



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-EMPAGLIFLOZINA/V2/10032016

Informe de Posicionamiento Terapéutico de empagliflozina (Jardiance®)

Fecha de publicación: 10 de marzo de 2016[†]

RESUMEN

Empagliflozina es un medicamento antidiabético de administración oral, perteneciente al grupo de los inhibidores reversibles del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2), que actúa reduciendo la reabsorción renal de glucosa y produciendo diuresis osmótica.

La eficacia de empagliflozina ha sido evaluada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 a lo largo del programa de desarrollo clínico mostrando reducciones de HbA1c de entre -0,70 y -0,80%, tras 24 semanas de tratamiento, en monoterapia.

El perfil de seguridad de empagliflozina es similar al resto de los SGLT2, pudiendo incrementar el riesgo de infecciones genitales, síncope, hipotensión y daño renal.

Según el perfil de eficacia y seguridad, empagliflozina puede considerarse una alternativa más de tratamiento, en tanto en monoterapia como biterapia y triple terapia, en pacientes con un filtrado glomerular >60 ml/min que no presenten enfermedades agudas o crónicas que puedan causar hipoxia tisular, cuando exista contraindicación o intolerancia al uso de otros antidiabéticos de uso preferente (MET, SU y/o insulina).

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad crónica que a largo plazo se asocia a complicaciones micro y macro vasculares, las cuales afectan a múltiples órganos, y cuya prevalencia viene en aumento 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, e incluye tanto estrategias farmacológicas y no farmacológicas, como medidas para la prevención de las comorbilidades y complicaciones a largo plazo (4-6). Generalmente, el primer escalón consiste en iniciar tratamiento con metformina (MET), añadida a dieta y ejercicio. Habitualmente, cuando MET, junto con dieta y ejercicio, no son suficiente para lograr un control adecuado[‡], el siguiente escalón consiste en añadir una sulfonilurea (SU). Para aquellos pacientes que continúen sin alcanzar los objetivos de control definidos para ese paciente 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 (4-6).

EMPAGLIFLOZINA (JARDIANCE®) (9)

Empagliflozina está indicada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en adultos en:

- Monoterapia: Cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no proporcionen un control glucémico adecuado en pacientes en los que el uso de metformina se considera inapropiado debido a una intolerancia.
- Tratamiento adicional en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluida la insulina, cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionen un control glucémico adecuado.

La dosis inicial recomendada es de 10 mg de empagliflozina una vez al día, tanto en monoterapia como en tratamiento adicional en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluida la insulina. En los pacientes que toleran empagliflozina 10 mg una vez al día que tengan un CrCl > 60 ml/min y necesiten un control glucémico más estricto, la dosis puede aumentarse a 25 mg una vez al día. La dosis máxima diaria es de 25 mg. Cuando la empagliflozina se utiliza en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse una dosis más baja de la sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Jardiance® está comercializado en comprimidos de 10 mg y de 25 mg administrados una vez al día.

Farmacología (9-10)

El mecanismo de acción de la empagliflozina es la inhibición selectiva y reversible del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2), 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. No debe utilizarse en pacientes con enfermedad renal terminal ni en diálisis, puesto que no se espera que sea eficaz en estos pacientes.

Con respecto a su farmacocinética, la empagliflozina se absorbe de forma rápida, alcanzándose la concentración máxima (C_{max}) a las 1,5 horas tras la administración de la dosis. Su absorción no se ve afectada por la administración con comida. Su distribución en los

[†] En esta nueva versión se han introducido los resúmenes así como modificación de las secciones de eficacia, seguridad y discusión con el fin de armonizar todos los antidiabéticos. Se han actualizado los objetivos de tratamiento (incluidos a pie de página en la primera página de cada uno de los IPTs) con una nueva referencia bibliográfica incluida. Se presentan nuevos datos de riesgo cardiovascular que han sido añadidos en las secciones de seguridad y en la discusión. Además se incluye el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de SGLT-2 en el apartado de seguridad (disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_07-cetoacidosis-diabetica.htm).

[‡] 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% (5,7,8).

tejidos es amplia, con una unión a proteínas del 86%. La principal ruta de eliminación es la glucuronidación, con escasa participación de los citocromos. Aproximadamente un 41% y un 54% de la dosis administrada se excretan en heces y orina, respectivamente y su semivida de eliminación es de 12,4 horas.

Poblaciones especiales

En personas ≥ 75 años, debido a la disminución de la función renal asociada a la edad y el riesgo de deshidratación, hipovolemia o hipotensión con empagliflozina, ésta se deberá usar con precaución. Debido a la escasa información en pacientes ≥ 85 años no se recomienda iniciar el tratamiento.

