



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de saxagliptina/dapagliflozina (Qtern®) en DMT2

IPT, 11/2017. V1

Fecha de publicación: 21 de marzo de 2018[†]

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad crónica que a largo plazo se asocia a complicaciones micro y macrovasculares, las cuales afectan a múltiples órganos, y cuya prevalencia viene aumentando en las últimas décadas. En la actualidad, se estima que en España la prevalencia global de diabetes mellitus (tipo 1 y tipo 2) en mayores de 18 años es de un 13,8 % (1), siendo más frecuente la DMT2 (2) (hasta el 90% de los casos). El mal control metabólico se asocia a un aumento de las complicaciones y a mortalidad prematura, siendo además la primera causa de ceguera, tratamiento sustitutivo renal (diálisis/trasplante) y amputación no traumática en los países occidentales. El tratamiento precoz y multifactorial, retrasa la aparición de complicaciones y mejora la calidad y esperanza de vida (3).

El abordaje terapéutico de la enfermedad es multidisciplinar, incluye estrategias farmacológicas y no farmacológicas, como medidas para la prevención de las co-morbilidades y complicaciones a largo plazo (4-7). Generalmente, el primer escalón de tratamiento farmacológico consiste en iniciar tratamiento con metformina (MET), añadida a dieta y ejercicio. Habitualmente, cuando MET, junto con dieta y ejercicio, no son suficientes para lograr un control adecuado[‡], el siguiente escalón consiste en añadir una sulfonilurea (SU). Para aquellos pacientes que no logran alcanzar los objetivos de glucemia a pesar del tratamiento con doble terapia, el tercer escalón consiste en iniciar insulino terapia, o, en caso de problemas para la insulinización, añadir un tercer fármaco. El tratamiento farmacológico se establece de forma escalonada e individualizada, teniendo en cuenta factores dependientes del paciente, como su edad, la presencia de co-morbilidades asociadas, el grado de control previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes (4-7).

SAXAGLIPTINA/DAPAGLIFLOZINA (QTERN®)

Saxagliptina/dapagliflozina (SAXA/DAPA) está autorizado para el tratamiento de adultos ≥ 18 años con DMT2, para mejorar el control glucémico en las siguientes situaciones (10):

- Cuando MET y/o SU y uno de los monocomponentes (SAXA o DAPA) no consiguen un control glucémico adecuado.
- En pacientes ya tratados con la combinación de ambos fármacos en comprimidos por separado.

Qtern® está disponible en forma de comprimidos recubiertos con película que contienen 5 mg de SAXA y 10 mg DAPA.

La dosis recomendada es de un comprimido una vez al día.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 8 de noviembre de 2016.

[‡] Objetivos de HbA1c.: Pacientes jóvenes y recién diagnosticados sin comorbilidad: < 6,5%. Pacientes < 70 años, sin complicaciones ni comorbilidades y con menos de 10 años de evolución: < 6,5-7,5%; > 70 años, con complicaciones o comorbilidades avanzadas, con más de 10 años de evolución: < 7,5-8,5% (5,8,9).

Farmacología

Saxagliptina (SAXA) (10, 11)

Es un inhibidor selectivo, reversible y competitivo de la dipeptidil peptidasa-4 (IDPP4) que provoca un aumento de niveles circulantes de hormonas incretinas activas, incluido el péptido similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), lo cual produce un descenso de las concentraciones de glucagón, un aumento de la capacidad de respuesta de las células beta glucosa dependientes y un aumento de concentraciones de insulina y péptido C. Todo ello produce disminución de las concentraciones de glucosa plasmática.

Dapagliflozina (DAPA) (10, 12)

Es un inhibidor selectivo, reversible y competitivo del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), lo cual reduce la reabsorción de glucosa a nivel renal, aumentando su eliminación en orina y reduciendo de esta forma la glucemia. La eliminación aumentada de glucosa renal produce una diuresis osmótica actuando de forma independiente a la secreción y acción de la insulina.

