

Comparação indireta entre dapagliflozina, sitagliptina e saxagliptina para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2, inadequadamente controlados com metformina

Indirect comparison between dapagliflozin, sitagliptin and saxagliptin for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin

Otávio Clark¹, Luiza Borges¹, Eimy Minowa¹, Cecília Farhat², Graziela Bernardino³, Roberta Monteiro³, Douglas Eugenio Barbieri⁴

Palavras-chave:

diabetes mellitus, controle, dapagliflozina, sitagliptina, saxagliptina

RESUMO

Objetivo: Realizar revisão sistemática seguida de metanálise de comparação indireta, para avaliar se há diferenças entre a adição de dapagliflozina à metformina ou de um inibidor da dipeptidil-dipeptidase 4 (sitagliptina e saxagliptina) à metformina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlados. **Métodos:** Foi realizada revisão de literatura através de busca em bases de dados (MEDLINE, LILACS e CENTRAL) por estudos randomizados que tenham comparado dapagliflozina versus glipizida, assim como sitagliptina e saxagliptina versus o mesmo comparador (glipizida). A busca na literatura encontrou 445 artigos, dos quais 16 foram selecionados. Depois disso, 6 foram incluídos na análise final. Os estudos foram analisados por dois pesquisadores. Os dados referentes aos desfechos de interesse foram extraídos diretamente dos estudos quando possível e também foi realizada metanálise de comparação indireta para verificação da diferença entre os grupos. Os desfechos de interesse foram: mudança média da hemoglobina glicada basal, percentual de pacientes obtendo controle, percentual de pacientes desenvolvendo hipoglicemia e mudança média em relação ao peso basal. **Resultados:** Os três medicamentos (dapagliflozina, saxagliptina e sitagliptina) demonstraram não inferioridade em relação ao controle (glipizida), com vantagens em relação a ganho de peso e episódios de hipoglicemia. Na comparação indireta entre dapagliflozina e sitagliptina, dapagliflozina demonstrou diferença em termos da frequência de hipoglicemia, porém na comparação entre saxagliptina e dapagliflozina, o desenvolvimento da hipoglicemia foi equivalente. **Conclusões:** Diante destes resultados, concluímos que a dapagliflozina levou a reduções médias da HbA1c semelhantes aos inibidores da DPP4 (sitagliptina e saxagliptina). Em relação à mudança de peso e a porcentagem de pacientes que não atingiram o controle glicêmico ideal, também não ocorreram diferenças entre os comparadores.

ABSTRACT

Objective: To conduct a systematic review and an indirect comparison meta-analysis to assess whether there are differences between the addition of dapagliflozin to metformin or dipeptidyl dipeptidase-4 inhibitor (sitagliptin and saxagliptin) to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) inadequately controlled. **Methods:** A literature search was realized in the database MEDLINE, LILACS and CENTRAL searched for randomized trials that compared dapagliflozin versus glipizide, and also sitagliptin and saxagliptin against the same comparator (glipizide). The literature search found 445 articles of which 16 were selected. After these five articles were included in the final analyze. The data above were analyzed by two researchers. The data relating to outcomes of interest were extracted directly from the publications where feasible an indirect comparison meta-analysis was also conducted, to verify if there are any difference between the groups. The outcomes of interest were mean change in glycated hemoglobin from baseline, percentage of patients achieving control, percentage of patients developing hypoglycemia and mean change relative to baseline weight. **Results:** The three drugs analyzed (dapagliflozin, saxagliptin and sitagliptin) demonstrated non-inferiority compared to the control drug (glipizide), with advantages regarding weight gain and hypoglycemia. In the indirect comparison between sitagliptin and dapagliflozin, dapagliflozin was showed a difference in the frequency of hypoglycemia, but between saxagliptin and dapagliflozin, the development of hypoglycemia was equivalent.

Keywords:

diabetes mellitus, control, dapagliflozin, sitagliptin, saxagliptin

Conclusions: Dapagliflozin led to reductions in HbA1c similar to dipeptidyl dipeptidase-4 inhibitor (sitagliptin and saxagliptin). Regarding weight change and percentage of patients who did not achieve optimal glycemic control, there were also no differences between the comparators.

Recebido em: 11/10/2013 – Aprovado para publicação em: 16/10/2013

1. Departamento de Projetos, Evidências Consultoria, Sudeste

2. Departamento de Estatística, Universidade Metodista de São Paulo, Sudeste

3. Departamento de Farmacoeconomia, Bristol-Myers Squibb, Sudeste

4. Departamento Médico, Bristol-Myers Squibb, Sudeste

Endereço para correspondência: Otávio Clark – otavio.clark@evidencias.com.br. Rua Tranquillo Prosperi, 143 – Campinas, São Paulo - Brasil – ZIP: 13084-778. Phone: +55 19 8149 5375 / Fax: +55 19 3287 8310

Informações sobre auxílio recebido: Esse estudo foi financiado pela Bristol-Myers Squibb, São Paulo, Brasil.

