

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ertugliflozina/metformina (Segluromet®) en diabetes mellitus tipo 2

IPT, 38/2018. V1

Fecha de publicación: 9 de octubre de 2019¹

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglucemia, que se asocia a largo plazo con diversas complicaciones en distintos órganos, tanto micro como macrovasculares, y cuya prevalencia va en aumento en las últimas décadas. El estudio Di@bet.es realizado en población española mayor de edad, estimó una prevalencia global en torno a un 13,8 % (1), siendo más frecuente la DM tipo 2 (90% de los casos) (2).

El retraso en el diagnóstico así como un control metabólico deficitario, se asocia a un aumento de las complicaciones crónicas y de la mortalidad prematura, siendo además una de las principales causas de ceguera, tratamiento sustitutivo renal (diálisis/trasplante) y amputación no traumática en la población activa de los países occidentales, asociándose además a una pérdida de calidad de vida y un aumento de la mortalidad prematura. El tratamiento precoz y multifactorial de la hiperglucemia y del riesgo cardiovascular, retrasa la aparición de complicaciones crónicas y mejora la calidad y esperanza de vida en los pacientes con DM (3).

El abordaje terapéutico de la enfermedad es multidisciplinar e incluye estrategias farmacológicas y no farmacológicas, como medidas para la prevención de las comorbilidades y complicaciones a largo plazo (4-7).

En el manejo de la DM2, si tras un periodo de al menos 3-6 meses con medidas no farmacológicas no se consigue un adecuado control glucémico², se debe plantear tratamiento farmacológico.

El primer escalón farmacoterapéutico consiste en el inicio de metformina (MET), asociado a modificaciones del estilo de vida, pérdida ponderal de un 5-10% del peso y a la práctica regular de ejercicio físico. Cuando estas medidas no son suficientes para lograr un control adecuado, tras revisar la adherencia al tratamiento, el siguiente paso será añadir otro agente hipoglucemiante (6-9). No existe evidencia firme de que la biterapia MET+sulfonilurea (SU) presente un balance beneficio-riesgo diferente al de MET en combinación con otros antidiabéticos, con la excepción de la hipoglucemia (10-12). Dentro del grupo de las SU, glibenclámda se asocia a mayor incidencia de hipoglucemias, y glicazida presenta la menor incidencia. Teniendo esto en cuenta y con la valoración de la eficiencia, la combinación MET+SU eligiendo un fármaco de bajo riesgo de hipoglucemia, se considera preferente. Otras alternativas disponibles son metiglinidas (repaglinida), pioglitazona (PIO),

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 7 de mayo de 2019

² Objetivos de HbA1c: Pacientes jóvenes y recién diagnosticados sin comorbilidad: < 6,5%. Pacientes < 70 años, sin complicaciones ni comorbilidades y con menos de 10 años de evolución: < 6,5-7,5%; > 70 años, con complicaciones o comorbilidades avanzadas, con más de 10 años de evolución: < 7,5-8,5% (5,8,9).

inhibidores de la dipeptidil peptidasa (iDPP-4), inhibidores selectivos del transportador renal de glucosa (iSGLT-2) o análogos del péptido 1 similar al glucagón GLP-1, a valorar según las características de cada individuo (13) y los criterios de financiación de cada uno de ellos (los análogos de GLP-1 han sido financiados únicamente en pacientes no controlados con otras alternativas y con un IMC > 30 kg/m²). En aquellos pacientes con DM2 en los que no se logra alcanzar el objetivo de control metabólico a pesar del tratamiento combinado con doble o triple terapia farmacológica, o en aquellos con descompensación metabólica y clínica cardinal de diabetes, se inicia terapia con insulina subcutánea (6-9).

En cualquier caso, el tratamiento farmacológico se establece de forma escalonada e individualizada, teniendo en cuenta factores intrínsecos del paciente, como su edad y la expectativa de vida, la presencia de comorbilidades asociadas, el grado de control metabólico previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes (4-7).

ERTUGLIFLOZINA/METFORMINA (SEGLUROMET®) (14)

Ertugliflozina/Metformina (ERTU/MET) está autorizado para el tratamiento de adultos ≥ 18 años con DM2, junto con dieta y ejercicio, para mejorar el control glucémico en las siguientes situaciones:

- En pacientes no controlados con la dosis máxima de metformina tolerada en monoterapia.
- En pacientes con la dosis máxima tolerada de metformina en combinación con otros medicamentos antidiabéticos.
- En pacientes en tratamiento previo con ertugliflozina y metformina en comprimidos separados.