Poblaciones especiales (10)

Aunque no existe una restricción basada en la edad, se debe tener en cuenta la función renal y el mayor riesgo de depleción de volumen en pacientes de edad avanzada. En pacientes de edad ≥ 75 años los datos son limitados y no se recomienda su uso. Debido a que el efecto de DAPA es dependiente de la función renal, no se debe iniciar tratamiento en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave (aclaramiento de creatinina, $Cl_{Cr} < 60$ ml/min o tasa de filtración glomerular estimada, $TFGe < 60$ ml/(min/1,73 m²) ni en pacientes con enfermedad renal terminal. Puede utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, aunque en la moderada se recomienda evaluación previa y durante el tratamiento. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Eficacia

La eficacia de SAXA/DAPA se basa en tres ensayos clínicos fase III: CV181169, CV181168 y MB102129 (10,13).

En estos estudios se incluyeron 1.169 pacientes, siendo la mayoría (69,7-92,8%) de raza blanca. En todos los estudios alrededor del 50% eran varones. La edad media global fue aproximadamente de 54 años, con 12,7-15,9% de pacientes ≥ 65 años y 0,3-1,6% ≥ 75 años. La HbA1c basal media estuvo entre 7,91-8,94%, con un peso medio basal de unos 87 kg, una media del índice de masa corporal (IMC) de aproximadamente 31 kg/m² y una evolución media de la diabetes de unos 7,6 años.

Diseño de los estudios pivotaes

Los estudios CV181168 y MB102129 fueron multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo de 24 semanas de duración diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de la adición de forma secuencial de SAXA a pacientes en tratamiento con DAPA+MET (CV181168) o de DAPA a pacientes en tratamiento con SAXA+MET (MB102129) sin control glucémico adecuado. En ambos estudios los pacientes recibieron durante 14 semanas DAPA (CV181168) o SAXA (MB102129) combinado con MET y si tras este período no conseguían un control glucémico adecuado, se aleatorizaban a recibir DAPA, SAXA o placebo durante 24 semanas de tratamiento. Ambos estudios han completado una fase de extensión de 28 semanas hasta un total de 52 semanas.

El estudio CV181169 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con control activo de 24 semanas de duración diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de SAXA/DAPA añadidos de manera no secuencial a MET comparado con DAPA añadido a MET

o SAXA añadido a MET en aquellos pacientes sin control glucémico adecuado con MET en monoterapia.

La variable principal de eficacia en los estudios fue el cambio en hemoglobina glicosilada (HbA1c) con respecto al valor basal medida a las 24 semanas.

Estudios de adición secuencial controlados con placebo

El estudio CV181168 fue diseñado para demostrar la superioridad de SAXA vs. placebo añadidos de forma secuencial a DAPA + MET. Los resultados a 24 semanas se muestran en la tabla 1 (13,14).

Tabla 1. Resultados a 24 semanas del estudio CV181168

Estudio CV181168		
	SAXA + DAPA + MET (N=153)	PLACEBO + DAPA + MET (N=162)
HbA1c (%)		
Valor Basal (media)*	7,95 (±0,83)	7,85 (±0,92)
Variación respecto al valor basal (media ajustada) (IC95%)	-0,51 (-0,63; -0,39)	-0,16 (-0,28; -0,04)
Diferencia SAXA + DAPA + MET vs. PLACEBO + DAPA + MET (media ajustada) (IC95%)		
-0,35 (-0,52; -0,18) p<0,0001		
% pacientes HbA1c<7%	34%	24,4%
Diferencia SAXA + DAPA + MET vs. PLACEBO + DAPA + MET (IC95%)		
12,2 (3,4; 21)		

* valor basal tras 14 semanas de tratamiento abierto con DAPA+MET.

El efecto observado en la HbA1c en la semana 24 se mantuvo en la semana 52.

El estudio MB102129 fue diseñado para demostrar la superioridad de DAPA vs. placebo añadidos de forma secuencial a SAXA + MET. Los resultados a 24 semanas se muestran en la tabla 2 (13,15).

