

PREGUNTA CLÍNICA Nº 7

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE ELECCIÓN EN CASO DE FRACASO DE LA TERAPIA INICIAL CON METFORMINA?

Fecha de edición: Septiembre 2013

RESUMEN

1. Introducción.

En la guía sobre DM2 del Ministerio se proponía las SU como terapia añadida a MET o bien MET en caso de haber iniciado el tratamiento con SU. Desde entonces, el uso de los inhibidores de la DPP-4 y de los análogos de la GLP-1 ha ido en constante aumento y se han publicado nuevos estudios sobre estos y otros fármacos, con datos de eficacia y seguridad. Por todo ello es necesario evaluar el papel de los nuevos fármacos como terapia combinada.

2. Resumen respuesta en GPCs base.

Las guías de NICE (1) y SIGN (2) están de acuerdo en que SU sigue siendo el segundo fármaco a añadir a MET. No obstante, tanto la guía del NICE como la de SIGN concretan en qué situaciones puede estar indicado el uso de TZD, inhibidores de la DPP-4 o glinidas, en función de las características de los pacientes, del perfil de efectos adversos de los distintos fármacos y del coste. Recomienda discontinuar el uso de los i-DPP-4 si en un tiempo de 6 meses no se consigue una reducción de HbA1c del 0,5%.

3. Resumen de la evidencia.

Varias RS recientes abordan la eficacia y seguridad de los fármacos para la diabetes tipo 2 como terapia añadida(3), especialmente cuando se añaden a metformina. Los resultados y conclusiones son consistentes entre las distintas revisiones.

La RS de Bennet(3), publicada también en un extenso informe de la AHRQ en 2011(4), analiza la evidencia disponible para todas las comparaciones directas entre fármacos hasta octubre de 2010. Para evitar la "contaminación", no incluye ensayos que comparan estrategias de tratamiento escalonado o los que evalúan control intensivo vs. control habitual. Es la más extensa y exhaustiva, por lo que es la que hemos incorporado al perfil de GRADE.

Las revisiones de Phung en 2010(5) y de Lui de 2012(6) realizan un metanálisis en red para incluir comparaciones indirectas entre distintos fármacos. La revisión sistemática de la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias (CADTH) del 2010(7) realiza también un análisis de coste-efectividad de las distintas opciones, que acaba de ser actualizado en 2013(8, 9), tras la fecha de cierre de la búsqueda en nuestra guía..

Hemos incorporado también la evidencia indirecta que procede de los estudios en monoterapia y de algunos ECA que evalúan el control intensivo vs. habitual o estrategias de tratamiento escalonado, en la medida en que nos aportan información relevante para establecer la idoneidad de las combinaciones de fármacos en términos de morbi-mortalidad y seguridad.

Variables de mortalidad y complicaciones macrovasculares y microvasculares y seguridad a largo plazo:

Según Bennet(3, 4) la evidencia para evaluar los resultados de mortalidad total y cardiovascular, eventos cardiovasculares y complicaciones microvasculares para la mayoría de las combinaciones es insuficiente y no se pueden extraer conclusiones, basadas en comparaciones directas, acerca de cuál es la combinación de fármacos

con resultados más favorables en términos de morbi-mortalidad. La calidad de la evidencia es baja.

No hay datos sólidos que permitan establecer el efecto de las SU en resultados de mortalidad y morbilidad cardiovascular y de complicaciones microvasculares cuando se utilizan en biterapia con metformina. La evidencia acerca de los efectos de SU a nivel de complicaciones microvasculares es muy indirecta (calidad de la evidencia: baja) y procede del estudio UKPDS 33(10) y del ensayo ADVANCE (11).

En el UKPDS 33(10), la terapia inicial intensiva con SU e insulina demostró reducir las complicaciones microvasculares en comparación con una terapia menos intensiva en pacientes con DM2 recién diagnosticados. En el estudio ADVANCE(11) el control intensivo (HbA1c < 6,5%) se mostró eficaz en reducir las complicaciones microvasculares en pacientes con DM2 de varios años de evolución (promedio 8 años); la asociación de Met+SU (glipizida) fue una de las combinaciones más utilizadas. Estos datos apoyarían la utilización de SU como terapia añadida (evidencia indirecta, calidad de la evidencia baja).