Segluromet® está disponible en España en forma de comprimidos recubiertos con película que contienen 2,5 mg o 7,5 mg de ERTU y 1.000 mg de MET.

La posología recomendada es de un comprimido cada 12 horas. La dosis debe individualizarse para cada paciente teniendo en cuenta las dosis diarias máximas de ERTU (15 mg) y MET recomendadas.

Farmacología

Ertugliflozina (ERTU) (14, 15)

El mecanismo de acción de ERTU es la inhibición selectiva, reversible y dosis-dependiente del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), lo cual reduce la recaptación de glucosa a nivel renal, aumentando su eliminación en orina y reduciendo de esta forma la glucemia. La eliminación aumentada de glucosa renal produce una diuresis osmótica.

Metformina (MET) (14)

MET es una biguanida con efectos antihiperglucemiantes, que reduce la glucemia, tanto basal como postprandial, sin estimular la secreción de insulina, por lo que no produce hipoglucemia. Su mecanismo de acción consiste en:

- La inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepáticas, con lo que se reduce la producción de glucosa hepática;
- Aumentar la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y utilización periférica de glucosa en el músculo;
- Retrasar la absorción intestinal de glucosa.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En pacientes con edad avanzada se recomienda usar con precaución debido a la disminución de la función renal asociada a la edad, la eliminación renal de MET y el riesgo de complicaciones por el fármaco en insuficiencia renal, así como el riesgo de deshidratación, hipovolemia e hipotensión con ERTU. Además, debido al mecanismo de acción, la disminución de la función renal dará lugar a una reducción de la eficacia de ERTU.

Se recomienda vigilar la dosis y ajustarla en función de la edad y función renal en este grupo de pacientes. Debido a que la experiencia en pacientes ≥ 75 años es muy limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con ERTU/MET.

Pacientes con insuficiencia renal

Se recomienda un control inicial y periódico de la función renal de los pacientes en tratamiento con la combinación ERTU/MET. No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe < 60 ml/min/1,73 m²) y se recomienda suspender con TFGe < 45 ml/min/1,73 m². Debido al mecanismo de acción de ERTU, no se espera que el fármaco sea eficaz en pacientes con insuficiencia renal grave, con enfermedad renal avanzada o en tratamiento con diálisis. Por lo tanto no se debe utilizar en este grupo de pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática

La combinación ERTU/MET está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ERTU/MET en pacientes pediátricos < 18 años.

Eficacia (16, 17)

Diseño de los estudios pivotaes (tabla 1)

Siete estudios de fase III se presentaron para la autorización inicial de ERTU sola. La eficacia de ERTU/MET se basa en cuatro ensayos clínicos de fase III y uno de soporte en pacientes con insuficiencia renal (P001/1016-VERTIS RENAL). Dos de los cuatro estudiaron la eficacia y seguridad de la combinación en pacientes con DM2 frente a placebo (P006/1015-VERTIS SITA 2 y P007/1017-VERTIS MET) y dos frente a comparador activo (P005/1019-VERTIS FACTORIAL y P002/1013-VERTIS SU).

Todos los estudios fase III fueron multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y de grupos paralelos. Estos ensayos incluyeron dos fases: una primera fase A o principal de 26 semanas o de 52 (en el P002/1013-VERTIS-SU), que evaluó eficacia y una segunda fase B o de extensión, que evaluó eficacia y seguridad.

Para ser incluidos, los pacientes debían estar recibiendo una dosis estable de MET mayor o igual a 1.500 mg al día. En el estudio P006/1015-VERTIS SITA 2, debían estar recibiendo una dosis mayor o igual a 1.500 mg de MET y de 100 mg de SITA. No se incluyeron pacientes con una filtración glomerular menor a 55 ml/min/1,73 m² o un valor de creatinina sérica mayor a 1,3 mg/dl en hombres y de 1,2 mg/dl en mujeres en los estudios P007/1017-VERTIS MET y P002/1013-VERTIS SU, ni con una filtración glomerular menor a 60 ml/min/1,73 m² en los estudios P005/1019-VERTIS FACTORIAL y P006/1015-VERTIS SITA 2.