Tabla 2. Resultados a 24 semanas del estudio MB102129

Estudio MB102129		
	DAPA + SAXA + MET (N=160)	PLACEBO + SAXA + MET (N=160)
HbA1c (%)		
Valor Basal (media)*	8,24 (±0,97)	8,16 (±0,99)
Variación respecto al valor basal (media ajustada) (IC95%)	-0,82 (-0,93; -0,69)	-0,10 (-0,24; 0,04)
Diferencia DAPA + SAXA + MET vs. PLACEBO + SAXA + MET (media ajustada) (IC95%)		
-0,72 (-0,91; -0,53) p<0,0001		
% pacientes HbA1c<7%	36,7%	13,3%
Diferencia SAXA + DAPA + MET vs. PLACEBO + SAXA + MET (IC95%)		
25,5 (16,7; 34,4)		

*valor basal tras 14 semanas de tratamiento abierto con SAXA+MET.

El efecto observado en la HbA1c en la semana 24 se mantuvo en la semana 52.

Estudio de adición no secuencial con comparador activo

El estudio CV181169 fue diseñado para demostrar la superioridad de la adición de la combinación SAXA/DAPA a MET vs. SAXA o DAPA a MET. Los resultados comparados entre los distintos brazos de tratamiento se muestran en la tabla 3 (13,16).

Tabla 3. Resultados de los distintos brazos de tratamiento del estudio CV181169

Estudio CV181169			
	SAXA/DAPA + MET (N=179)	SAXA + MET (N=176)	DAPA + MET (N=179)
HbA1c (%)			
Valor Basal (media)	8,93	9,03	8,87
Variación respecto al valor basal (media ajustada) (IC95%)	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Diferencia SAXA/DAPA + MET vs. SAXA + MET (media ajustada) (IC95%)			
-0,59 (-0,81; -0,37) p<0,0001			
Diferencia SAXA/DAPA + MET vs. DAPA + MET (media ajustada) (IC95%)			
-0,27 (-0,48; -0,05) p=0,0166			
% pacientes HbA1c<7%	41,8%	16,6%	23,1%
Diferencia SAXA+DAPA+MET vs. SAXA+MET (IC95%)			
23,1% (14,7; 31,5)			
Diferencia SAXA+DAPA+MET vs. DAPA+MET (IC95%)			
19,1 (10,1; 28,1)			

Los resultados de análisis de subgrupos según la HbA1c basal se muestran en la tabla 4 (13).

Tabla 3. Resultados de análisis de subgrupos según la HbA1c basal del estudio CV181169

Estudio CV181169 Cambio medio ajustado según HbA1c basal			
Tratamientos	<8%	≥8% <9%	≥9%
SAXA/DAPA + MET (N=179)	-0,80 (N=37)	-1,17 (N=56)	-2,03 (N=65)
SAXA + MET (N=176)	-0,69 (N=29)	-0,51 (N=51)	-1,32 (N=63)
DAPA + MET (N=179)	-0,45 (N=37)	-0,84 (N=52)	-1,87 (N=62)
Comparación de tratamientos		Diferencia (media ajustada) (IC95%)	
SAXA/DAPA + MET vs. SAXA + MET		-0,10 (-0,60; 0,39)	-0,66 (-1,03; -0,28)
SAXA/DAPA + MET vs. DAPA + MET		-0,35 (-0,81; 0,11)	-0,33 (-0,71; 0,05)
		-0,71 (-1,04; -0,38)	-0,16 (-0,50; 0,17)

Efectos sobre el peso

Los resultados combinados de los tres estudios pivotaes mostraron que en los grupos en tratamiento con DAPA se observó a la semana 24 una reducción del peso respecto al valor basal (0,51 a 2,39 kg).

En los grupos que recibieron SAXA/DAPA la reducción observada sugiere que la reducción en el peso producida por DAPA se mantiene en presencia de SAXA.

Estudios en poblaciones especiales (13)

No se han llevado a cabo estudios específicos en estas poblaciones con la combinación a dosis fija SAXA/DAPA.

Seguridad

Para la evaluación de la seguridad se incluyeron los datos agrupados de los tres estudios pivotaes (10,13). Se evaluaron un total de 1.169 pacientes con una media de exposición de 169 días.

De los 1.169 pacientes incluidos en la evaluación de la seguridad, 594 experimentaron al menos 1 evento adverso (EA): 50,8% en grupo SAXA+DAPA+MET, 55,7% en SAXA+MET y 46% en DAPA+MET. No se encontraron diferencias en cuanto a episodios de hipoglucemia, EA graves, EA graves relacionados con la medicación y no hubo muertes.