En individuos con insuficiencia renal moderada-grave se observó un aumento de la exposición en comparación con individuos sanos. El tratamiento con empagliflozina no debe iniciarse en pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCl) ≤ 60 mL/min. Si durante el tratamiento con empagliflozina el CrCl disminuye de manera sistemática < 60 mL/min, la dosis debe ajustarse a 10 mg/día. En pacientes cuyo CrCl descienda sistemáticamente por debajo de 45 mL/min, deberá suspenderse el tratamiento. En individuos con insuficiencia hepática leve a moderada, se observaron incrementos en la exposición que no se consideran relevantes desde un punto de vista clínico y no es necesario el ajuste de dosis en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población. La eficacia y seguridad de la empagliflozina en niños y adolescentes (0-18 años) no ha sido establecida.

Eficacia (9-10)

La eficacia de empagliflozina se basa en cuatro estudios pivotales fase III, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo en monoterapia (1245.20 en el que se incluyó un brazo con comparador activo con sitagliptina), en combinación con MET (1245.23 MET) y en combinación con dos agentes hipoglucemiantes [1245.23 MET + SU; 1245.19, pioglitazona (PIO) $\pm$ MET]. La variable principal de eficacia en estos estudios fue el cambio en hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) con respecto al valor basal a las 24 semanas. La eficacia a largo plazo se evaluó en un estudio de extensión de los cuatro pivotales (1245.31).

También se llevaron a cabo cinco estudios de soporte fase III aleatorizados, doble ciegos y controlados: un estudio en pacientes con insuficiencia renal (1245.36), con hipertensión arterial (1245.48) y un estudio de seguridad cardiovascular, actualmente en curso (1245.25), y otro fase III con control activo (SU) en pacientes en tratamiento con MET (1245.28). También se evaluó la eficacia en un estudio en el que se administró empagliflozina como tratamiento combinado con dosis diarias múltiples de insulina con o sin MET en un estudio doble ciego controlado con placebo (1245.49).

En los estudios (10) se incluyeron 11.250 pacientes, 5.400 en los estudios pivotales, con DMT2, siendo un 56,2% de raza asiática y un 41,3% de raza blanca. En todos los estudios $> 50\%$ eran varones. La edad media global fue de 55,6 años, con 18,6% de pacientes ≥ 65 años de edad y 2,7% de pacientes ≥ 75 años de edad, y sólo 29 pacientes > 85 años. En los estudios pivotales, la HbA_{1c} basal media fue de 7,99% (DS 0,85%), con un peso medio basal de 78,64 kg y el 49,7% habían sido diagnosticados de diabetes hacía más de 5 años, la media del IMC fue de 28,7 kg/m².

Diseño de los estudios clínicos

La variable principal de eficacia en los estudios fue el cambio en hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) con respecto al valor basal. En los estudios pivotales la variable principal se midió a las 24 semanas, en el estudio con comparador activo, se llevó a cabo a las 52 semanas de tratamiento y en el estudio de insulina a las 78 semanas.

Estudios controlados con placebo

En el ensayo de monoterapia se observó un descenso de HbA_{1c} con respecto al placebo de $-0,74\%$ y $-0,85\%$ para la dosis de 10 mg y la de 25 mg respectivamente. Los resultados obtenidos en el resto de ensayos comparados con placebo en los que empagliflozina se administró en combinación con MET, MET+SU, PIO $\pm$ MET fueron inferiores a los obtenidos en monoterapia ($-0,48$ a $-0,64\%$) (Tabla 1). En el ensayo en el que se comparó empagliflozina + insulina basal $\pm$ MET frente a placebo + insulina basal $\pm$ MET, los descensos fueron también similares, $-0,46\%$ para la dosis de 10 mg y $-0,62\%$ para la dosis de 25 mg.

Los resultados del estudio de extensión de los cuatro ensayos pivotales (1245.31) mostraron que el efecto se mantiene a las 52 semanas.

Tabla 1 (9,10): Resultados de eficacia de los estudios fase III controlados con placebo^a

Monoterapia (24 semanas).				
Estudio 1245.20				
	Empagliflozina		Placebo (N=228)	Sitagliptina 100 mg (N=223)
	10 mg (N=224)	25 mg (N=224)		
HbA1c (%)				
Valor Basal (media)				
	7,87	7,86	7,91	7,85
Variación vs. valor basal (media ajustada)				
	-0,66	-0,78	0,08	-0,66
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (97,5% IC)				
	-0,74 ^b (-0,90; -0,57)	-0,85 ^b (-1,01; -0,69)	N/P ^c	-0,73 (-0,88; -0,59)
Tratamiento combinado doble con MET (24 semanas)				
Estudio 1245.23				
	Empagliflozina + metformina		Placebo + metformina (N=207)	
	10 mg (N=217)	25 mg (N=213)		
HbA1c (%)				
Valor Basal (media)				
	7,94	7,86	7,90	
Variación respecto al valor basal (media ajustada)				
	-0,70	-0,77	-0,13	
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (97,5% IC)				
	-0,57 ^b (-0,72; -0,42)	-0,64 ^b (-0,79; -0,48)	N/P ^c	
Tratamiento combinado triple con MET+SU (24 semanas)				
Estudio 1245.23				
	Empagliflozina + MET+SU		Placebo + MET+SU (N=225)	
	10 mg (N=225)	25 mg (N=216)		
HbA1c (%)				
Valor Basal (media)				
	8,07	8,10	8,15	
Variación respecto al valor basal (media ajustada)				
	-0,82	-0,77	-0,17	
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (97,5% IC)				
	-0,64 ^b (-0,79; -0,49)	-0,59 ^b (-0,74; -0,44)	N/P ^c	
Tratamiento combinado con PIO+MET (24 semanas)				
Estudio 1245.19				
	Empagliflozina + PIO ± MET		Placebo + PIO ± MET (N=165)	
	10 mg (N=165)	25 mg (N=168)		
HbA1c (%)				
Valor Basal (media)				
	8.07	8.06	8.16	