Tabla 1: Resumen de los estudios fase III

Estudio	Población incluida	Diseño del estudio	Grupos de tratamiento
ESTUDIOS FRENTE A PLACEBO			
ERTU en biterapia (añadido a MET basal)			
P007/1017 VERTIS MET	Adultos ≥ 18 años con DM2 y control glucémico inadecuado (HbA1c 7,0-10,5% incluidos)	Multicéntrico, aleatorizado (1:1:1), doble ciego	N=621 Placebo + MET ERTU 15 mg + MET ERTU 5 mg + MET
ERTU en triterapia (añadido a MET/SITA basales)			
P006/1015- VERTIS SITA 2	Adultos ≥ 18 años con DM2 y control glucémico inadecuado (HbA1c 7,5-10,5% incluidos),	Multicéntrico, aleatorizado (1:1:1), doble ciego	N=463 Placebo + MET/SITA ERTU 15 mg + MET/SITA ERTU 5 mg + MET/SITA
ESTUDIOS FRENTE A COMPARADOR ACTIVO			
Biterapia: ERTU vs GLIMEPIRIDA (añadido a MET basal)			
P002/1013 VERTIS SU	Adultos ≥ 18 años con DM2 y control glucémico inadecuado (HbA1c 7,0-9,0% incluidos)	Multicéntrico, aleatorizado (1:1:1), doble ciego	N=1326 Glimepirida (max 8 mg) + MET ERTU 15 mg + MET ERTU 5 mg + MET
Triterapia: co-inicio de ERTU/SITA (añadido a MET basal)			
P005/1019 VERTIS FACTORIAL	Adultos ≥ 18 años con DM2 y control glucémico inadecuado (HbA1c 7,5-11,0% incluidos)	Multicéntrico, aleatorizado (1:1:1:1:1), doble ciego	N=1233 SITA 100 mg + MET ERTU 15 mg + MET ERTU 5 mg + MET ERTU/SITA 100 + MET
ESTUDIO EN POBLACIONES ESPECIALES			
P001/1016 VERTIS RENAL	Adultos ≥ 25 años con DM2, estadio 3 de enfermedad renal crónica, y control glucémico inadecuado (HbA1c 7,0-10,5% incluidos), en tratamiento con terapia antidiabética estándar)	Multicéntrico, aleatorizado* (1:1:1), doble ciego, controlado con placebo	N=463 Placebo + tratamiento de base ERTU 15 mg + tratamiento de base ERTU 5 mg + tratamiento de base
*Aleatorización estratificada en función de la tasa de filtración glomerular -estadio 3a n=309 (TFGe entre ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73m ²) y estadio 3b n=159 (TFGe ≥ 30 a < 45 ml/min/1,73m ²)			

La variable principal de eficacia en los estudios fue el cambio en hemoglobina glicosilada (HbA1c) con respecto al valor basal medido a las 26 o 52 semanas (esta última solo en el estudio P002/1013-VERTIS SU).

Todos los ensayos fueron diseñados para evaluar superioridad, con la excepción del estudio P002/1013-VERTIS SU donde el objetivo primario fue evaluar la no inferioridad versus glimepirida con un margen de no-inferioridad de 0,3%. En los estudios de superioridad, el control fue placebo excepto en el estudio P005/1019-VERTIS FACTORIAL en el que se comparó la combinación de ERTU y SITA en pacientes en tratamiento con MET frente a cada fármaco por separado.

Otras variables evaluadas fueron la proporción de sujetos que alcanzaron un nivel de HbA1c $< 7\%$, cambios en nivel de glucosa en ayunas, peso corporal y presión arterial diastólica y sistólica en reposo, así como la proporción de sujetos que necesitaron terapia de rescate. Se midieron en todos los estudios aunque no en todos se analizaron estadísticamente. Además, en algunos ensayos se midió el

nivel de glucosa postprandial a las 2 horas y el cambio de la capacidad de respuesta de las células β .

Durante los estudios no se permitieron modificaciones de dosis de la medicación ciega, a excepción del estudio P002/1013-VERTIS SU en el que se pudieron ajustar las dosis de glimepirida desde 1 hasta 6 u 8 mg/día en función de la dosis máxima aprobada localmente. La dosis de MET, abierta, no se modificó durante las fases ciegas de los estudios.

Resultados

En los 7 estudios fase III se incluyeron un total de 4.863 pacientes con DM2 insuficientemente controlados; 2.597 recibieron ERTU en combinación con MET en los 4 estudios ya mencionados. La media de edad de los sujetos incluidos fue de 55,1-59,1 años. Según los estudios la proporción de pacientes mayores de 65 años varió entre un 15,6% y un 29,9%. La mayoría fueron pacientes de raza blanca, con un IMC al inicio entre 30,8 kg/m² y 31,9 kg/m². La HbA1c media al inicio varió entre un 7,8-8,6% (mayor en P005/1019 VERTIS FACTORIAL), y la duración media del diagnóstico de DM2 estuvo entre los 6,9 y 9,5 años.

