions. Options include adding a GLP-1 receptor agonist or mealtime insulin,*

consisting of one to three injections of rapid-acting insulin analog (lispro, aspart, or glulisine) administered just before eating. A less studied alternative, transitioning from basal insulin to twice-daily premixed (or biphasic) insulin analogs. Studies have demonstrated the noninferiority of basal insulin plus a single injection of rapid-acting insulin at the largest meal, relative to basal insulin plus a GLP-1 receptor agonist, relative to two daily injections of premixed insulins. Basal insulin plus GLP-1 receptor agonists are associated with less hypoglycemia, and with weight loss instead of weight gain, but may be less tolerable and have a greater cost.

- NICE:¹⁰ *monitor adults with type 2 diabetes who are on a basal insulin regimen (NPH insulin, insulin detemir or insulin glargine) for the need for short-acting insulin before meals (or a pre-mixed biphasic insulin preparation).*
- RedGDPS:¹¹ *en la persona con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con insulina basal que no alcanza los objetivos de control deseables, se recomienda realizar la intensificación del tratamiento añadiendo insulina regular/rápida o análogos de acción rápida. Esta se sugiere, normalmente, antes de la comida principal.*

En pacientes con un índice de masa corporal > 35 kg/m², obesos, con antecedentes de hipoglucemias o que no quieren múltiples dosis de insulina, se aconseja la alternativa del tratamiento con arGLP-1 antes que la intensificación con insulina prandial.

- ICS:¹² *si persisteixen HbA1c elevades amb glucèmies basals acceptables, cal considerar la pràctica de perfils de glucèmia preprandials i postprandials per valorar l'addició de suplementes d'insulina ràpida abans dels àpats.*

Com a conclusió, no hi ha una evidència consistent que indiqui la millor estratègia d'intensificació del tractament insulínic. La majoria de guies de pràctica clínica consultades recomanen la intensificació amb diferents pautes d'insulina com l'opció preferent.

10. Valoració dels estudis de seguretat cardiovascular (empagliflozina i liraglutida)

Recomanació de les pautes: *quan s'esculli un iSGLT-2 o un arGLP-1 en un pacient amb malaltia CV establerta, es recomana utilitzar els que hagin demostrat en aquesta població un benefici a nivell CV.*

La publicació de resultats que relacionaven l'ús de rosiglitazona amb un augment del risc d'infart de miocardi i mortalitat CV va incrementar la preocupació de les agències reguladores (FDA i EMA) per la seguretat CV dels nous hipoglucemiants. En aquest context, des de l'any 2008 es sol·licita als laboratoris titulars la realització d'estudis de seguretat CV comparatius amb placebo en poblacions de risc augmentat per a esdeveniments de tipus cardiovascular, o metanàlisis dels estudis fase II i III per demostrar que el nou hipoglucemiant no produeix més esdeveniments CV majors que el grup de control sense aquest fàrmac.

Aquest tipus d'estudis ha permès generar algunes alarmes de seguretat d'aquests fàrmacs, ja que s'ha conegut millor el seu perfil cardiovascular,³⁷⁻³⁹ malgrat que la majoria dels estudis que s'han publicat han permès concloure la seguretat CV del nou hipoglucemiant en demostrar la no inferioritat respecte a un placebo o al grup control dels assaigs clínics. En el moment de publicació de la pauta d'harmonització, es disposava d'informació sobre dos fàrmacs que, en estudis de seguretat CV, havien mostrat no inferioritat i addicionalment superioritat respecte a placebo, el cas d'empagliflozina i liraglutida.⁴⁰⁻⁴¹

Estudi EMPA-REG

L'estudi EMPA-REG⁴⁰ tenia com a objectiu principal demostrar la no inferioritat en termes de seguretat CV (variable composta per mort per causa CV, infart de miocardi no fatal –excloent-hi infart de miocardi silent– o ictus no fatal) d'empagliflozina respecte a placebo, afegits tots dos tractaments a un tractament de base habitual en pacients amb un risc augmentat de malaltia cardiovascular

isquèmica. Un cop conclusa la no inferioritat a placebo, el protocol considerava anàlisis subsegüents de tipus jerarquitzat que permetien analitzar la superioritat per a la variable principal i els resultats per a cadascun dels components de la variable principal.