Monoterapia (24 semanas). Estudio 1245.20			
Variación respecto al valor basal (media ajustada)			
	-0,59	-0,72	-0,11
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (97,5% IC)			
	-0,48 ^b (-0,69; -0,27)	-0,61 ^b (-0,82; -0,40)	N/P ^c
Tratamiento combinado con INSULINA BASAL ± MET ± SU (78 semanas) Estudio 1245.33 (Estudio fase IIb)			
	EMPA + INS BASAL ± MET ± SU		Placebo + INS BASAL ± MET ± SU (N=125)
	10 mg (N=132)	25 mg (N=117)	
HbA1c (%)			
Valor Basal (media)	8,27	8,29	8,09
Variación respecto al valor basal (media ajustada)			
	-0,48	-0,64	-0,02
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (97,5% IC)			
	-0,46 ^b (-0,73; -0,19)	-0,62 ^d (-0,90; -0,34)	N/P ^c
Tratamiento combinado con INSULINA DOSIS MÚLTIPLES ± MET (52 semanas) Estudio 1245.49			
	EMPA + INS ± MET		Placebo + INS ± MET
	10 mg (N=186)	25 mg (N=189)	
HbA1c (%)			
Valor Basal (media)	8,40	8,37	8,25
Variación respecto al valor basal (media ajustada)			
	-1,18	-1,27	-0,81
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (97,5% IC)			
	-0,38 (-0,62; -0,13) ^d	-0,46 (-0,70; -0,22) ^b	N/P ^c

^a Población por intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes del tratamiento de rescate glucémico; ^b p<0,0001 frente a placebo; ^c No procede; ^d p<0,0005.

Estudio en doble terapia frente a comparador activo (glimepirida) (tabla 2):

Se comparó la eficacia de empagliflozina 25 mg frente a glimepirida [dosis media de 2,71 mg (DE 1,24mg)] en pacientes con control glucémico inadecuado con MET. El margen de no inferioridad establecido fue de 0,3% para la variable primaria de eficacia (cambio de HbA1c).

Los resultados de eficacia en la semana 104, mostraron un descenso de HbA1c de -0,66% en el grupo de empagliflozina, y de -0,55% en el grupo de glimepirida confirmando la no inferioridad, no así la superioridad, frente a glimepirida manteniéndose en la semana 104.

El índice de masa corporal (IMC) basal de los pacientes incluidos fue de 30,1 kg/ m². Se produjo un descenso en el peso de -3,12 kg en el brazo de empagliflozina y un aumento de 1,34 kg en el brazo de glimepirida (9).

Efectos en el peso

En los ensayos pivotaes, el tratamiento con empagliflozina se asoció con un descenso del peso corporal. La diferencia frente a placebo a las 24 semanas de tratamiento fue de 1,8 kg y 2,0 kg para la dosis de 10 mg y de 25 mg respectivamente. En el estudio controlado con glimepirida, el grupo tratado con ésta tuvo un aumento de peso de 1,34 kg a las 104 semanas vs. un descenso de 3,12 kg en el grupo que recibió EMPA 25 mg.

Tabla 2 (9,10): Resultados de eficacia del estudio fase III (en tratamiento combinado doble) con comparador activo ^a

Comparación con glimepirida, como tratamiento combinado doble con MET (104 semanas) Estudio 1245.28		
	EMPA + MET 25mg (N=765)	Glimepirida (ajustada) + MET (N=780)
HbA1c (%)		
Valor Basal (media)	7,92	7,92
Variación respecto al valor basal (media ajustada) semana 52		
	-0,73	-0,66
Variación respecto al valor basal (media ajustada) semana 104		
	-0,66	-0,55
Diferencia respecto a glimepirida (media ajustada) (97,5% IC) semana 104		
	-0,11 ^b (-0,20; -0,01)	N/P ^c

^a Población por intención de tratar en la que se utiliza la última observación en el estudio antes del tratamiento de rescate glucémico; ^b p<0,0001 para no inferioridad, y valor p=0,0153 para superioridad; ^c No procede.