La tasa de abandonos global en los estudios fue generalmente baja (6-13%) y similar entre grupos. Hubo dos excepciones: en el estudio P002/1013 la tasa de abandonos fue del 21%, similar en ambos grupos, y debido a la duración mayor del estudio-52 semanas; en el estudio de soporte P003/1022 la tasa de abandonos fue más alta en el grupo placebo (22% frente al 17% global del estudio), por hiperglucemia y falta de eficacia. La incidencia de no adherencia en los estudios fue de un 0-2,1%, lo que no afecta al análisis de los resultados.

Los resultados de las variables secundarias fueron consistentes con los hallazgos de la variable principal en los estudios. Un 26-40% de los pacientes alcanzaron niveles de HbA1c por debajo del 7% con ERTU en combinación con MET. En los estudios con coadministración con SITA el efecto observado fue mayor.

Se observaron reducciones en el peso en las ramas de ERTU 5 y 15 mg. La pérdida ajustada del peso frente al grupo placebo o activo varió entre 1,6 y 4,3 kg. Las diferencias de peso fueron mayores, aunque dentro del rango descrito, en la comparación frente a glimepirida debido al incremento de peso en el brazo activo con este último fármaco (estudio P002/1013).

Estudios controlados con placebo (tablas 2 y 3)

De los estudios que evaluaron superioridad de ERTU 5 y 15 mg frente a placebo, P007/1017-VERTIS MET comparó el fármaco de estudio añadido a pacientes con terapia previa con MET, y P006/1015-VERTIS SITA 2 añadido al tratamiento previo de MET y SITA.

En biterapia, la reducción de la HbA1c media de la combinación de ERTU+ MET fue de -0,70% (-0,87;-0,53) y -0,88% (-1,05; -0,71) frente a placebo + MET para las dosis de 5 y 15 mg, y en triple terapia entre un -0,69% (-0,87;-0,50) y -0,76% (-0,95;-0,58) cuando se combinó con MET y SITA frente a placebo de igual manera para las dosis de 5 mg y 15 mg, respectivamente.

Tabla 2. Estudio P007/1017-VERTIS MET (pacientes con MET)

Estudio P007/1017 (semana 26) con metformina			
	MET + PLACEBO (N=209)	MET + ERTU 5 (N=207)	MET+ ERTU 15 (N=205)
HbA1c (%)			
Valor Basal medio (Desviación Estándar)	8,2 ± 0,90	8,1 ± 0,89	8,1 ± 0,93
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,03 ± 0,065	-0,73 ± 0,062	-0,91 (± 0,063)
Diferencia MET+ERTU 5 frente a MET+ placebo (media ajustada) (95% IC)			
	-0,70 (-0,87;-0,53) p<0,001		
Diferencia MET+ERTU 15 frente a MET+ placebo (media ajustada) (95% IC)			
	-0,88 (-1,05; -0,71) p<0,001		
pacientes HbA1c<7%			
N	33	73	82
%	15,8	35,3	40,0

Tabla 3. Estudio P006/1015-VERTIS SITA 2 (ERTU vs placebo en pacientes en tratamiento con MET+SITA100)

P006/1015 ERTUvs placebo (semana 26) en pacientes en tratamiento con MET+SITA100			
	PLACEBO+ MET + SITA100 (N=448)	ERTU 5 + MET + SITA100 (N=448)	ERTU 15+ MET + SITA100 (N=448)
HbA1c (%)			
Valor Basal medio (Desviación Estándar)	8,0 ± 0,93	8,1 ± 0,86	8,0 ± 0,83
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,09 ± 0,070	-0,78 ± 0,067	-0,86 ± 0,068
Diferencia ERTU5+MET+SITA100 frente a placebo + MET+ SITA 100 (media ajustada) (95% IC)			
	-0,69 (-0,87;-0,50) p<0,001		
Diferencia ERTU15+MET+SITA100 frente a placebo + MET+ SITA 100 (media ajustada) (95% IC)			
	-0,76 (-0,95;-0,58) p<0,001		
pacientes HbA1c<7%			
N	26	50	61
%	17,0	32,1	39,9

Estudios con comparador activo (tablas 4 y 5)

Con respecto a los de comparador activo, en el estudio P002/1013-VERTIS SU se estudió la no inferioridad de ERTU 5 y 15 mg junto con MET frente a glimepirida, y P005/0019-VERTIS FACTORIAL evaluó ERTU 5 y 15 mg junto con MET sola o con SITA en un diseño factorial y superioridad.

