



INFORME DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE NAVARRA

Principio activo	Dapagliflozina
Nombre comercial y presentaciones	▼ Forxiga ® (Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca EEIG) 10 mg 28 comprimidos recubiertos con película (55,95€)
Excipientes de declaración obligatoria	
Grupo terapéutico	A10BX09: Otros fármacos hipoglucemiantes orales, excluyendo insulinas.
Condiciones de dispensación	Con receta médica. Requiere visado de inspección para su financiación.
Procedimiento de autorización	Centralizado
Fecha de autorización	Noviembre 2012
Fecha de comercialización	Noviembre 2013
Fecha de evaluación	Marzo 2014

INDICACIONES (1,2)

La dapagliflozina está indicada en adultos de 18 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) para mejorar el control glucémico en:

- En monoterapia cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no logran un control glucémico adecuado en pacientes en los que no se considere adecuado el uso de la metformina debido a intolerancia
- Como tratamiento adicional en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina, cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logren un control glucémico adecuado.

Se ha restringido su financiación en el Sistema Nacional de Salud a la terapia doble con metformina, cuando esta sola con dieta y ejercicio, no alcanza el control glucémico adecuado, en lugar de las sulfonilureas, cuando estas no se toleren o estén contraindicadas.

MECANISMO DE ACCIÓN (1,2)

Actúa por inhibición selectiva y reversible del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2) que se expresa selectivamente a nivel renal, reduciendo la reabsorción renal de glucosa, por lo que aumenta su excreción y disminuye la glucemia basal y posprandial.

El efecto glucosúrico de dapagliflozina se observa después de la primera dosis y es continuo durante el intervalo de administración de 24 horas, asociándose a diuresis leve (100 a 500 ml/día) y natriuresis transitoria, así como a una pérdida calórica y reducción del peso. La eficacia de dapagliflozina disminuye en caso de insuficiencia renal.

FARMACOCINÉTICA (1,2)

Se absorbe bien y con rapidez tras su administración oral, alcanzándose la concentración plasmática máxima a las 2 horas. La biodisponibilidad oral absoluta de dapagliflozina tras la administración de una dosis de 10 mg es del 78%.

La administración con una comida rica en grasas reduce su concentración máxima hasta un 50%, si bien no se modifica el AUC en comparación con la administración en ayunas, por lo que puede administrarse con o sin alimentos.

Menos del 2% se elimina como dapagliflozina intacta, el resto se metaboliza en hígado y riñón hasta un metabolito inactivo que se elimina fundamentalmente mediante excreción urinaria.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1,2)

La dosis recomendada es de 10 mg por vía oral una vez al día en monoterapia y en tratamiento adicional en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina.

Cuando la dapagliflozina se usa en combinación con insulina o un secretagogo de insulina, como una sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

Puede tomarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia y seguridad de dapagliflozina, en pacientes adultos con DM2, se ha evaluado en 11 ECA doble ciego fase 3 (tabla):

- dos en monoterapia realizados frente a placebo (3,4), un estudio de no inferioridad frente a metformina de liberación modificada (5).

- cinco estudios evaluaron frente a placebo la terapia doble con dapagliflozina en combinación con: metformina (6,7), glimepirida (8), pioglitazona (9) e insulina (10).

- un estudio evaluó dapagliflozina en terapia doble asociada a metformina frente a glipizida asociada a metformina (11).

- dos estudios publicados de forma conjunta en los que se evaluó la doble terapia con dapagliflozina 5 (estudio 1) y 10 mg (estudio 2) en combinación con metformina de liberación prolongada (metformina XR), frente a metformina XR sola y frente a dapagliflozina sola. En el estudio 2, con dapagliflozina 10 mg, se incluyó un análisis de no inferioridad comparativo entre las ramas de dapagliflozina y metformina XR (5).

- un estudio no publicado, recogido en el EPAR, evaluó frente a placebo dapagliflozina en terapia combinada con metformina en pacientes con insuficiencia renal moderada (2).

El doble ciego se mantuvo en todos los estudios a corto plazo (24 semanas), sin embargo durante los períodos de extensión no fue ciego para los investigadores, con la excepción del estudio en pacientes con insuficiencia renal (2), donde se mantuvo el doble ciego tanto durante el período de tratamiento a corto plazo (24 semanas) como en el primer período de extensión a largo plazo (28 semanas).

Los pacientes incluidos en los estudios eran adultos >18 años, entre 50 y 60 años, con límite máximo de 77 años, y con DM2 de pocos años de evolución. En la mayoría de estudios se excluyeron pacientes con $IMC \geq 45 \text{ kg/m}^2$ (2). Estos pacientes no parecen representativos de la mayoría de los pacientes con DM2 en nuestro medio.

Se incluyeron pacientes con insuficiencia renal leve y moderada y se excluyeron los pacientes con insuficiencia renal grave dada la reducción de eficacia esperada por el mecanismo de acción de dapagliflozina.

Las dosis de dapagliflozina administradas en la mayoría de los estudios fueron 2,5 mg, 5 mg, y 10 mg. Los pacientes que no cumplían los objetivos glucémicos previamente especificados recibieron diferente medicación de rescate: metformina, pioglitazona, rosiglitazona, sitagliptina, acarbosa, sulfonilureas e insulina (2). En el estudio frente a glipizida (11) no se utilizó medicación de rescate.

El objetivo principal de la mayoría de estudios fue demostrar la superioridad de dapagliflozina frente a placebo en la reducción de la HbA_{1c} a las 24 semanas, sin embargo, en estudio comparativo el objetivo fue mostrar la no inferioridad de dapagliflozina en comparación a glipizida, ambas asociadas a metformina. La duración fue de 52 semanas y el límite de no-inferioridad de 0,35% (11). El límite elegido podría ser considerado demasiado amplio, sin embargo, ya había sido aceptado en estudios previos por el CHMP (2).

Otras variables secundarias de eficacia incluyen la glucemia en ayunas, glucemia posprandial, proporción de sujetos que alcanzaron una respuesta terapéutica de $HbA_{1c} < 7,0\%$ (y $< 6,5$) y el cambio en el peso corporal (2).