A diferencia de rosiglitazona, pioglitazona no se ha asociado a exceso de riesgo de eventos cardiovasculares(12), aunque los datos proceden fundamentalmente del ensayo Proactive (13), realizado en prevención secundaria. Las glitazonas tienen un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca (3, 4) y de fracturas óseas (3, 4, 12). Los efectos adversos de insuficiencia cardíaca y las fracturas hace que la combinación de MET+ PIO no se considere una opción de primera línea para la mayoría de los pacientes con DM2 (3, 4, 7). Se ha descrito también un posible pequeño aumento de riesgo de cáncer de vejiga (14).

No hay datos suficientes sobre los efectos de las meglitinidas a nivel cardiovascular en pacientes con DM2(3, 4).

Los datos para los análogos de la GLP-1 y los inhibidores de la DPP-4 son aún insuficientes como para definir claramente su papel, tanto a nivel cardiovascular como a nivel de su seguridad a largo plazo(3, 4). La evidencia acerca de los efectos de los análogos de la GLP-1 se basa en sus efectos sobre la HbA1c y el peso(15-18).

En una RS(19) que analiza los efectos de los i-DPP-4 a nivel cardiovascular, los autores apuntan a un posible beneficio a nivel cardiovascular; no obstante, estos datos requieren confirmación. Hay varios ECA en marcha que evaluarán los efectos CV de los análogos de la GLP-1 y de los inhibidores de la DPP-4 a nivel cardiovascular. De hecho, tras la fecha de cierre de la búsqueda, se han publicado los resultados de un ensayo clínico (SAVOR-TIMI 53), que compara, en pacientes con DM2 y con antecedentes de enfermedad cardiovascular o alto riesgo de padecer eventos cardiovasculares, el efecto de saxagliptina frente a placebo en términos de morbi-mortalidad. Saxagliptina no ha demostrado la superioridad sobre placebo en la reducción de una variable final combinada de muerte cardiovascular, IAM no mortal o ictus isquémico no fatal cuando se añade al tratamiento habitual en los pacientes con DM2. Sin embargo, aumentó la hospitalización por insuficiencia cardíaca. No se observó mayor incidencia de pancreatitis (20).

Recientemente, tanto la FDA como la EMEA han emitido sendas notas en las que informan del inicio de la evaluación de los posibles efectos adversos de pancreatitis asociados al uso de análogos de GLP-1 y i-DPP-4 (21, 22), tras la publicación de un estudio de casos y controles que relaciona el uso de estos fármacos con casos de pancreatitis y lesiones celulares precancerosas (23).

La CADTH y el Canadian Drug Expert Committee (CDEC)(8), en base a su revisión sistemática y evaluación económica(9), recomienda utilizar una sulfonilurea añadida a metformina para la mayoría de los pacientes inadecuadamente controlados con metformina sola. Las razones de esta recomendación son dos. Por un lado, todos los grupos de fármacos han demostrado mejoras similares en la HbA1c y las SU son la opción más coste-efectiva. En segundo lugar, **NO** hay datos sobre la seguridad a largo plazo con los nuevos grupos de fármacos para la diabetes. Resalta que, a pesar de que la RS(9) incluye 69 ECA, la evidencia es limitada debido a la ausencia de datos adecuados para variables clínicamente relevantes, tales como las complicaciones de la diabetes o la hipoglucemia severa.

HbA1c, peso e hipoglucemia

Para estas variables la calidad de la evidencia es moderada-alta.

Las terapias de combinación de dos fármacos tienen un efecto aditivo y reducen la HbA1c más que la monoterapia con MET, con una reducción absoluta entre 0,66% y 1% aproximadamente(3, 4). Las glinidas e inhibidores de la alfa glicosidada tienen menor efecto; repaglinida disminuye más la HbA1c que nateglinida.

Las combinaciones de MET+SU, MET+glinida y MET+TZD incrementan el peso en comparación con la monoterapia; la ganancia de peso es ligeramente menor con MET+SU que con MET+TZD y SU+TZD. La combinación MET+i-DPP-4 no aumenta el peso respecto a MET. La reducción de peso es mayor con MET+GLP-1 frente al resto de las combinaciones (3, 4).