L'estudi va concloure la no inferioritat a placebo en la primera anàlisi, i a continuació es va examinar la hipòtesi de superioritat. Es va observar una reducció del 14% relativa (IC 95% entre 1% i 21%) en el risc instantani per a la variable principal composta. Dels tres components de la variable principal, no es van observar diferències per a cap dels dos monocomponents de tipus aterotrombòtic, i les diferències van ser en la variable principal atribuïbles bàsicament a la mortalitat de causa cardiovascular. Entre altres variables, es va observar una reducció del risc d'hospitalització per insuficiència cardíaca.

The primary outcome occurred in a significantly lower percentage of patients in the empagliflozin group (490 of 4687 [10.5%]) than in the placebo group (282 of 2333 [12.1%]) (hazard ratio in the empagliflozin group, 0.86; 95.02% confidence interval [CI], 0.74 to 0.99; $P < 0.001$ for noninferiority and $P = 0.04$ for superiority).

As compared with placebo, empagliflozin resulted in a significantly lower risk of death from cardiovascular causes (hazard ratio, 0.62; 95% CI, 0.49 to 0.77; $P < 0.001$), death from any cause (hazard ratio, 0.68; 95% CI, 0.57 to 0.82, $P < 0.001$), and hospitalization for heart failure (hazard ratio, 0.65; 95% CI, 0.50 to 0.85; $P = 0.002$).

Cal destacar que no es tracta d'una comparació directa de pautes hipoglucèmiques en esglaons terapèutics equivalents, sinó d'una comparació respecte de placebo afegint el tractament a una pauta de base, de manera que l'estudi permet concloure la seguretat respecte d'un placebo, però no l'eficàcia respecte d'altres opcions hipoglucèmiques per a la prevenció del risc de malaltia aterotrombòtica. L'observació de canvis en la mortalitat sense efectes en esdeveniments aterotrombòtics suggereix manca d'efecte sobre els mecanismes més freqüents de morbiditat en pacients diabètics amb risc elevat de malaltia CV. L'observació de diferències en el risc d'hospitalització per insuficiència cardíaca és de caire exploratori i requereix confirmació.

Tanmateix, cal valorar els resultats en el context que el disseny original incloïa una definició de la variable principal que va ser modificada durant l'estudi, i que la significació de l'anàlisi principal de l'estudi emprant la definició inicial no assoliria la significació estadística.

Es pot consultar l'avaluació del Consell Assessor de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (CAMAPC) respecte d'empagliflozina a:
<http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/empagliflozina>.

Estudi LEADER

L'estudi LEADER⁴¹ tenia com a objectiu principal demostrar la no inferioritat en termes de seguretat CV (mort per causes CV, infart de miocardi no fatal –inclòs silent– o ictus no fatal) de liraglutida respecte a placebo, amb una aproximació a anàlisis subsegüents de tipus jerarquitzat, on la conclusió de no inferioritat permetia l'anàlisi de superioritat per a la variable principal. En aquesta segona anàlisi es va concloure una reducció del risc instantani per a la variable principal d'un 13% relatiu (IC entre un 3% i un 22%).

The primary composite outcome occurred in fewer patients in the liraglutide group (608 of 4668 patients [13.0%]) than in the placebo group (694 of 4672 [14.9%]) (hazard ratio, 0.87; 95% confidence interval [CI], 0.78 to 0.97; $P < 0.001$ for noninferiority; $P = 0.01$ for superiority).

Death from cardiovascular causes occurred in fewer patients in the liraglutide group (219 patients [4.7%]) than in the placebo group (278 [6.0%]) (hazard ratio, 0.78; 95% CI, 0.66 to 0.93; $P = 0.007$). The rate of death from any cause was also lower in the liraglutide group (381 patients [8.2%]) than in the placebo group (447 [9.6%]) (hazard ratio, 0.85; 95% CI, 0.74 to 0.97; $P = 0.02$).