Se dispone también de dos revisiones sistemáticas de SGLT2; en una de ellas se analizan los resultados de 7 ECA de entre 12 y 52 semanas de duración, que incluyeron 3398 pacientes en los que se evaluó dapagliflozina en terapia combinada (12); la otra revisión sistemática analiza los resultados de 7 ECA, con duración entre 2 y 48 semanas, que evaluaron dapagliflozina en monoterapia o en terapia combinada en 2.943 pacientes (13).

Resultados de eficacia

Efectos sobre el control glucémico (Tabla 3)

- **En monoterapia**

Frente a placebo. Dapagliflozina mostró a las 24 semanas de tratamiento una eficacia en la reducción del HbA_{1c} modesta pero significativamente superior a placebo siendo la diferencia entre grupos de -0,66% para dapagliflozina 10 mg (3) y de entre -0,54% (3) y -0,84% (4) para dapagliflozina 5 mg.

Frente a metformina. Dapagliflozina cumplió el criterio de no inferioridad establecido frente a metformina de liberación prolongada (metformina XR), con una diferencia entre grupos en la reducción de %HbA_{1c} de -0,01 (-0,22 a 0,20) (5); no obstante, la *EMA* sugiere algunas dudas sobre el tipo de metformina utilizada en este estudio (metformina XR), y su disponibilidad en nuestro entorno (2).

- **En terapia combinada.**

Frente a placebo. En terapia **combinada con metformina (5,6), con glimepirida (8), o con pioglitazona**, dapagliflozina 10 mg fue significativamente más eficaz que placebo, oscilando la diferencia entre grupos entre -0,54% (5,6) y -0,68% (8).

Frente a sulfonilureas. La doble terapia con dapagliflozina asociada a metformina resultó **no inferior** a glipizida asociada a metformina, al cumplirse el criterio de no-inferioridad prefijado, observándose a las 52 semanas una reducción de -0,52% en HbA_{1c} en ambos grupos, no existiendo diferencia entre los grupos: **0,00% (-0,11 a 0,11) p<0,0001 (11)**.

- **En terapia combinada con insulina**

Como terapia de adición a insulina, dapagliflozina fue significativamente más eficaz que placebo, con diferencias de %HbA_{1c} de -0,57% a las 24 semanas y de -0,54% a las 48 semanas. El efecto de dapagliflozina fue similar en pacientes tratados con insulina sola o con insulina y otro/s ADO. El método de análisis de los datos se modificó una vez iniciado el estudio, por lo que los valores de p obtenidos se consideran de un análisis post hoc (10).

El efecto hipoglucemiante de dapagliflozina en monoterapia fue sostenido hasta la semana 102, completando esta fase el 60% de los pacientes. En terapia combinada con metformina y con insulina los resultados se mantuvieron hasta la semana 104, y en asociación con glimepirida hasta la semana 48. En terapia combinada con insulina el efecto de dapagliflozina fue similar en pacientes tratados con insulina sola o con insulina y otro ADO (2).

Tabla 3. Principales resultados de eficacia: cambio medio en el % HbA1c

Tipo terapia	Referencia	%HbA1c basal	Duración semanas	Tratamiento (12)	Comparador (12)	Resultado: Reducción de %HbA _{1c} con respecto valor basal.	Diferencia entre grupos (IC 95%) p<
Monoterapia	Ferrannini. 2010 (3)	7,83 7,09	24	DAP 5mg (64) DAP 10mg (70)	PBO (75)	-0,77 vs -0,23 -0,89 vs -0,23	-0.54 (-0,84 a -0.24) 0.0005 -0,66 (-0,96 a -0,36) 0,001
	Bailey 2012 (4)	7,92	24	DAP5 (68)	PBO (68)	-0,82 vs -0,02	-0.80 (-1,17 a -0.50) 0,0001
	Henry 2012 (5) Estudio2.	9,03-9,10	24	DAP10mg+MET XR (219)	MET XR+PBO (219) y DAP10mg+PBO (208) Análisis de no inferioridad (0,35%) entre las monoterapias DAP vs MET XR	-1,45 vs -1,44	Test de superioridad p=0,9144 Análisis de no inferioridad (0,35%): -0,01 (-0,22 a 0,20)
Terapia doble	Bailey 2010 (6)	7,92-8,17	24 Extensión 102	DAP5+MET (137) DAP10+MET (135)	PBO+MET (137)	-0,70 vs -0,30 -0,84 vs -0,30	-0,41 (-0.61 a -0.21) 0,0001 -0,54 (-0,74 a -0,34) 0,0001
	Strojek 2011 (8)	8,07-8,15	24 Extensión 27	DAP10+GLM (151)	PBO+GLM (146)	-0,82 vs -0,13	-0,68 (-0,86 a -0,51) 0,0001
	Rosenstock 2012 (9)	8,34-8,40	24 Seguimiento 24	DAP5+ PIO (141) DAP10+PIO (140)	PBO+PIO (139)	-0,82 vs -0,42 -0,97 vs -0,42	-0,40 (-0.63 a -0.17) 0,0007 -0,55 (-0,78 a -0,31) 0,0001
	Nauk 2011 (11) No inferioridad: 0,35%	7,64-7,69	52 Extensión 156	DAP (2,5-10)+MET (400)	GLI 5-20+MET (401)	-0,52 vs -0,52	0,00 (-0,11 a 0,11) 0,0001
Con insulina	Wilding 2012 (10)	8,46-8,58	24 Extensión 80	DAP5+INS +/- otro ADO (212) DAP10+INS +/- otro ADO (196)	PBO+INS +/-otro ADO (197)	-0,82 vs -0,39 -0,90 vs -0,39	-0,49 (-0.65 a -0.34) 0,0001 -0,57 (-0,72 a -0,42) 0,0001
Terapia doble de inicio	Henry 2012 (5)	9,14-9,21	24	DAP5mg+MET (194) DAP10mg +MET (211)	PBO+MET (201) PBO+MET (208)	-2,05 vs -1,35 -1,98 vs -1,44	-0,70 (-0,94 a -0.45) 0,0001 -0,54 (-0,75 a -0,33) 0,0001
Terapia doble en pacientes con IR	MB102029 (2)	8,22-8,53	24	DAP5+AD (83) DAP10+AD (85)	PBO+AD (84)	-0,41 vs -0,32 -0,44 vs -0,32	-0.08 (-0.37 a 0.20) 0,561 -0.11 (-0.40 a 0.17) 0,435