Eficacia en poblaciones especiales:

Personas de edad avanzada

El análisis por subgrupos realizado a partir de los datos de los ensayos clínicos pivotaes denotó un descenso de HbA1c de -0,21% y -0,33% para la dosis de 10 mg y de 25 mg en pacientes > 75 años, respectivamente. Resultados similares se observaron para el mismo subgrupo de edad en el estudio de seguridad cardiovascular (1245.25) que actualmente está en marcha (-0,20% y -0,30% para cada una de las dosis respectivamente). Un análisis posterior de los pacientes > 75 años en este mismo estudio reveló que la eficacia es aceptable en aquellos pacientes con una función renal normal (-0,48% para la dosis de 25 mg). Sin embargo, no lo fue para aquellos pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 45-60 ml/min donde el descenso fue de -0,37%. Dado que la experiencia clínica en pacientes ≥ 85 años es limitada no se recomienda iniciar el tratamiento con empagliflozina en este grupo de población.

Insuficiencia renal

La eficacia de la empagliflozina en pacientes con insuficiencia renal fue evaluada en un estudio específico (1245.36) en el que sólo se evaluó la dosis de 25 mg. El descenso de la HbA1c fue de -0,68%, -0,46% y -0,39% en pacientes con insuficiencia renal leve, aquellos con filtrado glomerular 45-60 ml/ min y 30-45 ml/ min respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal grave no se observaron diferencias de empagliflozina frente a placebo. Estos resultados están en línea con los resultados de los estudios pivotaes, con una reducción de la HbA1c en pacientes con filtrado glomerular 45-60 ml/ min de -0,31% para la dosis de 25 mg y de -0,44% para la dosis de 10 mg. Para aquellos con un filtrado glomerular 30-45 ml/ min fue de -0,18% para la dosis de 25 mg.

Hipertensión

En ensayo de 12 semanas en pacientes con DMT2 e hipertensión (1245.48), en comparación con placebo, la empagliflozina redujo la HbA1c en -0,62% y -0,65% con la dosis de 10 mg y 25 mg respectivamente. En un análisis conjunto pre-especificado de 4 estudios controlados con placebo, el tratamiento con empagliflozina provocó una reducción de la presión arterial sistólica y de la presión arterial diastólica en comparación con placebo en la semana 24 y esta reducción se mantuvo hasta la semana 52.

Seguridad (9-10)

El mecanismo de acción de la empagliflozina orienta sobre el potencial espectro de efectos adversos, ya que la glucosuria está relacionada con el aumento de las infecciones urinarias, infecciones

genitales fúngicas y la diuresis osmótica puede producir depleción de volumen.

En los estudios con empagliflozina, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (>5%) fueron: nasofaringitis, infección urinaria e hipoglucemia.

En general, las reacciones adversas que motivaron el abandono fueron de aproximadamente un 5% en todos los grupos de tratamiento y se distribuyó de forma equilibrada entre los distintos grupos de tratamiento.

Eventos adversos de especial interés:

Hipoglucemia

Los eventos de hipoglucemia (definidos como niveles de glucemia plasmática ≤ 70 mg/ dl (3,9 mmol/ l) o episodios sintomáticos graves que requirieron asistencia o produjeron episodios de inconsciencia), ocurrieron con más frecuencia en los tratamientos de empagliflozina en combinación con insulina con/ sin MET y con/ sin SU (alrededor de un 1,3% con la dosis de 25 mg), que con empagliflozina en monoterapia.

En el ensayo de doble terapia de empagliflozina asociada a MET, en comparación con MET + glimepirida, se comunicó un caso de hipoglucemia grave en el brazo de glimepirida (0,1%) y ninguno en el brazo de empagliflozina. En el estudio de tratamiento combinado con insulina basal se comunicaron dos casos (1,3%) en el brazo de empagliflozina 25 mg y en el estudio de pacientes con insuficiencia renal la frecuencia fue de 1,9% para el brazo placebo, 1% para la dosis de empagliflozina 10 mg y de 1,6% para la dosis de empagliflozina 25 mg.

Seguridad cardiovascular

En el ensayo clínico para evaluar la seguridad cardiovascular a largo plazo (EMPA-REG OUTCOME) se incluyeron pacientes con DMT2 y enfermedad cardiovascular establecida. El número de pacientes incluido fue de 7.020 y el tiempo medio de observación fue de 3,1 años. Su objetivo principal fue demostrar la no inferioridad de empagliflozina frente a placebo con respecto a eventos cardiovasculares mayores (muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal). La razón de riesgos para la variable primaria fue de 0,86 (IC 95% 0,74;0,99) comparado con placebo (tratamiento de base). Este resultado demostró la no inferioridad y la superioridad estadística frente a placebo (11).

Infecciones urinarias

La frecuencia de infecciones urinarias fue similar en todos los grupos, siendo 8,1% en el grupo placebo, 8,9% para la dosis de 10 mg y 8,8% para la dosis de 25 mg y 8,1% para todos los comparadores. Sin embargo, estas infecciones no se monitorizaron específicamente por lo que los datos presentados pueden no ser fiables. Los episodios clínicos graves fueron infrecuentes ($\leq 0,3\%$). Se comunicaron con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de infección urinaria y en mujeres.