Introdução

Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 que não conseguem obter um adequado controle da glicemia com o uso de biguaninas, como a metformina (MET), representam um desafio terapêutico. Até recentemente, o tratamento recomendado era combinar à metformina um medicamento de outra classe, em particular um sulfonilureia, como a glipizida (GLI). Entretanto, o uso de sulfonilureias tem efetividade por tempo limitado e está associado a ganho ponderal e a frequentes episódios de hipoglicemia (Nauck, Meininger *et al.* 2007; Gerald, Van Scoyoc *et al.* 2012; Park, Park *et al.* 2012).

A dapagliflozina (DAPA) é um medicamento de uma nova classe usado no tratamento do diabetes mellitus tipo 2, chamada de inibidores seletivos do co-transporte renal de sódio-glicose. Em estudos randomizados, a dapagliflozina mostrou-se tão efetiva quanto à glipizida em controlar a glicemia em pacientes diabéticos que tinham a glicemia inadequadamente controlada e estavam em uso de metformina. Em particular, a dapagliflozina mostrou vantagens como menos episódios de hipoglicemia e menor ganho ponderal (Henry, Murray *et al.* 2012; Bolinder, Ljunggren *et al.* 2013).

A sitagliptina (SIT) e a saxagliptina (SAX) são dois medicamentos de outra classe, chamada inibidores da dipeptidil-dipeptidase 4 (iDPP-4), também testados na mesma população de pacientes diabéticos, ou seja, aqueles com glicemia inadequadamente controlada e em uso de metformina. Como a dapagliflozina, eles apresentam menor ganho ponderal e menos episódios de hipoglicemia na comparação com as sulfonilureias (Gerrald, Van Scoyoc *et al.* 2012).

Estudos randomizados de não inferioridade mostraram que a sitagliptina e a saxagliptina têm efeitos bastante semelhantes (Scheen, Charpentier *et al.* 2010). A dapagliflozina, entretanto, nunca foi testada em estudos randomizados com comparação direta versus os iDPP-4. Nestes cenários em que se necessita avaliar a eficácia relativa de um ou mais medicamentos em relação aos outros, na ausência de estudos de

comparação direta, uma metanálise de comparação indireta é o método de escolha para resolver a dúvida clínica (Hoaglin, Hawkins *et al.* 2011; Jansen, Fleurence *et al.* 2011).

Assim, este estudo pretende realizar uma revisão sistemática da literatura, seguida de uma metanálise de comparação indireta, com o objetivo de avaliar se a adição de dapagliflozina à metformina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlados é diferente da adição de iDPP-4 (sitagliptina e saxagliptina).

Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, buscando por estudos randomizados que tenham comparado dapagliflozina contra glipizida, assim como sitagliptina e saxagliptina contra o mesmo comparador (glipizida).

As bases de dados MEDLINE, LILACS e CENTRAL foram pesquisadas para se obter os estudos. Os termos de busca para o MEDLINE foram: (*dapagliflozin OR sitagliptin OR saxagliptin*) e (*random* OR randomized controlled trial*).

Cada registro obtido foi verificado e os estudos de interesse obtidos para avaliação posterior. Ao final, os estudos que preenchiam os critérios de inclusão foram avaliados.

Os estudos incluídos foram analisados por dois pesquisadores e dados referentes à metodologia do estudo foram extraídos. Os dados referentes aos desfechos de interesse foram extraídos diretamente dos estudos ou, quando possível, calculados a partir deles.

A seguir, foi realizada uma metanálise de comparação indireta, usando o comparador comum (glipizida) (Figura 1). Estabeleceu-se um nível de significância de 5% para avaliar as diferenças entre os grupos.

Os desfechos de interesse foram a mudança média da hemoglobina glicada (HbA1c) basal, a diferença entre as mudanças médias em relação à HbA1C basal, o percentual de pacientes desenvolvendo hipoglicemia e a mudança média em relação ao peso basal.

Para a realização da metanálise de comparação indireta foi utilizado o modelo de efeito fixo para verificação da diferença entre os grupos. Os cálculos foram realizados através do programa WinBugs (Windows do programa BUGS [Bayesian Inference Using Gibbs Sampling]) que utiliza Métodos Bayesianos em Metanálise. As simulações para inferências foram baseadas em cadeias de Markov (MCMC "Markov Chain Monte Carlo") por onde se obtém as estruturas da distribuição *a posteriori* a partir de simulações iterativas do parâmetro desconhecido (Bucher, Guyatt *et al.* 1997; Lumley 2002; Ades 2003; Lu and Ades 2004; Buti, Glenney *et al.* 2011). Os resultados foram expressos em conjunto com os respectivos intervalos de credibilidade (ICred) de 95%. No caso de análises de diferenças entre as médias foram reportados os respectivos desvios-padrão (SD).