Efectos sobre el peso corporal

El efecto de la adición de dapagliflozina a metformina en la composición y el peso corporal se ha evaluado frente a metformina en monoterapia. El peso medio basal fue de 90,91 y 92,06 kg en ambos grupos y la diferencia en la reducción de peso a las 24 semanas fue de -2,96 kg en el grupo de dapagliflozina, frente a -0,88 kg en el grupo placebo ($p < 0,0001$). Aproximadamente el 30% de los pacientes del grupo de dapagliflozina y el 4% de los sujetos con placebo mostraron una disminución del peso corporal de al menos un 5% en la semana 24 ($p < 0,0001$). La reducción de peso se debió a la pérdida de tejido adiposo más que a pérdida de líquidos o tejidos no grasos y fue acompañada de una reducción significativa en el perímetro abdominal (2,7).

En los demás estudios la reducción de peso se midió como variable secundaria observándose una reducción significativa al compararla con placebo -1,81 kg (-2,04 a -1,57, $p < 0,00001$) después de 26 semanas de tratamiento (12).

En pacientes naive, la reducción de peso fue mayor con dapagliflozina que con metformina (-3,33 kg vs -1,36 kg) (5).

En terapia asociada a metformina frente a glipizida, en la semana 52, se observó una disminución del peso corporal medio de -3,22 kg, en el grupo de dapagliflozina, y un aumento medio de 1,44 kg en el grupo de glipizida, siendo la diferencia entre grupos de -4,65kg (-5,14 a -4,17) $p < 0,0001$. En este estudio el efecto en la reducción de peso se mantuvo a los dos años (11).

SEGURIDAD

En relación a la seguridad, en general, dapagliflozina ha sido evaluada de forma similar en todos los estudios, que incluyeron como parámetros de seguridad: la incidencia de efectos adversos, la tasa de abandonos por efectos adversos, incidencia de episodios de hipoglucemia, signos o síntomas de infecciones del tracto genito-urinario y síntomas de depleción de volumen.

Reacciones adversas

Muy frecuentes: Hipoglucemia (cuando se usa con sulfonilurea o insulina)

Frecuentes (1/100 a $< 1/10$): Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas, infección del tracto urinario, dolor de espalda, disuria, poliuria, dislipidemia, aumento del hematocrito.

Poco frecuentes (1/1.000 a $< 1/100$): Prurito vulvovaginal, depleción del volumen, sed, estreñimiento, hiperhidrosis, nicturia, aumento de la creatinina sanguínea, aumento de la urea sanguínea (1).

Los eventos adversos que con más frecuencia originaron la interrupción del tratamiento fueron: aumento de la creatinina plasmática (0,4%), infecciones urinarias (0,3%), náuseas (0,2%), mareo (0,2%) y exantema (0,2%). Un paciente tratado con dapagliflozina presentó un acontecimiento adverso hepático con diagnóstico de hepatitis inducida por medicamento y/o hepatitis autoinmune (1,2).

Con dapagliflozina en monoterapia la incidencia de efectos adversos fue de 21,55% frente a 15,4% con metformina, siendo los de carácter grave un 2,3% vs 1,9%, y ocasionaron la interrupción del tratamiento en un 4,1% vs 3,8% respectivamente (5).

En asociación con metformina, la incidencia de efectos adversos fue similar a la observada con glipizida (27%), los de carácter grave se presentaron en un 8,65% de los tratados con dapagliflozina frente al 11,3% en el grupo con glipizida, el porcentaje de abandonos fue similar en ambos grupos (2,2% vs 2,0%) (11).

Efectos sobre la presión arterial

En el programa de evaluación de dapagliflozina se observó una reducción en la presión arterial, efecto que podría ser beneficioso en pacientes con DM2 e hipertensión; no obstante, debe tenerse en cuenta que el efecto sobre la presión arterial puede suponer un problema de seguridad especialmente en pacientes vulnerables como los que presentan enfermedad cardiovascular, en los tratados con antihipertensivos, etc (2).

Se observó que dapagliflozina en cualquier dosis produce un descenso de la presión arterial sistólica, que osciló entre -1,3 a -7,2 mmHg (valores de p no comunicados) con dapagliflozina 10 mg en comparación a cambios de +2 a -0,11 mmHg en los grupos control (12).

Hipoglucemias

La incidencia de hipoglucemias de **cualquier tipo** fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia oscilando entre 1,1% a 56,6% dependiendo del tipo de tratamiento de base usado en cada estudio (12). La incidencia de **hipoglucemias graves** fue baja en la mayoría de los estudios (2).

La incidencia de hipoglucemias con dapagliflozina en monoterapia fue similar a la observada con placebo (<4%) (1-3) e inferior a la observada con metformina (0,9% vs 2,9%) (5).

En los estudios en que dapagliflozina se asoció a sulfonilurea o insulina se observaron mayores tasas de hipoglucemia. Con dapagliflozina asociada a glimepirida la incidencia de **episodios menores de hipoglucemia** fue del 7,9% comparada con un 4,7% con placebo más glimepirida (8). En la asociación con insulina +/- ADO se produjeron un 53,6% de hipoglucemias totales con dapagliflozina asociada a insulina vs 51,8% en el grupo placebo (10).

En el estudio comparativo de dapagliflozina y glipizida asociadas a metformina, la incidencia de eventos hipoglucémicos se evaluó como variable secundaria de eficacia. A las 52 semanas un 3,4% (n=14) de los pacientes en el grupo de dapagliflozina experimentaron al menos un evento hipoglucémico y un 39,7% (n=162) en el grupo de glipizida (p <0.0001) (11).