Infecciones genitales

Se observó un aumento claro en la incidencia de infecciones genitales en mujeres con ambas dosis de empagliflozina, en comparación con placebo (1% placebo, 4,4% empagliflozina 10 mg, 4,7% empagliflozina 25 mg). Las infecciones fueron leves o moderadas. Sin embargo, estas infecciones no se monitorizaron específicamente por lo que los datos presentados pueden no ser fiables.

Alteración de la función renal

Se observaron descensos reversibles del filtrado glomerular en pacientes tratados con empagliflozina con una frecuencia baja en todos los grupos de tratamiento (aproximadamente 1%).

Depleción de volumen

Debido a su mecanismo de acción, es esperable la aparición de signos de depleción de volumen y reacciones adversas relacionadas, durante el tratamiento con empagliflozina.

La frecuencia de reacciones adversas relacionadas con la depleción de volumen fue baja y similar en todos los grupos de tratamiento: 1,4% para placebo y la dosis de 10 mg, 1,5% para la dosis de 25 mg y 1,2% para todos los comparadores. La frecuencia de acontecimientos de hipovolemia fue mayor en los pacientes ≥ 75 años de edad, tratados con empagliflozina 10 mg (2,3%) o empagliflozina 25 mg (4,4%) en comparación con placebo (2,1%). La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la hipotensión, apareciendo en el 0,6% y 0,7% de pacientes en los grupos de empagliflozina y todos los comparadores, respectivamente. Estos efectos pueden ser especialmente relevantes en pacientes de edad avanzada o pacientes frágiles, con una mayor sensibilidad a los cambios de volemia. Adicionalmente, y teniendo en cuenta que empagliflozina se podrá utilizar en combinación con MET, debe valorarse el posible incremento del riesgo de acidosis láctica en pacientes con depleción de volumen y/ o deshidratación.

Se recomienda monitorizar la volemia y los electrolitos séricos en caso de enfermedades intercurrentes que puedan producir depleción de volumen.

Tumores

No se ha establecido un mecanismo concreto de asociación de empagliflozina con el desarrollo de tumores. En el grupo que recibió empagliflozina hubo un mayor número de cáncer de vejiga (2 casos vs. 0 casos en el grupo de los comparadores). Sin embargo, hubo menos casos de cáncer de mama en el grupo de empagliflozina (1 caso vs. 2 en el grupo de los comparadores). También se observó una frecuencia de aproximadamente 0,5% de pacientes con tumores malignos tanto en los grupos que recibieron empagliflozina, placebo y el resto de comparadores.

Debido a que estudios en animales han mostrado que existe el riesgo de carcinogénesis, éste no puede ser excluido en el humano a nivel renal y por ello será controlado con el uso a largo plazo de empagliflozina.

Fracturas óseas

Se ha observado un leve incremento de fracturas en los pacientes tratados con empagliflozina, siendo de un $\pm 1,5\%$ en todos los grupos de tratamiento. Aunque no se ha establecido la relación causal de dicho efecto, podría deberse a un aumento de las caídas a consecuencia de la depleción de volumen.

Cetoacidosis

Se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética en pacientes que se encontraban en tratamiento con inhibidores de SGLT-2, la mayoría de los cuales requirieron hospitalización. Hasta el momento no ha podido establecerse el mecanismo subyacente. Se recomienda realizar determinación de cuerpos cetónicos en pacientes en tratamiento con este grupo de fármacos que desarrollen síntomas sugestivos de cetoacidosis diabética, incluso cuando los niveles de glucemia no sugieran el diagnóstico (12).

Eventos adversos graves:

En general, la incidencia de eventos adversos graves se distribuyó de forma equilibrada entre los grupos de empagliflozina y los comparadores.

Seguridad en poblaciones especiales:

Personas de edad avanzada

Esta población es especialmente vulnerable debido a una reducción de la sensación de sed y de la ingesta líquida, además de

una reducción de los mecanismos fisiológicos de compensación de cambios de volemia y alteraciones hidroelectrolíticas.

En general la frecuencia de eventos adversos aumentó con la edad. La incidencia de eventos adversos en mayores de 75 años fue elevada en todos los grupos de tratamiento.

La frecuencia de eventos relacionados con depleción de volumen en pacientes ≥ 75 años fue del 2,1% en el grupo placebo, 2,3% en empagliflozina 10 mg y 4,4% para empagliflozina 25 mg. Asimismo, la frecuencia de infecciones del tracto urinario fue superior en pacientes ≥ 65 años con respecto al resto de la población.

Insuficiencia renal

En esta población se observaron con más frecuencia reducciones reversibles del filtrado glomerular en los tratados con empagliflozina que en la población general de los estudios, siendo más marcada en aquellos pacientes con insuficiencia renal moderada.

Por esto la administración de empagliflozina no debe iniciarse en pacientes con $\text{CrCl} < 60$ ml/min y debe interrumpirse cuando el CrCl se mantenga de manera constante por debajo de 45 ml/min. En pacientes ya en tratamiento y con un descenso por debajo de $\text{CrCl} < 60$ ml/min la dosis de empagliflozina debe ajustarse o mantenerse en 10 mg al día. No debe utilizarse en pacientes con enfermedad renal terminal ni en diálisis, puesto que no se espera que sea eficaz en estos pacientes.