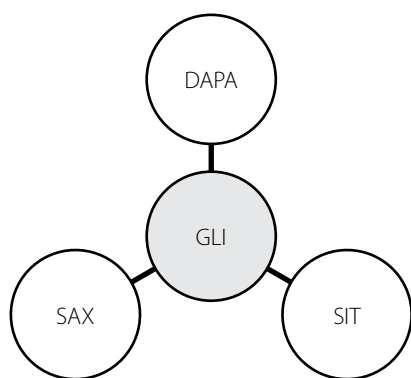


Figura 1. Diagrama da comparação indireta realizada.

Resultados

A pesquisa na literatura recuperou 445 artigos. Destes, 16 foram selecionados e cinco incluídos na análise final (Figura 2). As seis publicações incluídas (Nauck, Meininger *et al.* 2007; Goke, Gallwitz *et al.* 2010; Seck, Nauck *et al.* 2010; Nauck, Del Prato *et al.* 2011; Goke, Gallwitz *et al.* 2013; Nauck, del Prato *et al.* 2013) referem-se a três estudos randomizados realizados.

Cada um dos medicamentos de interesse (dapagliflozina, sitagliptina, saxagliptina) foi comparado contra glipizida em um estudo randomizado e publicado duas vezes.

De forma geral, os estudos foram de qualidade adequada para a avaliação dos desfechos ligados ao diabetes. Todos eram randomizados e duplo-cegos e tinham poder estatístico calculado adequadamente (Tabela 1).

Na comparação original dos estudos, os três medicamentos demonstraram não inferioridade em relação ao controle (glipizida), com vantagens em relação a ganho de peso e episódios de hipoglicemia (Tabela 2).

Metanálise de comparação indireta

Através dos resultados apresentados na Tabela 3, houve diferença entre a mudança da média de HbA1c (-0,061; ICred 95%: -3,48 a 3,43) e de peso basal (-1,2; ICred: -66,89 a 65,58) na comparação indireta entre sitagliptina e dapagliflozina, entretanto não foi estatisticamente significativo. Foi detectada uma diferença significativa referente a dapagliflozina entre os grupos em termos da frequência de hipoglicemia (0,73; ICred: 0,042 a 1,45).

Na comparação indireta da saxagliptina e dapagliflozina o desenvolvimento da hipoglicemia foi equivalente entre os grupos na comparação indireta (-0,01; ICred 95%: -0,82 a 0,83). Não houve diferença em relação a mudança média de HbA1c e peso basal entre os grupos avaliados (Tabela 4).

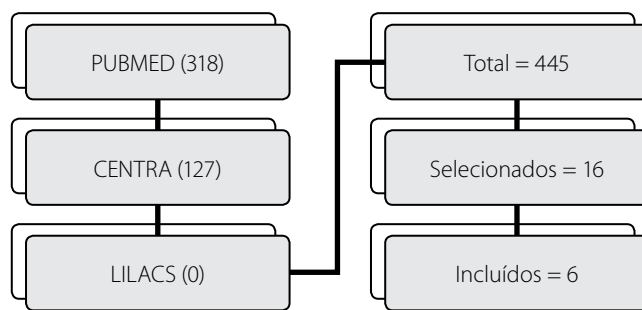


Figura 2. Diagrama PRISMA de busca de estudos.

Tabela 1. Características gerais dos estudos

Estudo	Comparação	Desfecho primário	Outros desfechos	Randomizado	Alocação oculta	Multicêntrico	Duplo cego?
Goke, 2010 e 2013 (Goke, Gallwitz <i>et al.</i> 2010; Goke, Gallwitz <i>et al.</i> 2013)	SAX vs. GLI	HbA1c	Controle de peso, episódios de hipoglicemia	A	S	S	S
Nauck 2011 e 2013 (Nauck, Del Prato <i>et al.</i> 2011; Nauck, del Prato <i>et al.</i> 2013)	DAPA vs GLI	HbA1c		A	ND	S	S
Nauck 2007 e Seck 2010 (Nauck, Meininger <i>et al.</i> 2007; Seck, Nauck <i>et al.</i> 2010)	SIT vs GLI	HbA1c		A	ND	S	S