ERTU en combinación con MET, demostró la no inferioridad frente a glimepirida con MET para la dosis de 15 mg con respecto a la reducción de la HbA1c media. La disminución media de este parámetro conseguida por la combinación de ERTU y SITA en pacientes tratados con MET fue similar para ambas dosis con respecto a cada monocomponente.

Tabla 4. Estudio P002/1013-VERTIS SU (MET+SU frente a MET+ERTU)

P002/1013 (Semana 52) Ertugliflozina frente a Glimепirida			
	MET + GLIMEPIRIDA (N=448)	MET + ERTU 5 (N=440)	MET+ ERTU 15 (N=437)
HbA1c (%)			
Valor Basal medio (Desviación Estándar)	7,8 ± 0,60	7,8 ± 0,60	7,8 ± 0,60
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,74 ± 0,045	-0,56 ± 0,045	-0,64 ± 0,045
Diferencia MET+ERTU 5 frente a MET+ SU (media ajustada) (95% IC)			
	0,18 (0,06;0,30)		
Diferencia MET+ERTU 15 frente a MET+ SU (media ajustada) (95% IC)			
	0,10 (-0,02;0,22)		
pacientes HbA1c<7%			
N	154	167	190
%	34,4	38,0	43,5

Tabla 5. Estudio P005/1019-VERTIS FACTORIAL (ERTU+SITA factorial)

Estudio P005/1019 (Semana 26) Ertugliflozina+Sitagliptina factorial en pacientes tratados con metformina					
	MET + SITA 100 (N=247)	MET+ ERTU 5 (N=250)	MET+ ERTU 15 (N=248)	MET + ERTU 5 + SITA 100 (N=243)	MET + ERTU 15 + SITA 100 (N=244)
HbA1c (%)					
Valor Basal medio (DE)	8,5 ± 1,03	8,6 ± 1,05	8,6 ± 1,01	8,6 ± 0,99	8,6 ± 0,97
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-1,05 ± 0,062	-1,02 ± 0,061	-1,08 ± 0,062	-1,49 ± 0,062	-1,52 ± 0,062
Diferencia MET+ERTU5+SITA100 vs MET + SITA100 (media ajustada) (IC95%)					
	-0,43 (-0,60;-0,27) p<0,001				
Diferencia MET+ERTU5+SITA100 vs MET + ERTU5 (media ajustada) (IC95%)					
	-0,46 (-0,63;-0,30) p<0,001				
Diferencia MET+ERTU15+SITA100 vs MET + SITA100 (media ajustada) (IC95%)					
	-0,47 (-0,63;-0,30) p<0,001				
Diferencia MET+ERTU5+SITA100 vs MET + ERTU15 (media ajustada) (IC95%)					
	-0,49 (-0,66;-0,33) p<0,001				
pacientes HbA1c<7%					
N	66	79	81	127	120
%	26,4	31,9	32,8	52,3	49,2

Estudios en poblaciones especiales

Con respecto a los pacientes de edad avanzada, en los siete estudios fase III que evaluaron ERTU se incluyeron un 21,3% de pacientes entre 65 y 74 años, y un 4,5% de pacientes con edad mayor a 75 años (4,3% entre 75 y 85 años). El efecto del fármaco en estos pacientes fue moderado, probablemente debido a la pérdida de la función renal con la edad.

En el estudio realizado en 468 pacientes con insuficiencia renal crónica en estadio 3 ($FG \geq 30$ e < 60 ml/min/ m^2) tras 26 semanas de tratamiento ERTU no fue más eficaz que placebo observándose una reducción en HbA1c para ERTU 5 y 15 mg y placebo de: -0,3% (-0,4 a -0,1), -0,3% (-0,4 a -0,1), y -0,4% (-0,6 a -0,3) respectivamente, y mayor incidencia de efectos adversos relacionados con hipovolemia en los grupos tratados con ERTU.

Seguridad (16, 17)

3.409 (70,10%) de los pacientes recibieron ERTU, de los 4.863 pacientes incluidos en la totalidad de los estudios fase III. 1.716 pacientes se trataron con ERTU 5 mg y 1.693 con 15 mg. 2.575 pacientes recibieron tratamiento con ERTU durante al menos 50 semanas.