Al igual que con el resto de la población, es recomendable monitorizar la función renal antes de la instauración del tratamiento y posteriormente al menos anualmente.

DISCUSIÓN

La empagliflozina está indicada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en adultos en monoterapia cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no proporcionen un control glucémico adecuado en pacientes en los que el uso de metformina se considera inapropiado debido a una intolerancia. Como tratamiento adicional en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluida la insulina, cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionen un control glucémico adecuado (9).

Para poder posicionar a la empagliflozina 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-morbididades asociadas, el grado de control previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes.

Los ensayos clínicos realizados hasta el momento frente a comparadores activos evalúan la eficacia de la empagliflozina mediante la disminución de la HbA1c en relación al dato basal (variable subrogada). Además se dispone de un ensayo clínico que evalúa la seguridad cardiovascular de EMPA, demostrando la no inferioridad frente a placebo. La consecución de la superioridad merece ser discutida ya que, si bien estadísticamente se alcanza, el límite superior del IC95% para el HR fue muy cercano a 1 (0,99). Además, teniendo en cuenta el límite establecido para la no-inferioridad y en base a los resultados, se podría cuestionar la relevancia clínica de la superioridad. Es importante destacar como limitaciones que en el análisis de subgrupos por regiones geográficas, la superioridad únicamente se alcanzó en Latinoamérica, no así en el resto de regiones. En el momento actual no se encuentran disponibles los datos del análisis por protocolo de la no inferioridad (criterio que debía cumplirse antes de demostrar la superioridad) y existe un alto porcentaje de abandonos de la medicación.

En términos de eficacia, la empagliflozina se asoció a un descenso de la HbA1c en monoterapia de $-0,74$ (10 mg) y de $-0,85$ (25 mg). Cuando se asoció a MET se consiguieron descensos significativos en la HbA1c en comparación con placebo a las 24 semanas de $-0,57\%$ y $-0,64\%$ para las dosis de 10 mg y 25 mg respectivamente (9, 10). Por otro lado, cuando la empagliflozina se asoció a MET + SU también se consiguieron reducciones clínicamente relevantes de la HbA1c ($-0,64\%$ para la dosis de 10 mg y $-0,59\%$ para la dosis de 25 mg). También se observaron similares resultados cuando la empagliflozina se combinó con MET + PIO. Asimismo se observaron descensos en el peso corporal en los grupos de tratamiento con empagliflozina (1,8 – 2,0 kg) (10).

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina y la duración a largo plazo de su efecto depende directamente del grado de conservación de la función renal (14). Es importante monitorizar la función renal antes de iniciar tratamiento con inhibidores de SGLT-2 y de forma periódica durante el tratamiento. No debe iniciarse tratamiento en pacientes con $\text{CrCl} < 60$ ml/min y debe interrumpirse su administración si el CrCl se mantiene < 45 ml/min de manera constante (9).

El efecto observado de la empagliflozina sobre la HbA1c es independiente de la producción endógena de insulina.

Según los datos clínicos disponibles, el perfil de seguridad de la empagliflozina parece diferente al de otros antidiabéticos. Su mecanismo de acción no influye directamente sobre la secreción de insulina, con lo cual es esperable que el riesgo global de hipoglucemia sea bajo, siendo habitualmente la hipoglucemia un factor limitante en el empleo de otros tratamientos para optimizar el control glucémico. En monoterapia o en combinación con MET, la frecuencia observada de hipoglucemia fue baja, con frecuencias similares a las de placebo. En combinación con tratamientos de conocido potencial hipoglucemiante (SU o insulina), se observó un aumento en la incidencia de hipoglucemias, siendo este efecto esperable y descrito con otros fármacos antidiabéticos en combinación con fármacos de conocido potencial hipoglucemiante (10).

La depleción del volumen secundario a la diuresis osmótica asociada a su mecanismo de acción, puede inducir deshidratación con la consecuente aparición de sintomatología asociada (hipotensión y síncope) y alteraciones electrolíticas, sobre todo en pacientes vulnerables como los de edad avanzada.

Otro de los efectos asociado a su mecanismo de acción es la tendencia a presentar infecciones genitales fúngicas y urinarias debido a la glucosuria. Este es un efecto observado con otros inhibidores de SGLT-2 y en el caso de la empagliflozina, no se observó un aumento de las infecciones graves ni ascendentes. Este efecto adverso es más común en mujeres que en hombres; en los ensayos clínicos solo un pequeño porcentaje de estas infecciones fueron graves (10, 13, 14).

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 (12, 15).

No se ha realizado ningún estudio que compare EMPA con los otros medicamentos del mismo grupo comercializados hasta el momento, **dapagliflozina y canagliflozina**.