En comparación con la monoterapia con MET, el riesgo de hipoglucemia es considerablemente mayor con MET+SU y MET+glinidas, modestamente mayor con MET+TZD y similar con MET+i-DPP-4. El riesgo de hipoglucemia con

MET+SU es mayor que con MET+TZD(3, 4).

Metformina presenta más efectos adversos GI que las TZD, SU y i-DPP-4. Las combinaciones de MET+SU y MET+TZD presentan menos efectos GI que MET cuando la dosis utilizada es menor en la asociación que en la monoterapia. MET+SU presentan más efectos GI que SU+TZD(3, 4).

4. De la evidencia a la recomendación.

Balance beneficios y riesgos, opinión de los pacientes, recursos, balance de las consecuencias:

En ausencia de datos concluyentes sobre qué combinación de fármacos es más adecuada en términos de morbi-mortalidad, la elección se basa en la evaluación de las variables intermedias (Hb1c y peso), los efectos adversos, la disponibilidad de datos de seguridad a largo plazo y el coste.

Los inconvenientes principales de la combinación MET+SU son el aumento de peso y la hipoglucemia. En contrapartida, existen más datos sobre su seguridad a largo plazo. El coste es bajo.

Con los i-DPP-4 y análogos de GLP-1 se aconseja una actitud de prudencia debido a que el perfil de seguridad a largo plazo es desconocido. Es coste es alto. En los últimos 6 años el gasto en fármacos para la diabetes se ha duplicado en Osakidetza (de 21 millones de euros a 42), debido a un desplazamiento de la prescripción hacia fármacos nuevos; el número de dosis diarias definidas dispensadas se ha mantenido constante.

Razonamiento justificación de la recomendación:

En ausencia de datos concluyentes sobre qué combinación de fármacos es más adecuada en términos de morbi-mortalidad, la elección se basa en la evaluación de las variables intermedias (Hb1c y peso), los efectos adversos, la disponibilidad de datos de seguridad a largo plazo y el coste.

Las preferencias de los pacientes han de ser consideradas.

Las consideraciones acerca del coste son determinantes a la hora de elegir las sulfonilureas como primera opción para la terapia añadida a metformina.

Recomendación:

Se sugiere añadir una sulfonilurea como biterapia cuando el control sea insuficiente con metformina..

Se sugiere añadir un inhibidor de DPP-4 o pioglitazona en lugar de una sulfonilurea si la persona tiene riesgo de padecer hipoglucemia con consecuencias importantes (por ejemplo, personas mayores, pacientes que trabajan en alturas o con maquinaria pesada) o en personas con determinadas circunstancias sociales (viven solos) o cuando la sulfonilurea no se tolera o está contraindicada.

Los inhibidores de la DPP-4 son preferibles a pioglitazona cuando el aumento de peso es problemático. Pioglitazona está contraindicada en personas con insuficiencia cardíaca; tampoco debe usarse en pacientes con alto riesgo de fractura ósea.

En pacientes que están tratados con sulfonilurea en monoterapia y no pueden tomar metformina, se puede añadir un inhibidor de DPP-4 o pioglitazona.

Repaglinida puede ser una alternativa a las sulfonilureas en pacientes con comidas irregulares u omitidas, y en insuficiencia renal.

En ausencia de datos sobre eficacia y seguridad a largo plazo y, teniendo en cuenta la vía de administración y su coste elevado, se sugiere restringir el uso de los análogos de la GLP-1 en biterapia a pacientes con un IMC \geq 35 kg/m², cuando las demás opciones están contraindicadas, no se han tolerado o no han sido eficaces

Consideraciones prácticas:

- i-DPP-4: Se recomienda mantener el tratamiento con el inhibidor de la DPP-4 o pioglitazona solo si la persona presenta una respuesta metabólica beneficiosa (al menos 0,5% de disminución de HbA1c en 6

meses).