Los EA que afectaron a $\geq 2\%$ de los pacientes fueron conocidos y consistentes con los comunicados previamente con DAPA o SAXA. Los 3 EA más frecuentes por grupo fueron nasofaringitis (3,7%), cefalea (3,5%) e ITU (3,5%) para SAXA+DAPA+MET; ITU (5,4%), gripe (4,5%) y cefalea (4,2%) para SAXA+MET y ITU (3,8%), gripe (3,2%) y nasofaringitis y cefalea (2,9%) para DAPA+MET.

Además, con la asociación SAXA/DAPA se han observado los siguientes efectos adversos con una incidencia 2-3%: dolor de espalda, artralgia, diarrea, dislipemias e hipertrigliceridemias.

Eventos adversos de especial interés

Hipoglucemia

La incidencia de hipoglucemia fue baja ($\leq 1,8\%$ en cualquiera de los grupos de tratamiento). Un total de 13 pacientes sufrieron episodios de hipoglucemia: 6 pacientes (1,2%) en grupo SAXA+DAPA+MET; 1 paciente (0,3%) en el grupo SAXA+MET y 6 pacientes (1,8%) en el grupo DAPA+MET. Ninguno de ellos discontinuó el tratamiento por motivos relacionados con la hipoglucemia.

Dos pacientes presentaron hipoglucemia confirmada (≤ 50 mg/dl asociada a síntomas), en los grupos SAXA+DAPA+MET y DAPA+MET. Ambos episodios fueron considerados leves.

Insuficiencia renal/fallo renal

La incidencia de EA de origen renal fue similar entre los tres grupos de tratamiento presentándose en un total de 15 pacientes, 7 (1,4%) en el grupo SAXA+DAPA+MET, 6 (1,8%) en el grupo SAXA+MET y 2 pacientes (0,6%) en grupo DAPA+MET. Éstos incluyeron EA relacionados con fallo renal, fallo renal crónico y descenso en el filtrado glomerular. Ninguno de ellos fue grave, pero un paciente en SAXA+DAPA+MET y otro en DAPA+MET interrumpieron el tratamiento por disminución en el filtrado glomerular.

También se han notificado como sospechas de reacciones adversas casos de daño renal agudo asociado al uso de dapagliflozina. Por todo ello, se recomienda tener precaución en pacientes con factores de riesgo como insuficiencia renal crónica, medicación concomitante que pueda influir en la volemia e insuficiencia cardíaca.

Infecciones

La incidencia de infecciones fue similar entre los tres grupos de tratamiento: 20,7%, 23,8% y 23,2% para SAXA+DAPA+MET, SAXA+MET y DAPA+MET respectivamente.

Veinticuatro pacientes presentaron infecciones genitales, siendo la incidencia más elevada en los grupos de tratamiento con DAPA: 8 pacientes (1,6%) en SAXA+DAPA+MET y 14 (4,1%) en DAPA+MET vs 2 pacientes (0,6%) en SAXA+MET. La incidencia de infecciones del tracto urinario (ITU) fue similar entre los tres grupos de tratamiento: 17

pacientes (3,5%) en SAXA+DAPA+MET y 19 (5,7%) en SAXA+MET y 13 pacientes (3,8%) en DAPA+MET.

Tumores

Seis pacientes presentaron neoplasias benignas, malignas o inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos): 4 pacientes (0,8%) en SAXA+DAPA+MET, 1 (0,3%) en SAXA+MET y 1 paciente (0,3%) en DAPA+MET. De éstos, 3 pacientes en SAXA+DAPA+MET presentaron EA graves: tumor gástrico, cáncer hepático (metastático de un tumor primario pancreático) y carcinoma ductal invasivo de mama, siendo poco probable la relación causal.

Las neoplasias consideradas de especial interés en el desarrollo clínico de SAXA/DAPA son carcinoma de vejiga, carcinoma de mama y pancreático. No se comunicó ningún caso de carcinoma de vejiga. Aunque es improbable una relación causal entre dapagliflozina y el cáncer de vejiga, no se recomienda como medida de precaución, el uso de SAXA/DAPA en pacientes que estén siendo tratados de forma concomitante con pioglitazona (10).