Infecciones del tracto urinario

En un análisis conjunto de ensayos de hasta 24 semanas, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia en el grupo de dapagliflozina 5 y 10 mg (5,7% y 4,3% respectivamente) que **con placebo** (3,7%), siendo más frecuentes en mujeres. La pielonefritis fue poco frecuente y ocurrió con una incidencia similar al control (1,2).

Las infecciones urinarias fueron de carácter leve a moderado, más frecuentes en mujeres, y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento (2,3,5,6,8,9).

Al comparar dapagliflozina frente a glipizida, la incidencia de infecciones del tracto urinario fue mayor en los tratados con dapagliflozina (10,8% vs 6,4%) y se comunicaron dos casos de pielonefritis y un caso de fallo renal que condujo a la interrupción del tratamiento (11).

La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Infecciones genitales

Las infecciones genitales (vulvovaginitis, balanitis y otras) fueron más frecuentes en los pacientes tratados con dapagliflozina (4,8%) que en el grupo placebo (0,9%) (2).

Frente a glipizida, un 12,3% de los tratados con dapagliflozina las comunicaron frente al 2,7% en el grupo control. Fueron recurrentes en la mitad de los casos (11).

Muertes

Según el *EPAR* la mortalidad con el uso de dapagliflozina fue numéricamente mayor que con placebo (muertes/1000 pacientes año): 6,7 dapagliflozina vs 2,6 placebo. La EMA no explica este dato (2).

Seguridad cardiovascular

Según un metanálisis realizado por la *EMA* de los 14 estudios que incluyeron en su evaluación con los datos de eventos cardiovasculares y otros datos aportados con posterioridad, el tratamiento con dapagliflozina no se asoció a un incremento el riesgo cardiovascular (muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio, ACV y hospitalización por angina inestable). Sin embargo no puede excluirse la

posibilidad el tratamiento con dapagliflozina pueda incrementar el riesgo cardiovascular cuando se utiliza en pacientes con alto riesgo cardiovascular tratados con diuréticos del asa y/o antihipertensivos (2).

Tumores

Durante los estudios la proporción de pacientes con tumores malignos fue similar en los tratados con dapagliflozina, placebo, o comparador. La *EMA* considera improbable una relación causal entre el tratamiento con dapagliflozina y el aumento del riesgo de tumores. La incidencia de cáncer de vejiga, próstata y mama fue numéricamente mayor con dapagliflozina; especialmente el de vejiga (0,16 frente a 0,03 casos/100 pacientes-año). En el plan de riesgos y el programa de farmacovigilancia de la *EMA* se ha propuesto la vigilancia de aparición de este tipo de tumores (2).

Efectos sobre el riñón

En los estudios se comunicaron casos de aumento de las concentraciones de creatinina sérica en el 1,2% de los tratados con dapagliflozina frente al 0,9% con placebo, fueron más frecuentes en los pacientes con insuficiencia renal moderada y en los de más edad (2).

En mayores de 65 años se notificaron reacciones adversas relacionadas con insuficiencia renal en el 2,5% de los pacientes tratados con dapagliflozina frente al 1,1% con placebo (sobre todo por incremento de creatinina sérica) (2).

Efectos relacionados con la depleción de volumen

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis, pudiendo producirse un ligero descenso de la presión arterial que puede ser más pronunciado en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre. En los ensayos clínicos, se comunicaron casos de hipotensión con una incidencia del 0,7% en los tratados con dapagliflozina 10 mg y 0,4% en los tratados con placebo (2). En pacientes con enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (como enfermedad gastrointestinal) se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

Otros aspectos de seguridad por establecer

No hay evidencias claras, pero no puede excluirse totalmente la posibilidad de que el tratamiento a largo plazo con dapagliflozina aumente la tasa de fracturas óseas (2).

► Contraindicaciones(1)

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

► Otras advertencias y precauciones (1)

Cáncer de vejiga

Los datos epidemiológicos disponibles para pioglitazona sugieren un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga. Como medida de precaución, no se recomienda el uso de dapagliflozina en asociación con pioglitazona.

Insuficiencia cardíaca

La experiencia en la clase I-II de la NYHA es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase III-IV de la NYHA.

Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina; por lo tanto, es necesario tener precaución en pacientes con el hematocrito ya elevado.

Combinaciones no estudiadas

No se ha estudiado la dapagliflozina en combinación con inhibidores de la 4-dipeptidil peptidasa (DPP-4) ni análogos del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1).

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

► **Utilización en situaciones especiales (1)**

Embarazo: no se recomienda su durante el segundo y tercer trimestres de embarazo. Cuando se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento.

Lactancia: No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o los lactantes. No debe utilizarse durante la lactancia

Insuficiencia renal: Por su mecanismo de acción, la eficacia de dapagliflozina depende de la función renal, reduciéndose ésta en caso de insuficiencia renal moderada, y probablemente no presente eficacia en pacientes con insuficiencia renal grave. En pacientes con insuficiencia renal leve no es preciso ningún ajuste de dosis. No se recomienda su utilización en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. Debe monitorizarse la función renal antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina y durante el tratamiento al menos una vez al año y si $AC < 60$ ml/min o $TFG < 60$ ml/min/1,73 m² debe suspenderse el tratamiento. Para función renal que se aproxime a una insuficiencia renal moderada monitorizar función renal al menos 2 a 4 veces al año. Monitorizar también antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y posteriormente de forma periódica (1,2).

Insuficiencia hepática: La experiencia es limitada. Pueden presentarse mayores niveles plasmáticos de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia hepática grave, debiendo iniciarse el tratamiento con dosis de 5 mg/día y si es bien tolerado se puede incrementar la dosis a 10 mg. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (1,2).

Niños: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de dapagliflozina en niños de 0 a 18 años. No hay datos disponibles.