Cal destacar, igual que en el cas anterior, les limitacions en l'extrapolabilitat dels resultats de l'estudi de seguretat CV de liraglutida per concloure un efecte diferencial al d'altres fàrmacs en la reducció d'esdeveniments CV quan s'utilitzen en les mateixes condicions, ja que es tracta d'un disseny "add-

on" comparatiu a placebo, i no comparacions directes de pautes hipoglucemiants en esglaons terapèutics equivalents.

En conclusió, els estudis de seguretat cardiovascular d'empagliflozina i liraglutida descarten un efecte deleteri sobre la morbiditat CV d'aquests dos fàrmacs, però a conseqüència del seu disseny, no permeten concloure superioritat en aquest aspecte respecte als altres tractaments hipoglucemiants. Per aquest motiu, els resultats dels estudis no són apropiats per fer una prioritització d'aquests dos fàrmacs per sobre d'altres grups terapèutics disponibles d'acord amb potencials efectes col·laterals beneficiosos sobre el risc cardiovascular.

11. Posicionament dels arGLP-1

Recomanació de les pautes: *en cas de triple teràpia amb hipoglucemiants no insulínics, s'ha de seleccionar el tercer fàrmac segons el perfil del pacient i les seves comorbiditats. Es recomana reservar els arGLP-1 per a pacients amb IMC ≥ 35 kg/m².*

L'any 2011 es va comercialitzar el primer principi actiu del grup dels arGLP-1, una nova família terapèutica relacionada amb el pèptid similar al glucagó. Són un grup de fàrmacs que aconsegueixen bones reduccions d'HbA1c i poden produir un descens del pes (vegeu també l'apartat de tractament d'elecció en el pacient obès), però s'administren per via subcutània, tenen menys experiència d'ús que altres grups terapèutics, hi ha algunes incerteses sobre la seva seguretat i són el grup farmacològic amb el cost més alt. Pel que fa a les reaccions adverses, el problema més freqüent és la intolerància gastrointestinal.

El Ministeri de Sanitat ha establert un finançament selectiu per als arGLP-1, i els reserva només per a pacients amb IMC > 30 kg/m², motiu pel qual requereixen visat d'inspecció. Tot i aquesta condició de finançament, la seva ubicació terapèutica ha de tenir en compte consideracions comparatives amb les altres estratègies disponibles. Les guies prioritzades⁹⁻¹² estableixen les recomanacions següents sobre aquest grup farmacològic:

- ADA:⁹ no es prioritzen els fàrmacs i posiciona als arGLP-1 com una alternativa en segon i tercer esglau de tractament, juntament amb la resta d'opcions, a escollir individualitzadament segons el pacient.
- NICE:¹⁰ *if triple therapy with metformin and 2 other oral drugs is not effective, not tolerated or contraindicated, consider combination therapy with metformin, a sulfonylurea and a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) mimetic for adults with type 2 diabetes who:*
 - *Have a BMI of 35 kg/m² or higher (adjust accordingly for people from black, Asian and other minority ethnic groups) and specific psychological or other medical problems associated with obesity or*
 - *have a BMI lower than 35 kg/m² and: for whom insulin therapy would have significant occupational implications or weight loss would benefit other significant obesity-related comorbidities.*

Els arguments de suport i les consideracions per a les recomanacions del NICE⁴² són:

The GDG discussed the evidence of combinations including GLP-1 mimetics and noted that while triple non-insulin based drug combinations including GLP-1 mimetics had better weight profiles, there was some uncertainty in the data. In addition, none of the GLP-1s triple combinations were shown to be significantly different in changes in HbA1c levels compared to metformin-NPH insulin. However, the GDG agreed that to facilitate a flexible approach to enable access for individuals most likely to benefit, this combination should be available to people for whom obesity is a concern (with due consideration given to different body mass index thresholds in ethnic minority groups), and only where other triple oral combinations are contraindicated or not effective (...).

The GDG considered that GLP-1 mimetic combinations may be a cost-effective option for people with high BMIs who would require high doses (and therefore costs) of insulin, or for whom other treatment options were not tolerated or were contraindicated. (...) However, the GDG noted the high costs of these treatment options and their associated stopping rules that were designed to ensure they do not continue to be prescribed without substantial gains being achieved.

