

# EMPAGLIFLOZINA

## Diabetes mellitus tipo 2

2016; (11)  
<http://dx.doi.org/10.11119/FEM2016-11>



<b>NUEVO PRINCIPIO ACTIVO</b>	<b>GRUPO TERAPÉUTICO</b>
Empagliflozina (DCI)	A10BX12 - Otros hipoglucemiantes, excluyendo insulinas
<b>MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)</b>	<b>PRESENTACIONES</b>
▼ Jardiance® (Boehringer Ingelheim)	Comprimidos recubiertos con película con 10 y 25 mg
<b>FECHA DE EVALUACIÓN</b>	<b>CONDICIONES DE DISPENSACIÓN</b>
Diciembre de 2016	Receta médica

### PUNTOS CLAVE

- Empagliflozina (EM), tercer antidiabético inhibidor del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2) que se ha autorizado para el tratamiento la diabetes mellitus tipo 2 (DM2): en monoterapia, cuando dieta y ejercicio no logran un control adecuado y existe contraindicación o intolerancia a metformina; y, en tratamiento combinado con otros antidiabéticos incluida la insulina cuando éstos no logren un control glucémico adecuado.
- En los ensayos clínicos frente a placebo EM en monoterapia y asociada a otros antidiabéticos produjo reducciones de HbA1c entre -0,38 y -0,85%.
- En el ensayo EMPA-REG OUTCOME, realizado en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida, la adición de EM al tratamiento hipoglucemiante redujo el número de eventos cardiovasculares mayores, fundamentalmente la mortalidad cardiovascular. Estos resultados son controvertidos por las limitaciones metodológicas del estudio.
- El perfil de seguridad de EM es similar al resto de los ISGLT2. Las principales reacciones adversas fueron: riesgo de infecciones genitales, síncope, hipotensión y daño renal. Durante la etapa post-comercialización se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética.
- Su pauta de administración, una vez al día, no presenta ventajas frente a las alternativas disponibles; su coste es superior al de sulfonilureas y pioglitazona, similar al de las gliptinas y otros ISGLT2 y menor que el de los análogos de AGLP1.
- EM puede considerarse una opción más para el tratamiento en doble o triple terapia en pacientes con DM2 con aclaramiento de creatinina >60 ml/min y con especial precaución en pacientes de edad avanzada. Por todo lo anterior **EM no supone un avance en la terapéutica de la DM2.**



*Empagliflozina:  
una alternativa  
más para el  
tratamiento de la  
DM2 en doble y  
triple terapia.*

### QUÉ ES

Empagliflozina (EM) es un inhibidor reversible del cotransportador renal sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT-2), reduce la reabsorción renal de glucosa aumentando su excreción y así disminuye la glucemia basal y postprandial. Su eficacia depende de la función renal y es independiente de la insulina (1-3). Se ha autorizado para mejorar el control glucémico en adultos ( $\geq 18$  años) con diabetes mellitus 2 (DM2): en monoterapia, cuando dieta y ejercicio solos no logran el control glucémico en pacientes con intolerancia o contraindicaciones a metformina; en combinación con otros hipoglucemiantes, incluyendo insulina, cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logran un control glucémico adecuado (1-3).

### TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS 2

Metformina en monoterapia constituye la primera opción de tratamiento cuando las medidas no farmacológicas (dieta, control del peso, ejercicio y deshabituación tabáquica) no consiguen un control glucémico adecuado; en caso de intolerancia o contraindicación a metformina se recomiendan las sulfonilureas (gliclazida, glimepirida o glipizida) como alternativa de elección (4,5); también se consideran como posibles alternativas a metformina: repaglinida, pioglitazona y los inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 o gliptinas (IDPP-4), según las características de cada paciente (6). Cuando la monoterapia a dosis óptima y cumplimiento adecuado es insuficiente para alcanzar los objetivos de glucemia se recomienda la terapia doble con metformina y sulfonilurea; y, en caso de intolerancia o contraindicación a uno de ellos, pueden seleccionarse como alternativa: pioglitazona, inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (IDPP-4), metglinidas, análogos de GLP-1 (4,5) o los SGLT-2 (6,7). Ante un deficiente control glucémico a pesar de la doble terapia la recomendación es la insulinización. La triple terapia constituye la alternativa en pacientes con problemas para la insulinización (4-7). [Ver algoritmo.](#)



Importante  
mejora  
terapéutica



Modesta  
mejora  
terapéutica



Aporta en  
situaciones  
concretas



No supone  
un avance  
terapéutico



No valorable:  
información  
insuficiente

## EMPAGLIFLOZINA FRENTE A SUS COMPARADORES

Comparadores de referencia	GLIMEPIRIDA (doble terapia con METFORMINA)	Metiglinidas, pioglitazona, gliptinas, otros ISGLT2, AGLP1
Eficacia	No inferior	Ausencia de ensayos comparativos
Seguridad	Diferente	Diferente
Pauta	Igual	Igual
Coste	EM más cara que sulfonilureas	EM más cara que metiglinidas y pioglitazona

## EFICACIA

En monoterapia EM se ha asociado a un descenso de la HbA1c respecto a placebo de -0,74% y de -0,85% para las dosis de 10 mg y 25 mg respectivamente (8).

En **terapia doble** EM en combinación con metformina, a las 24 semanas, en comparación con placebo, produjo descensos significativos en la HbA1c -0,57% y -0,64% para las dosis de 10 mg y 25 mg respectivamente (9).