- GLP-1: Se recomienda supervisar la respuesta y mantener el tratamiento con análogos de GLP-1 solo si hay reducción de al menos 1% en HbA1c y una pérdida de peso de al menos el 3 % del peso inicial en 6 meses.

Consideraciones para la implementación:

Aunque, según la ficha técnica, el uso de metformina está contraindicado en pacientes con filtrado glomerular menor de 60 ml/min, su uso parece seguro en pacientes con filtrado glomerular entre 30-60 ml/min, aunque entre 30 y 45 ml/min se recomienda reducir la dosis.

Los profesionales sanitarios deberán informar a los pacientes, al iniciar un tratamiento con secretagogos (sulfonilureas y glinidas) acerca de la prevención, reconocimiento y tratamiento de la hipoglucemia inducida por estos medicamentos.

Gliclazida y glimepirida tienen menor riesgo de hipoglucemias graves y son de toma única diaria, por lo que son una elección adecuada en ancianos o para facilitar el cumplimiento. Glibenclamida tiene un riesgo de hipoglucemia aumentado. En insuficiencia renal leve-moderada (FG 45-60 ml/min) usar preferentemente gliclazida, gliquidona o (ajustando la dosis) glipizida; no utilizar glibenclamida.

En pacientes sintomáticos con hiperglucemia severa está indicado el uso temporal de insulina para corregir la hiperglucemia.

Factibilidad:

Es factible en nuestro medio, aunque la presión de la industria farmacéutica puede ser una barrera importante para implementar las recomendaciones. El uso de los nuevos fármacos, especialmente de i-DPP-4 y de análogos de GLP-1 está aumentando con rapidez en nuestro medio.

Evaluación y prioridades para la investigación:

Se requieren ECA con resultados de morbi-mortalidad para las distintas opciones de biterapia. Se requieren datos de seguridad a largo plazo para los nuevos fármacos.

5. Bibliografía.

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. www.nice.org.uk. 2009.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. Guideline Nº 116. 2010.
3. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Annals of internal medicine*. 2011;154(9):602-13. Epub 2011/03/16.
4. Bennett WL, Wilson LM, Bolen S, Maruthur N, Singh S, Chatterjee R, et al. Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. 2011.
5. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010;303(14):1410-8. Epub 2010/04/15.
6. Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2012;14(9):810-20. Epub 2012/04/11.
7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Second-Line Therapy for Patients With Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis. *CADTH*. 2010;4(2):i-224.
8. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal use recommendations for second and third-line therapy for patients with type 2 diabetes. Ottawa: The Agency; 2013. (CADTH optimal use report; vol.3, no. 1d).
9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Second-line pharmacotherapy for type 2 diabetes — Update. Ottawa: The Agency; 2013. (CADTH optimal use report; vol.3, no. 1a).
10. Turner R. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53. Epub 1998/09/22.

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 7.

11. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008;358(24):2560-72. Epub 2008/06/10.
12. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2007;298(10):1180-8. Epub 2007/09/13.
13. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-89. Epub 2005/10/11.
14. Colmers IN, Bowker SL, Majumdar SR, Johnson JA. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2012;184(12):E675-83. Epub 2012/07/05.
15. Shyangdan D, Cummins E, Royle P, Waugh N. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Health Technol Assess*. 2011;15 Suppl 1:77-86. Epub 2012/04/11.
16. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(10):CD006423. Epub 2011/10/07.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence. Exenatide prolonged-release suspension for injection in combination with oral antidiabetic therapy for the treatment of type 2 diabete. NICE technology appraisal guidance 248. 2012.
18. Agencia Europea del Medicamento. EMA (<http://bit.ly/Rosi2011>).
19. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013;15(2):112-20. Epub 2012/08/29.
20. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *The New England journal of medicine*. 2013. Epub 2013/09/03.
21. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency investigates findings on pancreatic risks with GLP-1-based therapies for type 2 diabetes. EMA/178662/2013 Press Office. 26 March 2013.
22. FDA Drug Safety Communication. FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes. 3-14-2013.
23. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike Peptide 1-Based Therapies and Risk of Hospitalization for Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Matched Case-Control Study. *JAMA internal medicine*. 2013;1-6. Epub 2013/02/27.