Riesgo de amputación

En base a los datos procedentes de los estudios CANVAS y CANVAS-R se confirma que el tratamiento con canagliflozina podría incrementar el riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores (fundamentalmente los dedos de los pies) en pacientes diabéticos. Hasta el momento no se ha podido dilucidar el mecanismo causal que explique esta circunstancia.

Actualmente no puede descartarse que dapagliflozina también pueda asociarse a un incremento de este riesgo.

Fracturas

Siete pacientes presentaron fracturas: 1 paciente (0,2%) en SAXA+DAPA+MET, 4 (1,2%) en SAXA+MET y 2 paciente (0,6%) en DAPA+MET.

Eventos cardiovasculares e insuficiencia cardíaca

Se comunicaron EA cardiovasculares en 8 pacientes: 4 (0,8%) en SAXA+DAPA+MET, 2 (0,6%) en SAXA+MET y 2 (0,6%) en DAPA+MET.

10 pacientes presentaron síntomas de fallo cardíaco: 5 (1,0%) en SAXA+DAPA+MET (edema periférico, insuficiencia cardíaca que obligó a suspender el tratamiento, edema y ortopnea), 3 (0,9%) en SAXA+MET (edema periférico) y 2 (0,6%) en DAPA+MET (edema periférico y fallo cardíaco congestivo).

Otros EA de especial interés

No se encontraron EA inesperados relacionados con alteraciones en el recuento de linfocitos/plaquetas, pancreatitis, EA cutáneos graves, hipersensibilidad, EA hepáticos y depleción de volumen.

Eventos adversos graves

No hubo muertes debido a EA durante los tres estudios.

La incidencia de EA graves fue baja y similar entre los tres grupos de tratamiento. Un total de 28 pacientes sufrieron al menos 1 EA grave: 12 pacientes (2,4%) en SAXA+DAPA+MET, 9 (2,7%) en SAXA+MET y 7 pacientes (2,1%) en DAPA+MET. Cinco pacientes discontinuaron el tratamiento por EA graves (todos en el estudio MB102129), 3 en el grupo SAXA+DAPA+MET por insuficiencia cardíaca, trombocitopenia y carcinoma ductal invasivo de mama y 2 en el grupo SAXA+MET por rotura de tobillo y gangrena.

Seguridad en poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

De los 1.169 pacientes incluidos para la evaluación de la seguridad, 86,1% eran de edad < 65 años (1.107 pacientes), 13,9% de edad ≥ 65 años (162 pacientes) y 0,8% de edad ≥ 75 años (9 pacientes), por lo que no pueden extraerse conclusiones de seguridad en este último grupo de pacientes.

DISCUSIÓN

SAXA/DAPA (Qtern®) está autorizado para el tratamiento de adultos ≥ 18 años con DMT2, cuando MET y/o SU y uno de los monocomponentes de Qtern® (SAXA o DAPA) no consiguen un control glucémico adecuado o en pacientes ya tratados con la combinación de ambos fármacos en comprimidos por separado (10). Para poder posicionar a SAXA/DAPA en el tratamiento actual de la DMT2, es necesario considerar su perfil de eficacia y de seguridad, sus resultados sobre la morbi-mortalidad asociada a la diabetes y seguridad a largo plazo, además de factores dependientes del paciente, como edad, presencia de co-morbilidades asociadas, el grado de control previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes. Actualmente la metformina sigue siendo el primer escalón en el tratamiento farmacológico cuando las medidas dietéticas acompañadas de ejercicio no logran un control glucémico (4-7).

Los ensayos clínicos realizados hasta el momento frente a comparadores activos evalúan la eficacia de SAXA/DAPA mediante la disminución de la HbA1c en relación al valor basal (variable subrogada). Para SAXA/DAPA, como también sucede con otros fármacos actualmente utilizados en diabetes, no se dispone de ensayos clínicos a largo plazo que demuestren una reducción de la morbi-mortalidad.