Ancianos: En general, no se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad. Deben tenerse en cuenta la función renal y el riesgo de depleción del volumen. Debido a la experiencia terapéutica limitada en pacientes de 75 años o mayores, no se recomienda el inicio del tratamiento con dapagliflozina.

► **Interacciones (1,2)**

La dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa aumentando el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Pueden requerirse dosis menores de insulina o de sulfonilureas cuando se usan en combinación con dapagliflozina por riesgo de hipoglucemia.

► **Plan de Riesgos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) (2)**

-Importantes riesgos identificados:

Infecciones genitales

Infecciones del tracto urinario

-Riesgos potenciales:

Hipoglucemia

Depleción de volumen

Insuficiencia/fallo renal

Fracturas óseas

Toxicidad hepática

Cáncer de vejiga, mama y próstata.

-Información insuficiente:

En niños, embarazo, lactancia, en pacientes mayores de 65 años, en insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática moderada o grave, e insuficiencia cardiaca.

VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA

		DAPAGLIFLOZINA (406)	GLIPIZIDA (408)	NND (IC95%)
RAM RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO (A,B,I,M,S).	Incidencia, gravedad, desenlace, predicción y prevención (*).	Incidencia global de RAM (318) 27% Hipoglucemias total (14) 3,4% Menores (7) 1,7% Graves (0) Ocasionaron interrupción (0) Infecciones genitales - Totales (50) 12,3% - Graves (1) 0,2% - Ocasionan interrupción (2) 0,5% Infecciones urinarias Total (44) 10,8% Hombres (18) 8,0% Mujeres (26) 14,4% Graves: Candidiasis Vulvovaginal (1) 0,2% Causan abandono Balanitis (2) 0,5% Vulvovaginal candidiasis (1) 0,2% Insuficiencia/fallo renal Total (24) 5,9% Fallo renal agudo (1) 0,2% Disminución aclaramiento creatinina (17) 4,2% Síntomas depleción (6) Hipotension/deshidrat/hipovol 1,5%	Incidencia global de RAM (318): 27% Hipoglucemias total (162): 39,7% Menores (147): 36% Graves (3) 0,7% Ocasionaron interrupción (6) Infecciones genitales: - Totales (11) 2,7% - Graves 0 - Ocasionan interrupción 0 Infecciones urinarias Total (26) 6,4% Hombres (9) 4% Mujeres (17) 9,2% Graves: Candidiasis Vulvovaginal (0) Causan abandono Balanitis (0) Vulvovaginal candidiasis (0) Insuficiencia/fallo renal Total (14) 3,4% Fallo renal agudo (0) 0 Disminución aclaramiento creatinina (7) 1,7% Síntomas depleción(3) Hipotension/deshidrati/hipovol 0,7%	3 (3,42 a 2,21) 3 (2,56 a 3,39) 136 (63,93 a -1067,18) 68 (37,90 a 330,52)
	TASA DE ABANDONOS (S)	% de abandonos por RA (rango)	(37) 9,1%	(24) 5,9%
LIMITACIONES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA (¿Existe información en los grupos siguientes?) (A)	Niños	No hay datos disponibles		
	Ancianos	- ≥65 años, en general, no se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad. Deben tenerse en cuenta la función renal y el riesgo de depleción de volumen. - ≥75 años o más, no hay datos, no se recomienda.		
	Embarazo	No hay datos en mujeres embarazadas. Por datos en animales, no se recomienda su uso durante el segundo y tercer trimestres de embarazo.		
	Lactancia	Datos en animales muestran la excreción en la leche, así como efectos farmacológicos en las crías lactantes. No debe utilizarse durante la lactancia.		
	Comorbilidad	Insuficiencia renal condiciona eficacia: monitorización. Si aclaramiento de creatinina <60ml/min interrumpir el tratamiento.		

DE INTERACCIONES (A)	Impacto sobre la salud	- Tiazidas y diuréticos del asa: aumento del efecto y el riesgo de deshidratación e hipotensión. - Insulina y sulfonilureas: aumenta el riesgo de hipoglucemia. Puede necesitarse reducción de dosis insulina o secretagogo.		
DE EFECTO CLASE (A,B)	Efectos adversos y/o interacciones propias del grupo terapéutico	Por su mecanismo de acción produce glucosuria, lo que hace aumentar la incidencia de infecciones urinarias y genitales.		
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN	Relacionados con la posología y con la forma de administración	No descritos		
DE PLAN DE RIESGOS Y ALERTAS DE SEGURIDAD (B)		-Importantes riesgos identificados: Infecciones genitales Infecciones del tracto urinario -Riesgos potenciales: Hipoglucemia Depleción de volumen Insuficiencia/fallo renal Fracturas óseas Toxicidad hepática Cáncer de vejiga, mama y próstata. -Información insuficiente: En niños, embarazo, lactancia, en pacientes mayores de 65 años, en insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática moderada o grave, e insuficiencia cardiaca.		
DE DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO (N,Z)		No se dispone de datos suficientes para establecer su seguridad a largo plazo.		
DE VALORACIÓN GLOBAL DE RAM	A partir de los criterios especificados en los apartados anteriores	Inferior		

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármacos comparadores:

En monoterapia: sulfonilureas, pioglitazona o gliptinas.

En doble terapia con metformina: sulfonilureas, pioglitazona o gliptinas.

En doble terapia con sulfonilureas: pioglitazona o gliptinas.

En triple terapia con metformina y sulfonilurea: el comparador clave son las gliptinas, otros comparadores: pioglitazona y análogos de GLP-1.

Eficacia: SIMILAR O NO INFERIOR

La dapagliflozina en monoterapia no se ha evaluado frente a sulfonilureas, gliptinas ni pioglitazona. Según una revisión sistemática la reducción media de HbA1c observada (0,66%) con dapagliflozina en monoterapia (2,3), no es superior a las que se observan con metformina, sulfonilureas y pioglitazona (1%) y o gliptinas (0,7%-0,6%) (14).

Dapagliflozina combinada con metformina resultó no inferior a glipizida combinada con metformina.

Su eficacia depende de la función renal, y por tanto puede disminuir en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave y en los mayores de 65 años.