No se hicieron estudios fase III con la combinación a dosis fija de ERTU/MET, sin embargo se ha realizado un análisis de datos agrupados de pacientes en tratamiento con MET ± ERTU en distintos ensayos. El número de sujetos incluidos dentro del análisis de datos agrupados fue aproximadamente el 75% de los pacientes totales incluidos en los estudios fase III. La duración de la exposición al tratamiento fue similar en ambos grupos.

La incidencia de eventos adversos en el grupo de pacientes en tratamiento con ERTU en combinación con MET fue mayor que en placebo (11,6% para ERTU 5 mg, 13,1% para ERTU 15 mg y 7,5% para placebo). La mayor incidencia de eventos adversos en el grupo de ERTU con MET se debe a infecciones micóticas, diuresis osmótica e hipoglucemia. Los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia fueron infecciones (17,1% en ERTU 5 mg, 20,1% en ERTU 15 mg y 21,0% en el grupo placebo), alteraciones del metabolismo (mayor en el grupo placebo) y gastrointestinales (similar en ambos grupos). Los eventos adversos renales y urinarios (poliuria, poliuria y disuria), y del sistema reproductor fueron mayores en el grupo de combinación de MET con ERTU que placebo con MET.

Eventos adversos de especial interés

Diuresis osmótica/Hipovolemia

La frecuencia con la que se presentaron los acontecimientos adversos relacionados con hipovolemia (deshidratación, mareo postural, síncope, síncope, hipotensión e hipotensión ortostática) fue baja.

Se observó una mayor tendencia de eventos adversos relacionados con la diuresis osmótica con ERTU 5 mg (2,2 %) y 15 mg (2,0 %) que con placebo (0,6 %). La incidencia de deplección de volumen fue similar en los dos grupos de MET con ERTU 5 y 15 mg (0,6%) a la del grupo de MET con placebo (0,9%).

Infecciones genitales

La incidencia de infecciones micóticas fue significativamente mayor en pacientes con la combinación ERTU + MET que con MET en monoterapia. Este aumento se produjo tanto en hombres como mujeres. En hombres, la tasa de infecciones genitales fue de entre el 2,1-4,7% para ERTU + MET, frente al 0% para MET en monoterapia. En mujeres, entre un 4,9-10% para ERTU + MET, frente al 1,1-1,4% para el grupo no tratado con ERTU.

Las infecciones complicadas fueron más comunes para ERTU 15 mg en hombres (1,1% y 0% en hombres y mujeres, respectivamente) que para ERTU 5 mg (0,2% y 0,3% para hombres y mujeres), y que para el grupo sin ERTU (0 y 0,2% para hombres y mujeres).

Infecciones del tracto urinario

Se detectó un aumento del riesgo de infección del tracto urinario para la ERTU 15 y 5 mg (4,2 y 2,8%) en comparación con placebo (1,7%) contrariamente a lo observado en el programa de

desarrollo de ERTU en monoterapia, si bien estas diferencias se consideraron debidas al azar.

Hipoglucemia

En el estudio P007/1017-VERTIS MET, la incidencia de hipoglucemia fue mayor para ERTU comparada con placebo cuando se combinó con MET (7,2 % y 7,8 % para ERTU 5 y 15 mg respectivamente, frente al 4,3 % para placebo).

En el estudio P006/1015, cuando se añadió ERTU o placebo a pacientes en tratamiento con MET y SITA, la incidencia fue mayor en pacientes con ERTU 5 mg (4,5%), que con placebo (3,3%) o ERTU 15 mg (2,0%). En el estudio factorial P005/1019 en el que se iniciaron SITA y ERTU, la incidencia de hipoglucemia fue mayor en los grupos de tratamiento con ERTU o SERTU + SITA que en el grupo con SITA.

ERTU coadministrada con MET produjo menos hipoglucemia que glimepirida-MET (estudio P002/1013).

Cambios en la función renal/fallo renal

En los pacientes en los que se estudió la combinación del fármaco activo o placebo con MET, se vieron pequeñas disminuciones de la función renal en el grupo de ERTU antes de la semana 26 (que se corrigieron posteriormente), pero no una diferencia notable de eventos adversos a nivel renal.

En la agrupación total de pacientes, los eventos adversos a nivel renal fueron mayores en pacientes con edad avanzada y con insuficiencia renal. Debido a los criterios de inclusión y las contraindicaciones, los efectos de la combinación ERTU + MET en pacientes con función renal <60 ml/min/1,73 m² no han sido estudiados.

Fracturas

La incidencia de fracturas asociadas al tratamiento, obtenida de los datos agrupados de la combinación ERTU + MET en los diferentes grupos fueron del 0,4% (n=13): 3 pacientes para ERTU 5 mg, 6 para ERTU 15 mg y 4 para el grupo comparador.