El efecto en la reducción de la HbA1c de la combinación SAXA/DAPA parece deberse principalmente a DAPA, siendo la contribución de SAXA mucho menor. En el estudio CV181169 se observó una diferencia en la reducción de HbA1c para la combinación SAXA + DAPA + MET frente a DAPA + MET de -0,27%, que está por debajo del límite de no inferioridad establecido para los estudios de DMT2 (-0,30%). En el grupo que recibió SAXA + MET se objetivó una diferencia en la reducción de la HbA1c respecto a la triple terapia de -0,59%. Igualmente esta mayor contribución de DAPA en la reducción de la HbA1c se puso de manifiesto en los dos estudios de adición de forma secuencial, (MB102129 y CV128168), donde se alcanzaron unas diferencias en la reducción de la HbA1c de -0,72% al adicionar DAPA a SAXA+MET y -0,35% al adicionar SAXA a DAPA+MET (10,13).

En este sentido la utilización de la combinación a dosis fijas SAXA/DAPA podría considerarse en pacientes en tratamiento con MET+SU+DAPA, para los que SU ha dejado de ser una alternativa por motivos de seguridad, no son candidatos a insulinización y además no tienen un control glucémico adecuado si bien la HbA1c no es demasiado alta (HbA1c < 8%). En estos casos cabe esperar que la reducción de la HbA1c al añadir SAXA a DAPA sea discreta. Por lo tanto sería importante reconsiderar el tratamiento en caso de no alcanzar el objetivo glucémico buscado.

Cuando se realizó un análisis del efecto de la asociación SAXA/DAPA en función de los valores basales de HbA1c, se observó que en los pacientes con peor control glucémico (HbA1c $\geq 9\%$), que sería en los que se podría plantear la adición simultánea de dos antidiabéticos, DAPA demostró contribuir mayoritariamente al efecto de la asociación, con escaso valor aditivo de SAXA al ya conseguido por DAPA (descenso en la HbA1c en SAXA/DAPA + MET de -2,03% vs. DAPA+MET -1,87%). Por el contrario, en los pacientes con valores basales de HbA1c más bajos (< 8%), el tratamiento concomitante produce una tasa de respuesta no muy diferente de la obtenida con las monoterapias (13).

No disponemos de datos que permitan una comparación con otras combinaciones que incluyan un IDPP4 distinto de SAXA, o un SGLT2 distinto de DAPA por lo tanto no se podría asumir una eficacia similar que permitiese la intercambiabilidad entre estos.

El perfil de seguridad observado con SAXA/DAPA es similar al de los monocomponentes por separado. No se observaron nuevos

EA. En el tratamiento con SAXA/DAPA la frecuencia observada de hipoglucemia fue baja (<2%) en cualquier grupo de tratamiento.

Al igual que en otros inhibidores de SGLT2, la depleción del volumen secundario a la diuresis osmótica asociada al mecanismo de acción de DAPA, puede inducir deshidratación con la consecuente aparición de sintomatología asociada (hipotensión y síncope) y alteraciones electrolíticas, sobre todo en pacientes con enfermedades intercurrentes o edad avanzada que puedan conducir a una depleción de volumen (10,12,13).

Otro de los efectos asociado al mecanismo de acción de DAPA es la tendencia a presentar infecciones genitales y urinarias debido a la glucosuria. En el caso de las infecciones genitales la incidencia fue superior en los grupos tratados con DAPA. Este es un efecto observado con otros inhibidores de SGLT2 y en el caso de DAPA, no se observó un aumento de las infecciones graves ni ascendentes (10,12,13).

Se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética asociada al tratamiento con inhibidores SGLT-2, sin llegar a establecerse el mecanismo subyacente y aunque los niveles de glucemia no sugieran este diagnóstico (17).

En el ensayo CANVAS (CANagliflozin cardioVAScular Assessment Study/ Estudio de evaluación cardiovascular con Canagliflozina) se observó un aumento de la incidencia de amputación no traumática de MMII en los grupos con canagliflozina 100 mg y 300 mg (3,3% y 2,4%) frente al grupo placebo (1,3%). Actualmente está en revisión con el fin de evaluar si es un efecto adverso de clase (SGLT2) (18,19).

En el estudio SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53) se evaluó la seguridad y los efectos cardiovasculares de SAXA en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y muy avanzada (≥ 75 años) y con antecedentes de enfermedad cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo. Se demostró que para ambos grupos de edad el uso de SAXA no se relacionó con un aumento ni una reducción del riesgo de eventos isquémicos, pero sí con un pequeño aumento de la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con saxagliptina en comparación con placebo (HR= 1,27; IC 95% 1,07, 1,51); P=0,007), aunque no se ha establecido una relación causal (10,20).