Seguridad: INFORMACIÓN INSUFICIENTE

La incidencia de efectos adversos con dapagliflozina fue mayor que con metformina y similar a glipizida.

La incidencia de hipoglucemias con dapagliflozina en monoterapia fue similar a la observada con placebo, y en terapia combinada con metformina fue menor (3,5%) a la observada con glipizida (40,8%).

La incidencia de episodios aislados de infecciones del trato urinario (10,8% vs 6,4%), infecciones genitales (12,3% vs 2,7%), y los síntomas relacionados con la depleción de volumen fue mayor en los tratados con dapagliflozina frente a glipizida (1,5% vs 0,7%). Su perfil de seguridad a largo plazo no está suficientemente establecido.

Pauta: SIMILAR

Una vez al día.

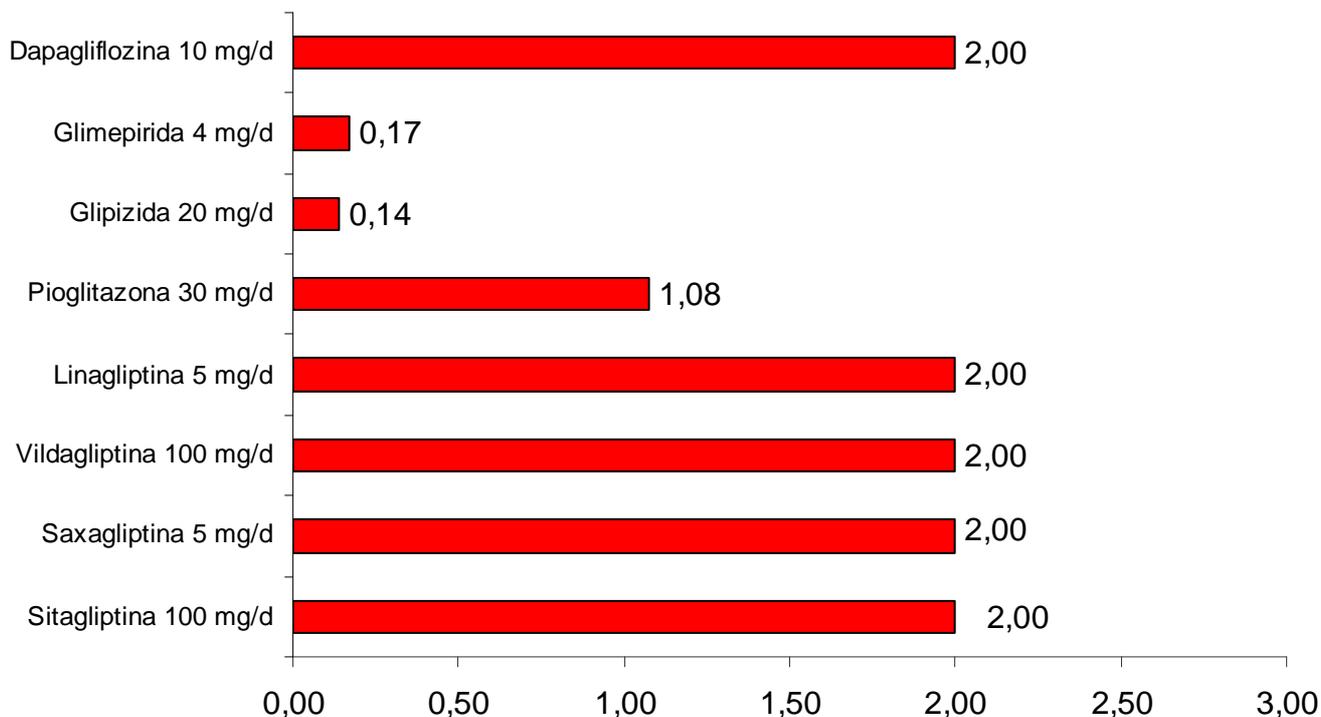
Coste: SUPERIOR

Su coste es similar al de las gliptinas y superior al de las sulfonilureas o pioglitazona genérica.

Principio activo y dosis	Presentación	PVP (€)	Coste tratamiento-día
Sitagliptina 100 mg/d	Januvia®, Ristaben®, Tesavel®, Xelevia® 100mg 56 comp	111,90	2,00
Saxagliptina 5 mg/d	Onglyza® 5 mg 28 comprimidos	55,95	2,00
Vildagliptina 100 mg/d	Galvus®, Jalra®, Xiliar® 50 mg 56 comprimidos	55,95	2,00
Linagliptina 5 mg/d	Trajenta® 5 mg 30 comprimidos	59,95	2,00
Pioglitazona 30 mg/d	Pioglitazona EFG 30 mg 56 comprimidos	60,20	1,08
Glipizida 20 mg/d	Minodiab® 5 mg 100 comprimidos	3,45	0,14
Glimepirida 4 mg/d	Glimepirida EFG 4 mg 120 comprimidos	20,37	0,17
Dapagliflozina 10 mg/d	Forxiga® 10 mg 28 comprimidos	55,95	2,00

Fuente: Nomenclátor Alcantara, Abril 2014.

Coste tratamiento día (€)



LUGAR EN TERAPÉUTICA

La dapagliflozina es un nuevo antidiabético oral que se suma al arsenal terapéutico de la DM2. Pertenece a una nueva familia de antidiabéticos con mecanismo de acción diferente a los antidiabéticos disponibles hasta ahora.

La monoterapia con dapagliflozina se evaluó frente a metformina de liberación modificada, resultando de eficacia no inferior, no obstante, la EMA considera que este resultado no puede extrapolarse a las preparaciones de metformina disponibles en nuestro entorno.

La monoterapia con dapagliflozina no se ha evaluado frente sulfonilureas, medicamentos con un balance riesgo beneficio conocido a largo plazo, y por tanto no debería considerarse como alternativa a éstas.

En terapia doble en asociación con metformina sólo se dispone de un ensayo comparativo en el que dapagliflozina mostró una eficacia no inferior a glipizida.