- RedGDPS:¹¹ considera els arGLP-1 com una opció en triple teràpia. D'altra banda, recomana: *considerar la adició de un arGLP-1 como terapia de tercera línea en lugar de insulina en pacientes obesos con un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m² (condición de visado para su reembolso por la Seguridad Social en España para todos los arGLP-1, excepto la albiglutida) o con dificultades personales o laborales para la insulización, o bien por falta de eficacia o intolerancia previas.*
- ICS:¹² en l'algorisme de tractament es citen els ArGLP-1 com una opció en triple teràpia quan no es considera la insulinització.

Finalment, a l'estudi LEADER,⁴¹ en una anàlisi del benefici mostrat per liraglutida es va observar que era depenent principalment de la població amb IMC > 30 kg/m². En base a totes aquestes consideracions, i al fet que l'experiència d'ús d'aquests fàrmacs és encara limitada, es considera apropiat limitar l'ús d'aquests fàrmacs a les situacions proposades a la pauta d'harmonització.

Pel que fa als diferents arGLP-1 disponibles al mercat, hi ha algunes diferències entre els membres del grup, i en la selecció s'ha de tenir en compte que l'albiglutida* té un efecte modest en la reducció ponderal comparat amb la resta d'arGLP-1 (tot i una millor tolerància gastrointestinal), i que exenatida diària requereix de dues punxades diàries, ambdós importants desavantatges respecte a la resta del grup.

*Nota posterior: recentment retirat de comercialització.

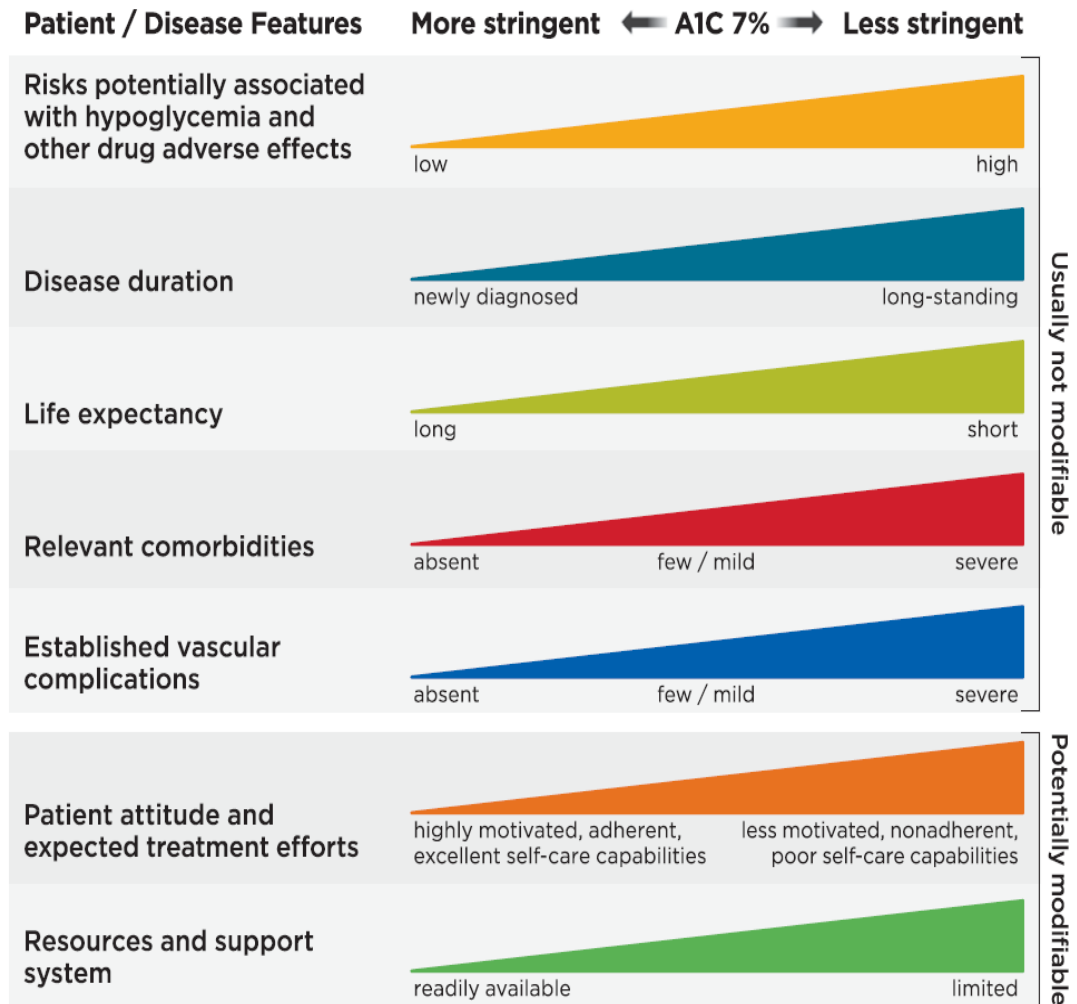
12. Tractament d'elecció en el pacient obès