Tratamiento en monoterapia

Para pacientes con HbA1c basal entre 6,5–8,5%, se recomienda iniciar tratamiento con MET en monoterapia, en asociación a modificaciones del estilo de vida (cuando éstas solas no son suficientes para lograr un control adecuado) (4-6). Teniendo en cuenta esto, el tratamiento en monoterapia con empagliflozina podría considerarse una alternativa a las SU en monoterapia, en pacientes

con intolerancia o contraindicación para MET en los que el riesgo de hipoglucemia sea inasumible y en los que no se considere aceptable la ganancia de peso y con un filtrado glomerular ≥ 60 ml/ min. Ya que la eficacia de la empagliflozina depende de la función renal (la insuficiencia renal es la contraindicación más frecuente para el uso de MET), este sería un grupo reducido de pacientes, en etapas iniciales de la enfermedad, que suelen obtener un buen control con las alternativas disponibles en la actualidad. Por lo tanto, el uso de empagliflozina en monoterapia aportaría pequeñas ventajas, como el menor riesgo de hipoglucemias y descenso del peso corporal, en un grupo reducido de pacientes con un descenso de la HbA1c entre 0,74–0,85%; como contrapartida, tiene el inconveniente de las infecciones genitales micóticas y quedaría reservado para aquellos pacientes en los que las alternativas disponibles no sean adecuadas.

Tratamiento combinado doble

Se trata de un segundo escalón terapéutico para pacientes que no logran un control aceptable según recomendaciones clínicas con la monoterapia, o para aquellos que tras un periodo de buen control, presentan un empeoramiento de dicho control. En general se recomienda combinar dos fármacos, MET junto con otro entre las diferentes opciones disponibles con mecanismos de acción diferentes y complementarios, teniendo en cuenta el perfil de seguridad de cada fármaco por separado; ya que si son similares, al combinarlos pueden potenciarse las reacciones adversas comunes a ambos. Aunque el abanico de posibilidades a añadir a MET es amplio, en la práctica habitual se suele añadir SU a MET como primera opción, por la amplia experiencia de uso, la eficacia demostrada en complicaciones microvasculares y su coste reducido (4-6).

Combinación con MET

El efecto observado en cuanto a reducción de la HbA1c estuvo entre -0,57% y -0,64% (10). La combinación de inhibidores de SGLT-2 con MET aporta varias ventajas como alternativa a SU, como son: un riesgo menor de hipoglucemia y una reducción del peso corporal (10) en pacientes con bajo riesgo de padecer los efectos secundarios de los SGLT2. En el estudio con comparador activo se demostró la no inferioridad de empagliflozina + MET frente a glimepirida + MET.

Los datos de comparación directa frente al resto de antidiabéticos son limitados. En ausencia de datos comparativos con otros antidiabéticos, la empagliflozina podría ser una alternativa en función de las características de los pacientes y del perfil de efectos adversos y eficacia de cada grupo de antidiabéticos.

Combinación con insulina

La combinación MET + insulina suele reservarse en la práctica clínica para pacientes con un control prandial aceptable pero con cifras de HbA1c por encima de su objetivo o en aquellos pacientes con enfermedad evolucionada en los que han fracasado los antidiabéticos orales (en combinación). En aquellos pacientes en esta situación clínica que presenten intolerancia o contraindicación al tratamiento con MET, sería una alternativa en función de las características de los pacientes y del perfil de efectos adversos y eficacia de cada grupo de antidiabéticos. En los dos estudios llevados a cabo para estudiar la combinación con insulina se consiguieron reducciones modestas de la HbA1c y un descenso en la dosis de insulina mínimo y que no fue estadísticamente significativo (10).

Otras combinaciones

En la actualidad los datos clínicos disponibles del uso de empagliflozina en tratamiento combinado doble con otros antidiabéticos distintos de MET o insulina son limitados y no se recomienda su uso. En el estudio en combinación con PIO, la mayoría de los pacientes estaban en tratamiento con MET + PIO y se les añadía empagliflozina.

Aún teniendo en cuenta las limitaciones de las comparaciones indirectas, la empagliflozina podría considerarse una alternativa a los IDPP4 en tratamiento combinado doble con similar eficacia, cuando exista contraindicación o intolerancia al uso de SU, si bien habría que tener en cuenta determinadas características individuales del paciente, como la existencia de insuficiencia renal (filtrado glomerular < 60 ml/ min, en cuyo caso parecería más razonable el uso de los IDPP4), o la obesidad (IMC > 30 donde parecería más razonable el uso de los SGLT-2).

Tratamiento combinado triple

Las guías clínicas recomiendan la insulinización en aquellos pacientes en los que el tratamiento combinado con dos fármacos no alcanza un control metabólico aceptable. En ocasiones se emplea el tratamiento oral combinado triple como alternativa a la insulinización, considerándose adecuado en aquellos pacientes reticentes a la insulinización o que pueden presentar dificultades para la correcta realización de la misma.

Combinación con MET+SU

Las guías clínicas (4-6) recomiendan habitualmente añadir PIO a MET + SU, como primera opción en estos pacientes. En este contexto clínico, la empagliflozina puede considerarse una alternativa más a otros antidiabéticos orales cuando la insulinización no se considere adecuada.