No se ha evaluado frente las gliptinas o pioglitazona. Tampoco se ha comparado de forma directa con el resto de alternativas disponibles como secretagogos de acción rápida o análogos de la GLP-1.

En terapia combinada asociada a insulina, sólo se ha evaluado frente a placebo.

Estudios indirectos han mostrado para dapagliflozina una eficacia limitada en la reducción de la HbA_{1c}, muy similar a la gliptinas y pioglitazona, efectos positivos sobre el peso junto a dieta y ejercicio (reducción entre 2 y 3 kg) y un ligero descenso la presión arterial.

Por su mecanismo de acción, presenta una baja incidencia de hipoglucemias que aumenta al asociarla con sulfonilureas o insulina, sin embargo, la incidencia de hipoglucemias graves fue baja en la mayoría de estudios.

La principal limitación del uso de dapagliflozina es la función renal, por lo que no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal, tampoco en mayores de 75 años ya que no existe experiencia y en éstos hay más posibilidad de función renal alterada.

La corta duración de los estudios no permite establecer la eficacia y seguridad de dapagliflozina a largo plazo, especialmente respecto al potencial incremento del riesgo de tumores y los efectos a largo plazo

sobre la función renal. La EMA ha establecido un plan de seguimiento post comercialización donde se monitorizaran los riesgos potenciales de aparición de tumores de vejiga, próstata y mama, eventos cardiovasculares, o insuficiencia renal.

CONCLUSIONES

La dapagliflozina es el primer antidiabético oral de una nueva clase terapéutica que actúa con distinto mecanismo de acción, inhibiendo de forma específica y reversible la reabsorción renal de glucosa y por tanto incrementando su eliminación renal. La dapagliflozina en monoterapia y en triple terapia no se ha evaluado frente a comparador activo. Un único estudio comparativo mostró para dapagliflozina en doble terapia en combinación con metformina una eficacia no inferior a glipizida. No se dispone de datos de sus efectos sobre la función renal y seguridad a largo plazo. Su pauta de administración no presenta ventajas frente a las alternativas disponibles, y su coste es similar al de las gliptinas. Por todo ello consideramos que dapagliflozina **NO SUPONE UN AVANCE** en la terapéutica de la DM2.

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO”

4	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA
3	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA
2	SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS
1	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO
0	INFORMACIÓN INSUFICIENTE

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, País Vasco y Navarra.

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.



INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. Plaza de la Paz s/n, 4ª planta – 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, M^a José Ariz, Ana Azparren, M^a Concepción Celaya, Juan Erviti, Isabel García, Javier Garjón, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal

TABLA DE EVIDENCIA. ENSAYOS CLÍNICOS							
Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Resultados	Comentarios (#)	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Nauck MA et al. Diabetes Care. 2011;34(9):2015-22. (11) (Financiado por AstraZeneca y Bristol-Myers Squibb)	Ensayo clínico de no inferioridad aleatorizado, multicéntrico, doble ciego. Estudio pivotal. Duración: 52 semanas Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de DAP+MET vs GLI+MET <u>Margen de no inferioridad preestablecido:</u> límite superior del intervalo de confianza para la diferencia en el cambio de %HbA _{1c} a las 52 semanas: 0,35%	Criterios de inclusión: Pacientes de edad ≥18 años HbA _{1c} >6,5 y ≤10%. GPA≤15 Péptido C≥0,33 nmoles/l. En tratamiento con dosis estable de MET (≥1500mg/día) durante al menos 8 semanas previas a la aleatorización. Criterios de exclusión: Diabetes que no sea DM2. Historia de cetoacidosis, uso de insulina en una año antes del inicio del estudio. IMC<45 Kg/m ² CICr <60 mL/min Albúmina/creatinina en orina >203.4 mg/mmol. Transaminasas séricas o Creatina cinasa>3 veces superior al valor normal Presión arterial≥80-110 mmHg Evento cardiovascular (en los 6 meses previos) insuficiencia cardíaca, hepática o renal, respiratoria hematológica, oncológica, endocrina, abuso de alcohol u otras sustancias, alergia o hipersensibilidad a los medicamentos en estudio o excipientes, uso de corticoides (equivalente a >10 mg/día de prednisolona) o	DAP 10mg+MET n=400 GLI 20mg+MET n=401 Dosis inicial de DAP 2,5mg y 5mg GLI, revisadas cada 21 días durante la primeras 18 semanas hasta llegar a dosis máxima tolerada (20mg de GLI) Entre las semanas 34-52 DAP 10mg/día GLI 20mg/día. DAP+MET n=406	Variable principal: Cambio medio en %HbA _{1c} (semana 52) con respecto a la basal. Diferencia entre grupos en el cambio en %HbA _{1c} (semana 52) Variables secundarias <u>Cambio en el peso a las 52 semanas,</u> respecto al basal. Diferencia entre grupos <u>% de pacientes que alcanzan reducción del peso ≥5%</u> Diferencia entre grupos	DAP+MET: -0,52 (-0,66, -0,44) GLI+MET: -0,52 95% IC (-0,60, -0,44) p<0,0001 DAP+MET vs GLI+MET: 0,00 95% IC (-0,11 a 0,11) (p=0,0001) DAP+MET: -3,22 kg GLI+MET: 1,44 kg p<0,0001 DAP+MET vs GLI+MET: -4,657 kg (IC95%: -5,14 a -4,17) p<0,0001 DAP+MET: 33,3 GLI+MET: 2,5 DAP+MET vs GLI+MET:	Comparador: adecuado En el análisis de eficacia se incluyeron los pacientes de los se obtuvo al menos una dato en alguna variable de eficacia. Análisis por ITTm En el análisis de seguridad se incluyeron los pacientes que recibieron al menos una dosis. Ver tabla de seguridad comparada	Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1