Amputaciones de miembros inferiores

6 de los 10 sujetos con amputaciones en los estudios fase III se incluyeron en el pool de pacientes para el estudio de la combinación ERTU + MET. 1 en el grupo con ERTU 5 mg ($<0,1\%$, 1 de 1.290), 8 en el grupo de ERTU 15 mg (0,5%, 8 de 1.693), y 1 en el grupo control (0,1%, 1 de 1.450).

Cetoacidosis

Se han notificado tres casos de cetoacidosis diabética en pacientes que se encontraban en tratamiento con ERTU (los tres en tratamiento con la combinación con MET), y ninguno en el grupo comparador. Dos casos se resolvieron con la suspensión del tratamiento.

Perfil lipídico/seguridad cardiovascular

Los cambios en el perfil lipídico fueron similares en los pacientes en tratamiento con ERTU y los pacientes con la combinación ERTU + MET. Como con otros SGLT-2, se ha observado incrementos ligeros de LDL-c, HDL-c y colesterol total.

Se observó un descenso de la presión sistólica y diastólica, de forma no dosis-dependiente, probablemente debido a la diuresis osmótica.

En el momento de la autorización los datos disponibles para evaluar la seguridad cardiovascular fueron muy limitados. Debido a que ERTU pertenece a una clase de fármacos con un mecanismo de acción común algunos de los cuales ya tienen información de seguridad cardiovascular, se autorizó pendiente de la realización del estudio específico de seguridad cardiovascular cuyos resultados se esperan para el 2020.

Tumores

Los datos de notificación de tumores corresponden a los datos agrupados de todos estudios fase III. Hubo un ligero incremento de neoplasias notificadas en el grupo ERTU en comparación con placebo (0,6 y 1,2 % en ERTU 5 y 15 mg, frente a 0,3% en placebo), sin existir una tendencia clara observada en cuanto al tipo y localización.

Eventos adversos graves

En el conjunto de los estudios fase III en los que se estudió ERTU, los eventos adversos graves no fatales notificados con mayor frecuencia fueron infecciones (sin diferencias entre ERTU y los comparadores), y alteraciones cardíacas (ligeramente más comunes-1,3% en ERTU- que en placebo-0,9%). Debido a la limitación de los datos disponibles, no es posible definir el perfil de seguridad cardiovascular.

Se notificaron un total de 26 muertes en los estudios fase III, 6 (0,4%) en el grupo comparador y 20 (0,6%) en ERTU. Los eventos adversos notificados con más frecuencia fueron cardíacos (n=7) y generales (incluye muerte súbita, muerte súbita cardíaca y fallo multiorgánico). Del total de las 26 muertes, 6 fueron en pacientes en tratamiento combinado ERTU + MET, y además dentro del estudio P002/1013 (de 52 semanas de duración).

Con respecto a la acidosis láctica, una complicación rara con elevada mortalidad, no se notificaron eventos adversos relacionados, sin embargo, hay que tener en cuenta que la combinación podría incrementar el riesgo de acidosis láctica en pacientes con DM2 e insuficiencia renal, si bien existen otros factores de riesgo que deben tenerse en cuenta (diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier estado asociado con hipoxia tisular) (16, 18). Los estudios de interacciones ERTU/MET no han demostrado una mayor exposición de los fármacos cuando se combinan con respecto a su exposición al administrarse individualmente, pero se debe tener en cuenta que ciertos efectos adversos de ERTU como las disminuciones transitorias de la función renal, la diuresis osmótica y depleción hídrica (con el consiguiente riesgo de insuficiencia renal aguda), pueden incrementar el riesgo de acidosis láctica.

Seguridad en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La proporción de eventos adversos de ERTU fue mayor en los pacientes con insuficiencia renal, incluyendo depleción de volumen e hipovolemia. Debido a los criterios de exclusión en los estudios en los que se combinó ERTU con MET, por la contraindicación del uso de MET en pacientes con insuficiencia renal, no se ha evaluado la eficacia ni seguridad de la combinación en esta población.

Personas de edad avanzada

Existen datos limitados del uso de ERTU en pacientes de edad avanzada. En el total de los estudios fase III para la evaluación de ERTU, se trataron 219 pacientes de 75 años de edad o mayores con el fármaco en estudio de los que ocho eran mayores de 85 años. En general, estos pacientes tenían mayor riesgo de presentar eventos adversos, como depleción hídrica e hipovolemia, debido al uso de medicación concomitante y la disminución de la función renal con la edad.