La empagliflozina podría considerarse una alternativa a PIO, para pacientes en los que el aumento de peso no sea recomendable, no sean candidatos a insulinización o no la acepten. Sin embargo actualmente no hay datos de comparación directa.

Combinación con MET+PIO

La empagliflozina podría ser una alternativa a SU en aquellos pacientes en los que no se puede utilizar ésta por riesgo de hipoglucemia o no sea aceptable el aumento de peso, si bien no hay datos de comparación directa.

Combinación con MET+insulina

La empagliflozina puede considerarse una alternativa a SU, por su menor riesgo de hipoglucemia y su efecto beneficioso sobre el peso corporal. Candidatos a esta triple combinación serían pacientes con mal control a pesar del tratamiento con insulina + MET, en los que añadir SU no se considere adecuado.

Poblaciones especiales

En términos generales, el efecto observado en pacientes con insuficiencia renal y personas de edad avanzada fue ligeramente menor que para la población general, ya que es dependiente de la función renal, y se asoció a una peor tolerancia a los efectos adversos asociados por su mecanismo de acción (depleción de volumen, hipotensión arterial, y caídas relacionadas con la hipotensión).

Con respecto a los pacientes de edad avanzada, los datos de eficacia en personas de edad avanzada son limitados ya que la edad media global fue de 55,6 años habiendo sólo un 2,7% de los pacientes ≥ 75 años de edad (10).

Por lo tanto, el uso de empagliflozina en pacientes con insuficiencia renal y pacientes de edad avanzada no aporta claras ventajas frente a otras alternativas actualmente disponibles.

CONCLUSIÓN

En base al perfil de eficacia y seguridad observado, la empagliflozina, al igual que otros inhibidores de la SGLT-2, puede considerarse una opción de tratamiento en pacientes con un filtrado glomerular renal ≥ 60 ml/ min, con especial precaución en pacientes de edad avanzada, en las siguientes situaciones:

- Monoterapia: pacientes con mal control a pesar de dieta y ejercicio que no tolerasen o presentasen contraindicación para el uso de MET y SU, como una alternativa más de tratamiento.
- Tratamiento combinado doble con MET: la empagliflozina se considera una alternativa más a SU, cuando exista contraindicación o intolerancia al uso de SU, en pacientes diabéticos en los que dieta, ejercicio y MET no sean suficientes para conseguir un control glucémico, como una alternativa más de tratamiento.
- En tratamiento combinado triple: en combinación con MET + SU, como una alternativa más de tratamiento, cuando la insulinización no se considere una opción adecuada.

Con respecto al tratamiento combinado (doble o triple) con insulina, la empagliflozina podría considerarse como una alternativa más de tratamiento, cuando SU no se considere adecuada.

Empagliflozina, dispone de un ensayo clínico que ha demostrado una reducción (rozando la significación estadística) de la variable combinada muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal frente a placebo.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

En base al análisis coste-efectividad incremental e impacto presupuestario llevados a cabo tras la fijación de precio, no se han identificado ventajas adicionales en términos económicos que puedan modificar el posicionamiento de empagliflozina. La elección entre las alternativas, debe basarse en criterios clínicos, así como de eficiencia. El coste/ día de empagliflozina es aproximadamente el doble que PIO, similar a las gliptinas (excepto para alogliptina donde su coste es inferior) y a otros SGLT-2 y dos veces menor que los análogos de GLP-1.

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. 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.
8. 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/version_es_previas.html. Acceso: Julio 2015
9. Ficha Técnica de Jardiance®. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>. Acceso: Mayo 2014.
10. EPAR de Jardiance®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002677/human_med_001764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Acceso: Mayo 2014.
11. Zinman B., Wanner C., Lachin JM., *et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Sep 17.
12. Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/UsoHumano/seguridad/2015/docs/Ni-MUH_FV_07-cetoacidosis-diabetica.pdf (Consultado 12/junio/2015).
13. Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D, Choksi R, Epstein BJ. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013 Nov 27;6:453-467.
14. Pérez López G., González Albarrán O., Cano Megías M. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2): de la glucosuria renal familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Nefrología* 2010; 30(6):618-25.
15. Causes of lactic acidosis. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/causes-of-lactic-acidosis?source=search_result&search=acidosis+lactica&selectedTitle=1%7E150. Acceso: Junio 2014.
16. Crude and aged-adjusted death rates for hyperglycemic crises as underlying cause per 10.000 diabetic population, United States 1980-2009. Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/mortalitydka/fratedkadiabtotal.htm>. Acceso: Julio 2015.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Atención Primaria de Euskadi

Miguel Brito

Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

Concepción Payares

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión de armonización en el ámbito de la atención primaria y comunitaria pueden consultarse en la página web: www.gencat.cat/catsalut.

Servicio Aragonés de Salud

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Diabetes, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria y la Federación de Diabéticos Españoles han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.