Recomanació de les pautes: *la combinació metformina més sulfonilurea és l'associació recomanada de forma preferent per a la majoria de pacients, incloent-hi els que presenten sobrepès, per l'elevada eficàcia de les sulfonilurees, la major experiència d'ús i la millor relació de cost-efectivitat.*

En el pacient amb sobrepès o obesitat, la pèrdua de pes ha de ser un objectiu prioritari, ja que comporta reduccions significatives de l'HbA1c. Fins al moment, l'estudi més adequat en termes metodològics que va avaluar l'impacte d'una intervenció higienicodietètica per reduir el pes va demostrar una reducció d'aproximadament un 8% del pes corporal en un any, sostinguda fins al 2,5% en 10 anys, sense mostrar diferències en la morbiditat i mortalitat CV, tot i que sí certes reduccions en l'HbA1c.⁴³ S'ha establert que una diferència respecte al pes basal com a mínim del 5% es pot considerar clínicament rellevant, ja que s'ha associat amb disminucions d'HbA1c.⁴⁴ Respecte a la farmacoteràpia, la insulina, les sulfonilurees i la pioglitazona s'associen a un augment de pes. Concretament, les sulfonilurees provoquen un increment quantificat en recents metanàlisis en 1-2,5 kg.¹⁴⁻¹⁵ Per contra, els iSGLT-2 i els arGLP-1 aconsegueixen una reducció de 2-3 kg de pes,^{44,45} amb una resposta individual molt variable.

En conclusió, tot i el increment de pes degut a les sulfonilurees i la disminució que poden comportar els iSGLT-2 i els arGLP-1, aquestes variacions descrites són de magnitud inferior a les que s'han proposat com a rellevants des del punt de vista de pronòstic cardiovascular. No hi ha cap evidència que contraindiqui la utilització de sulfonilurees en pacients obesos ni cap estudi que correlacioni l'increment del pes secundari a la utilització de sulfonilurees amb conseqüències de morbimortalitat. D'altra banda, es desconeix la rellevància clínica de la disminució de pes que poden comportar els iSGLT-2 i els arGLP-1, atès que en molts casos no assoleix el 5% abans mencionat.