Las neoplasias consideradas de especial interés en el desarrollo clínico de SAXA/DAPA fueron carcinoma de vejiga, carcinoma de mama y pancreático siendo poco probable la relación causal (13).

CONCLUSIÓN

SAXA/DAPA puede considerarse una opción de tratamiento en pacientes con un FG ≥ 60 ml/min, con especial precaución en pacientes de edad avanzada, en tratamiento con:

- SAXA y DAPA como monocomponentes en los que se pretende simplificar el tratamiento.
- MET ó SU +SAXA cuando no se consiga un control glucémico adecuado. En tal caso, la adición de SAXA/DAPA puede considerarse una alternativa más de tratamiento.
- MET + SU + SAXA en pacientes para los que SU ha dejado de ser una alternativa por motivos de seguridad. En estos casos la adición de SAXA/DAPA a MET y la suspensión de SU puede considerarse una alternativa más de tratamiento. Además en aquellos pacientes que presenten un mal control glucémico debería sopesarse la insulinización frente esta opción.

SAXA/DAPA, al igual que la mayoría de los antidiabéticos actualmente utilizados, carece de ensayos clínicos a largo plazo que demuestren una reducción de la morbi-mortalidad.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Qtern® (SAXA/DAPA).

REFERENCIAS

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2011; 55 (1): 88-93.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. Disponible en: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf. Acceso: Diciembre 2013.
3. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases 2010. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/. Acceso: Diciembre 2013.
4. Menéndez Torre et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 (Documento de consenso de la SED). *Av Diabetol.* 2010;26: 331-8.
5. Inzucchi et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-centered Approach. Position Statement of the ADA and the EASD. *Diabetes Care.* 2012; 35:1364-1379.
6. International Diabetes Federation. 2012 Global Guideline for type 2 Diabetes. Disponible en: www.idf.org. Acceso: Febrero 2014.
7. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. In: 2016 Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39: Supplement 1.
8. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, Menéndez E, Sangrós J; en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano. *Med Clin (Barc).* 2013 Feb 2;140(3):134.e1-134.e12.
9. Guía de Práctica Clínica Diabetes tipo 2, septiembre 2013. Osakidetza. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkgpc01/es/contenidos/informacion/gpc_diabetes/es_present/versiones_previas.html. Acceso: Julio 2015.
10. Ficha Técnica de Qtern®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_R_-_Product_Information/human/004057/WC500211093.pdf. Última consulta Julio 2016.
11. Ficha Técnica de Onglyza®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_R_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf. Última consulta Julio 2016.
12. Ficha Técnica de Forxiga®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_R_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf. Última consulta Julio 2016.
13. EPAR de Qtern®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004057/WC500211096.pdf. Última consulta Julio 2016.
14. Matthaeci S, Catrinoiu D, Celiński A, Ekholm E, Cook W, Hirshberg B, Chen H, Iqbal N, Hansen Randomized, Double-Blind Trial of Triple Therapy With Saxagliptin Add-on to Dapagliflozin Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(11):2018-24.
15. Mathieu C, Ranetti AE, Li D, Ekholm E, Cook W, Hirshberg B, Chen H, Hansen L, Iqbal N. Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Triple Therapy With Dapagliflozin Add-on to Saxagliptin Plus Metformin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(11):2009-17.
16. Rosenstock J, Hansen L, Zee P, Li Y, Cook W, Hirshberg B, Iqbal N. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. *Diabetes Care.* 2015;38(3):376-83.
17. Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos. Fecha de publicación: 12 de Febrero de 2016. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_02-glifozinas.htm.
18. Canagliflozina: posible incremento del riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. Fecha de publicación: 3 de Mayo de 2016. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_10-canaglifozina.htm.
19. EMA reviews diabetes medicine canagliflozin. Review follows data on toe amputations in ongoing study. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/07/news_detail_002567.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
20. Leiter LA et al. Efficacy and safety of Saxagliptin in Older Participants in the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care* 2015;38:1145-1153.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Atención Primaria de Euskadi

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Diabetes y la Federación de Diabéticos Españoles han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.