A – adequado; S – sim; ND – não disponível

Tabela 2. Resultados dos estudos individuais

Referência	Tratamento	n	HbA1c médio (na entrada do estudo)	HbA1c média (SD)	Mudança média do HbA1c em relação ao basal	Erro padrão da mudança média em relação ao basal (HbA1c)	% pacientes obtendo controle (HbA1c < 7)	Hipoglicemia (n)	Hipoglicemia (%)	Peso basal (kg)	Peso basal (SD)	Peso (mudança média do basal em kg)	Erro padrão da mudança média do peso basal
Nauck, 2007	Sitagliptina	588	7,6	0,9	-0,51	0,04	52%	29	5%	89,5	17,4	-1,5	0,3
	Glipizida	584	7,7	0,9	-0,56	0,05	51%	187	32%	89,7	17,4	1,1	0,3
Nauck, 2011	Dapagliflozina	406	7,69	0,86	-0,52	0,86	27,4%	0,14	3,5%	88,4	16,3	-3,2	0,18
	Glipizida	408	7,74	0,89	-0,52	0,89	32%	162	40,8%	87,6	16,9	1,2	0,18
Goke, 2010	Saxagliptina	428	7,7	0,9	-0,57	0,0039	–	13	3%	88,6	18,61	-1,1	0,17
	Glipizida	430	7,7	0,9	-0,66	0,0039	–	156	36%	88,7	19,64	1,1	0,17

SD – desvio padrão.

Tabela 3. Diferenças e intervalo de credibilidade 95% entre dapagliflozina e sitagliptina para o modelo de efeito fixo.

Desfecho	Diferença média	ICred 95%
Frequência hipoglicemia	0,73	0,042 a 1,45
Mudança média HbA1c	-0,061	-3,48 a 3,43
Mudança peso basal	-1,2	-66,89 a 65,58

Tabela 4. Diferenças e intervalo de credibilidade 95% entre dapagliflozina e saxagliptina para o modelo de efeito fixo

Desfecho	Diferença média	ICred 95%
Frequência hipoglicemia	-0,01	-0,82 a 0,83
Mudança média HbA1c	-0,062	-3,49 a 3,44
Mudança peso basal	0,64	-68,77 a 70,73

Conclusão

Diante destes resultados, concluímos que a dapagliflozina levou a reduções médias da HbA1c semelhantes aos inibidores da DPP4 (sitagliptina e saxagliptina). Em relação à mudança de peso e a porcentagem de pacientes que não atingiram o controle glicêmico ideal, também não ocorreram diferenças entre os comparadores.

Referências bibliográficas

- Ades, A. E. (2003). "A chain of evidence with mixed comparisons: models for multi-parameter synthesis and consistency of evidence." *Stat Med* 2(19): 2995-3016.
- Bolinder, J., O. Ljunggren, *et al.* (2013). "Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin." *Diabetes Obes Metab*.
- Bucher, H. C., G. H. Guyatt, *et al.* (1997). "The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials." *J Clin Epidemiol* 50(6): 683-691.
- Buti, J., A. M. Glenny, *et al.* (2011). "Network meta-analysis of randomised controlled trials: direct and indirect treatment comparisons." *Eur J Oral Implantol* 4(1): 55-62.
- Gerrald, K. R., E. Van Scoyoc, *et al.* (2012). "Saxagliptin and sitagliptin in adult patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis." *Diabetes Obes Metab* 14(6): 481-492.
- Goke, B., B. Gallwitz, *et al.* (2010). "Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial." *Int J Clin Pract* 64(12): 1619-1631.
- Goke, B., B. Gallwitz, *et al.* (2013). "Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial." *Int J Clin Pract* 67(4): 307-316.
- Henry, R. R., A. V. Murray, *et al.* (2012). "Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial." *Int J Clin Pract* 66(5): 446-456.
- Hoaglin, D. C., N. Hawkins, *et al.* (2011). "Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2." *Value Health* 14(4): 429-437.
- Jansen, J. P., R. Fleurence, *et al.* (2011). "Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1." *Value Health* 14(4): 417-428.
- Lu, G. and A. E. Ades (2004). "Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons." *Stat Med* 23(20): 3105-3124.

- Lumley, T. (2002). "Network meta-analysis for indirect treatment comparisons." *Stat Med* 21(16): 2313-2324.
- Nauck, M., S. del Prato, *et al.* (2013). "[Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin]." *Dtsch Med Wochenschr* 138 Suppl 1: S6-15.
- Nauck, M. A., S. Del Prato, *et al.* (2011). "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* 34(9): 2015-202.
- Nauck, M. A., G. Meininger, *et al.* (2007). "Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial." *Diabetes Obes Metab* 9(2): 194-205.
- Park, H., C. Park, *et al.* (2012). "Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: meta-analysis." *Ann Pharmacother* 46(11): 1453-1469.
- Scheen, A. J., G. Charpentier, *et al.* (2010). "Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus." *Diabetes Metab Res Rev* 26(7): 540-549.
- Seck, T., M. Nauck, *et al.* (2010). "Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study." *Int J Clin Pract* 64(5): 562-576.