Annex. Objectiu glucèmic segons l'ADA⁹



Bibliografia

1. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103–117.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–865.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853.
4. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412–419.
5. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–139.
6. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al.; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419–430.
7. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–2559.
8. Duckworth WC, Abraira C, Moritz TE, et al.; Investigators of the VADT. The duration of diabetes affects the response to intensive glucose control in type 2 subjects: the VA Diabetes Trial. *J Diabetes Complications* 2011;25:355–361.
9. Standards of medical care in diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017 Jan; 40 (Supplement 1). Disponible a: http://professional.diabetes.org/sites/professional.diabetes.org/files/media/dc_40_s1_final.pdf
10. National Institute of Clinical Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidelines NG28 2015.
11. Fundación redGDPS. Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2. 2016. Disponible a: <http://www.redgdps.org/guia-de-actualizacion-en-diabetes-20161005/>
12. Institut Català de la Salut (ICS). Guia de pràctica clínica per a l'abordatge de la diabetis mellitus tipus 2, 2ª ed (2013).
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Second- and third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes: update. CADTH Optimal Use Report, n.o 3.1. 2013. Disponible a: <http://www.cadth.ca/en/products/optimal-use/diabetes-month/second-and-third-line-therapy>
14. Hirst J, Farme A, Dya A, Lung C, Stevens J. Estimating the effect of sulphonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* (2013) 56:973–984.
15. Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsberry WJ, Kohn CG, Doleh Y, et al. Comparative Efficacy and Safety of Antidiabetic Drug Regimens Added to Metformin Monotherapy in patients with Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis. *Plos one*. 2015;10(4):e0125879.
16. Comparative Effectiveness Public Advisory Council. Institute for Clinical and Economic Review. Controversies in the Management of Patients with Type 2 Diabetes Internet. Disponible a: <http://icer-review.org/wp-content/uploads/2015/03/CEPAC-T2D-Final-Report-December-22.pdf>
17. Schopman J, Simon A, Hoefnagel S, Hoekstra J, Scholten R, Holleman F. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulphonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014; Jan;30(1):11-22.
18. Simona D, de Pablos P, Parhofer K, Gönder L, Duprat I, Vandenberghe H, et al. Hypoglycaemic episodes in patients with type 2 diabetes risk factors and associations with patient-reported outcomes: The PANORAMA Study. *Diabetes Metab*. 2015;41(6):470-9.
19. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandon J, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b5444.
20. Edridge CL, Dunkley AJ, Bodicoat DH, Rose TC, Gray LJ, Davies MJ, et al. Prevalence and Incidence of Hypoglycaemia in 532,542 People with Type 2 Diabetes on Oral Therapies and Insulin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population Based Studies. *PLoS ONE* (2015) 10(6): e0126427.
21. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, Grijalva C, Liu X, Murff H et al. Comparative effectiveness of sulphonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012 Nov 6;157(9):601-10.

22. Morgan CL, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, Holden SE, Currie CJ. Association between first-line monotherapy with sulphonylurea versus metformin and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a retrospective, observational study. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Oct;16(10):957-62.
23. Ou SM, Shih CJ, Chao PW, Chu H, Kuo S, Lee Y et al. Effects on Clinical Outcomes of Adding Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Versus Sulfonylureas to Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med.* 2015 Nov 3;163(9):663-72.
24. Floyd JS, Wiggins KL, Sitlani CM, Flory JH, Dublin S, Smith N et al. Case-control study of second-line therapies for type 2 diabetes in combination with metformin and the comparative risks of myocardial infarction and stroke. *Diabetes Obes Metab.* 2015 Dec;17(12):1194-7.
25. Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, Engel SS, Rajpathak SN. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2013 Oct;30(10):1160-71.
26. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Oct;15(10):938-53.
27. Hemmingsen B, Schroll JB, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, Sonne D et al. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *CMAJ Open.* 2014 Jul 22;2(3):E162-75.
28. Simpson S, Lee J, Choi, S Vandermeer B, Abdelmoneim A, Featherstone T. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 43–51.
29. Varvaki D, Catani L, Reck L, Bauermann C, Gross JL. The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS Med* 2016 Apr 12;13(4):e1001992.
30. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Jul 16;373(3):232-42.
31. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317-26.
32. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327-35.
33. Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 5 Abril 2016. Disponible a: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.htm>
34. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes: update. CADTH optimal use report. Vol. 3. No 1b. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013.
35. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD005613.
36. Rys P, Wojciechowski P, Rogoz-Sitek A, Nieszczyoski G, Lis J, Syta A et al. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2015 Aug;52(4):649-62.
37. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317-26.
38. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327-35.
39. Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 5 Abril 2016. Disponible a: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.htm>
40. 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.
41. Marso S, Daniels G, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Man J.F, Nauk M. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 July 28; 375:311-322.
42. National Institute of Clinical Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidelines NG28 2015. Full economics report. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/evidence/appendix-f-full-health-economics-report-pdf-2185320355>.
43. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:145–54.

44. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1992;16:397–415.
45. Hyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e009417.