		medicación para perder peso, en los 30 días anteriores, historia de cirugía bariátrica. Embarazo, lactancia.	GLI+MET n=408	<p>Seguridad:</p> <p>% de pacientes con al menos un episodio de hipoglucemia Diferencia entre grupos</p> <p>Efectos adversos relacionados con el tto.</p> <p>Abandonos por EA</p> <p>Efectos adversos graves:</p>	<p>30,8% (95% IC: 26,0 a 35,7) p<0,0001</p> <p>DAP+MET: 3,5% GLI+MET: 40,8%</p> <p>DAP+MET vs GLI+MET: -37,2% (95% IC: -42,3 a -21,2) p<0,0001</p> <p>DAP 27,1% vs GLP: 27,0%</p> <p>DAP 9,1% GLI 5,9%</p> <p>DAP 8,6% vs GLI 11,3%</p>		
Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Resultados	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Henry RR et al. Int J Clin Pract. 2012 May;66(5):446-56. (5)	Ensayo clínico de no inferioridad aleatorizado, multicéntrico, doble ciego. Duración: 24 semanas	n=638 pacientes (ITT modificado) DAP 10mg+PBO n=219 MET+PBO n=208 DAP 10 mg + MET (n = 211)	DAP+PBO/24h MET+PBO/24h	<u>Variable principal:</u> Cambio medio en %HbA _{1c} (semana 24) con respecto a la basal.	DAP+PBO -1.45 (-1.59 a -1.31) MET+PBO -1.44 (-1.59 a -1.29)	Comparador: No adecuado. Variables de medida: Adecuadas Criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes:	Total: puntos Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0

<p>NCT00859898</p> <p>(Financiado por AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Johnson & Johnson, y Lilly)</p>	<p>Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de DAP+MET como terapia de inicio vs MET y vs DAP</p> <p><u>Margen de no inferioridad preestablecido:</u> 0,35</p> <p>DAP vs MET Test de superioridad</p>	<p>Criterios de inclusión: Pacientes entre 18-77 años, HbA_{1c}. 7,5-12% IMC≤45 kg/m² Péptido C≥0,33 nmoles/l.</p> <p>Criterios de exclusión: Creatinina μmol/l: Hombres ≥ 132.60 Mujeres ≥ 123.76 Albúmina/creatinina en orina > 1800 mg/g serum Transaminasas sericas o Creatin kinasa > 3 veces superior al valor normal. Diabetes insípida, síntomas de diabetes no controlada (poliuria, polidipsia y pérdida de peso >10%) tres meses anteriores. Enfermedad renal, hepática, hematológica, endocrina, psiquiátrica, oncológica o reumática, insuficiencia cardiaca, evento cardiovascular o presión arterial ≥180-110 mmHg</p>		<p>Diferencia entre grupos en el cambio en %HbA_{1c} (semana 24)</p> <p>Cambio en el peso a las 24 semanas, respecto al basal, diferencia entre los grupos.</p> <p>Seguridad</p> <p>Hipoglucemias (ninguna grave)</p> <p>Síntomas de infección urinaria</p> <p>Vulvovaginitis, balanitis y otros síntomas de infecciones genitales</p>	<p>DAP+PBO vs MET+PBO -0,01 (-0,22 a 0,20) (p=0,9144)</p> <p>DAP+PBO vs MET+PBO -1,37 kg (-2,03 a -0,71) (p=0,0001)</p> <p>DAP+MET 2,6% DAP+PBO 0,9% MET+PBO 2,9%</p> <p>DAP+MET 2,6% hombres 11,2% mujeres DAP+PBO 5,7% hombres 15,8% mujeres MET+PBO 3,1% hombres 5,4% mujeres</p> <p>DAP+MET 5,1% hombres 7,8% mujeres DAP+PBO 6,7% hombres 18,4% mujeres MET+PBO 2,1% hombres 2,7% mujeres</p>	<p>Pacientes no tratados previamente con antidiabéticos (naive).</p> <p>Otros sesgos o limitaciones: Los pacientes no presentaban contraindicación a metformina</p>	
--	--	---	--	---	---	--	--

				Efectos adversos relacionados con el tto. Abandonos por EA: Efectos adversos graves:	DAP+MET 19,1% DAP 21,5% PBO 15,4% DAP+MET 1% DAP 4,1% MET 3,8% DAP+MET 3,1% DAP 2,3% MET 1,9%		
--	--	--	--	--	--	--	--

DAP: dapagliflozina, MET: metformina, MET XR: metformina de liberación prolongada, GLI: glipizida, GLM: glimepirida, PBO: placebo

BIBLIOGRAFÍA

1. Centro de Información de online de Medicamentos de la AEMPS –CIMA. Ficha Técnica de Forxiga® (dapagliflozina). Laboratorios Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG; noviembre 2013. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: La Agencia [consultado 15 de mayo de 2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=abrirFichaEMEA&especialidad=FORXIGA+10mg+comprimidos+recubiertos+con+pelicula&estado=1>
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Forxiga® (dapagliflozina); septiembre 2012. EMEA/H/C/002322. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency. [consultado febrero de 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf
3. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010;33(10):2217-24. doi: 10.2337/dc10-0612.
4. Bailey CJ, Iqbal N, T'joen C, List JF. Dapagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Oct;14(10):951-9. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01659.x.
5. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2012 May;66(5):446-56. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02911.x.
6. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010 Jun 26;375(9733):2223-33. doi:10.1016/S0140-6736(10)60407-2
7. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Mar;97(3):1020-31. doi: 10.1210/jc.2011-2260.
8. Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Oct;13(10):928-38. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01434.x.
9. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care*. 2012 Jul;35(7):1473-8. doi: 10.2337/dc11-1693.
10. Wilding JPH, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;156(6):405-15. doi: 10.1059/0003-4819-156-6-201203200-00003.
11. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Duran-GARCIA S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: A randomized, 52-week, double-blind, active-

controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011Sep;34(9):2015-22. doi: 10.2337/dc11-0606.

12. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2012 Oct 18;2(5). doi:pii: e001007. 10.1136/bmjopen-2012-001007.
13. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med*. 2012 Jun;44(4):375-93. doi: 10.3109/07853890.2011.560181.
14. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2007;147(6):386-99.