El único estudio comparativo estableció la no inferioridad de EM (25 mg)+metformina frente a glimepirida (1-4 mg/día)+metformina, con una diferencia de -0,11% (IC95%: -0,20 a -0,01) tras 104 semanas de tratamiento; EM (25 mg) también mostró superioridad estadística ( $p=0,0152$ ), no obstante, la diferencia de -0,11% en la reducción de HbA1c no se considera clínicamente relevante (10).

En **terapia triple**, EM+metformina+sulfonilurea consiguió, respecto a placebo, reducciones clínicamente relevantes de HbA1c: -0,64% con 10 mg y -0,59% con 25 mg (11). También frente a placebo, se observaron resultados similares con EM combinada con metformina+pioglitazona: -0,48% con 10 mg y -0,61% con 25 mg (12).

Dos estudios evaluaron EM 10 y 25 mg en combinación con insulina: con insulina basal las reducciones de HbA1c fueron de -0,46% y -0,62% respectivamente (13); y de -0,38% y -0,46% en combinación con insulina en dosis múltiples (14).

El ensayo clínico EMPA-REG OUTCOME (16), destinado a evaluar el efecto a largo plazo sobre la morbimortalidad cardiovascular cuando se adiciona EM al tratamiento hipoglucemiante. Incluyó 7.020 pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida. Tras un seguimiento medio de 3,1 años EM se mostró no inferior y superior estadísticamente a placebo en la reducción de la variable primaria compuesta de: muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal. Los resultados de este estudio son controvertidos por importantes limitaciones metodológicas: la superioridad de EM es discutible y de relevancia clínica cuestionable (HR de 0,86 IC95%: 0,74 a 0,99); la diferencia en la variable primaria se debe sólo a la reducción en la mortalidad cardiovascular sin diferencias en los otros dos componentes; y, existen diferencias en tasa de abandonos (23,4% en grupo tratado vs. 29,3% en grupo placebo). El NNT calculado es de 62 (IC95%: 21 a 2.151). En el análisis de subgrupos por áreas geográficas, la superioridad se alcanzó sólo en Latinoamérica. Los modestos cambios provocados en HbA1c y en otros parámetros como LDL-colesterol o tensión arterial no explican convenientemente los rápidos beneficios hallados.

## BIBLIOGRAFÍA

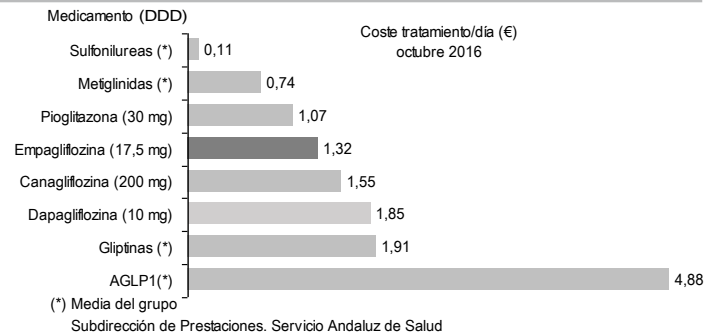
- 1- AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico PT-Empagliflozina/V2/10032016. 2016.
- 2- EMA. EPAR Jardiance® empagliflozina. EMEA/H/C/002677/0000. 2014.
- 3- Ficha Técnica de Jardiance®. 2014.
- 4- Aguilar Diosdado M et al. Diabetes mellitus. PAI. 2ª ed. 2011.
- 5- SIGN. Management of diabetes. SIGN 116. 2010.
- 6- NICE. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. NG 28. 2015.
- 7- NICE Pathways. Blood glucose lowering therapy for type 2 diabetes. 2015.
- 8- Roden M et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(3):208-19.
- 9- Häring HU et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2014; 37: 1650-9.
- 10- Ridderstråle M et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24948511>. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(9):691-700.
- 11- Häring HU et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3396-404.
- 12- Kovacs CS et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Feb;16(2):147-58.
- 13- Rosenstock J et al. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(10):936-48.
- 14- Rosenstock J et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(7):1815-23.
- 15- AEMPS. Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina.
- 16- Zinman B et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28.

## SEGURIDAD

EM ha mostrado un perfil de seguridad similar al de otros ISGLT2 y relacionado con su mecanismo de acción renal. Se ha observado aumento de la incidencia de infecciones urinarias y genitales en mujeres tratadas con EM pero no de infecciones graves o ascendentes (2).

La frecuencia de hipoglucemia ha sido baja, similar a placebo, aumenta en combinación con sulfonilurea o insulina (1-3). En los estudios pivotaes se observó reducción del peso corporal (1,8 a -2,0 kg) y descenso de la presión arterial (2). Como con otros ISGLT2, se han comunicado casos graves de cetoacidosis, que puede presentarse con síntomas atípicos, asociados al tratamiento con EM (15). La seguridad de EM a largo plazo es desconocida, estando sujeta a seguimiento adicional ▼ (1).

## COSTE



## LUGAR EN TERAPÉUTICA

Su eficacia depende de la función renal. No se ha comparado frente a otros ISGLT2 (dapagliflozina y canagliflozina), pioglitazona, gliptinas, metiglinidas, o AGLP1. Su seguridad a largo plazo es incierta y los resultados de morbimortalidad son controvertidos.

Como señala el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) (1), en base al perfil de eficacia y seguridad observado, EM al igual que otros inhibidores de la SGLT-2, puede considerarse una opción de tratamiento en pacientes con un filtrado glomerular renal  $\geq 60$  ml/min, con especial precaución en pacientes de edad avanzada. En doble terapia en combinación con ME se considera una alternativa más a SU cuando exista contraindicación o intolerancia a éstas; en triple terapia se considera una alternativa más cuando la insulínización no se considere una opción adecuada. Por todo lo anterior, **EM no supone un avance en la terapéutica de la DM2.**