DISCUSIÓN

ERTU/MET (Segluromet®) está autorizado para el tratamiento de adultos ≥ 18 años con DM2, como complemento a la dieta y ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes no controlados con la dosis máxima de MET tolerada en monoterapia, en pacientes con la dosis máxima tolerada de MET en combinación

con otros medicamentos antidiabéticos y en pacientes en tratamiento previo con ERTU y MET en comprimidos separados (14).

Para posicionar a ERTU/MET en el tratamiento de la DM2 frente a las alternativas disponibles, es necesario considerar su perfil de eficacia y de seguridad, sus resultados sobre la morbi-mortalidad asociada a la diabetes y seguridad a largo plazo, además de factores dependientes del paciente, como edad, presencia de co-morbilidades asociadas, el grado de control previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes (4-7).

La eficacia de ERTU/MET se ha evaluado hasta el momento frente a comparadores activos o en estudios controlados con placebo mediante la evaluación de la disminución de la HbA1c en relación al valor basal (variable subrogada). A diferencia de otros antidiabéticos i-SGLT2, incluyendo los de su mismo grupo terapéutico como son empagliflozina (19), canagliflozina (20) y dapagliflozina (21), ERTU no dispone de ensayos clínicos a largo plazo que hayan valorado su efecto sobre la morbi-mortalidad cardiovascular.

En los estudios no se evaluaron combinaciones fijas de dosis de ERTU/MET, ni se permitieron modificaciones de dosis de la medicación ciega, a excepción del estudio P002/1013 en el que se pudieron modificar las dosis de glimepirida y la dosis de MET en la fase abierta, que no se modificó durante las fases ciegas de los estudios.

La eficacia de ERTU/MET y en relación al placebo se valoró en dos estudios, (ERTU+MET vs placebo+MET y otro en el que ERTU se añadió a MET+SITA y se comparó frente a MET+SITA), tras 26 semanas de tratamiento. Los dos ensayos mostraron resultados estadísticamente significativos y relevantes para la práctica clínica en la reducción de HbA1c en relación al placebo, para ambas dosis de ERTU.

En los estudios frente a comparador activo, sólo ERTU 15 mg+MET fue no inferior a MET+glimepirida tras 52 semanas de tratamiento. La no-inferioridad no fue demostrada para la dosis de ERTU 5 mg+MET en relación a MET+glimepirida. Cabe destacar que en este estudio, las dosis medias de glimepirida fueron de 3 mg/día e inferiores a la máxima recomendada (6 mg/día), y aunque su aumento por encima de los 4 mg rara vez produce mejores resultados (19), lo cierto es que se compararon con dosis máximas de ERTU. Esto, junto con el hecho de que los valores basales de HbA1c fueron inferiores a los del resto de estudios, podría explicar la diferencia en el porcentaje de pacientes con HbA1c <7%, inferior para glimepirida que para ERTU 15 mg.

En el estudio factorial, también frente a comparador activo, los brazos de biterapia con ERTU 5 mg+MET y ERTU 15 mg+MET obtuvieron reducciones con respecto al valor basal de HbA1c similares para ambas dosis, y semejantes a la rama SITA 100 mg+MET. En triperapia, las reducciones de esta variable en los brazos ERTU (5 mg o 15 mg)+SITA+MET fueron de magnitud similar comparados con los brazos en biterapia (reducción media en torno a un -0,45%).

Los resultados de las variables secundarias fueron consistentes con los encontrados en las variables primarias, y mantenidas en el tiempo con los datos obtenidos a 52 semanas, según se observa en los periodos de extensión o fases B de los estudios. Con respecto a la medición del nivel de glucosa en ayunas, se determinó en los cuatro estudios aunque sólo en tres de ellos se analizó estadísticamente (excepto P002/1013-VERTIS SU). Se produjeron reducciones estadísticamente significativas del nivel de glucosa preprandrial para ambas dosis con respecto al comparador. La medición del nivel de glucosa postprandrial sólo se realizó en el estudio P005/1019-VERTIS FACTORIAL; en los que la combinación de ERTU + MET junto con SITA redujo significativamente los niveles de glucosa postprandrial.

Entre el 26 y 40 % de los pacientes en tratamiento con ERTU alcanzaron un nivel de HbA1c <7%. En el conjunto de los siete estudios en los que se evaluó ERTU se encontraron reducciones significativas del peso (ajustadas con placebo) de entre 1,6 y 4,3 kg. Las mayores diferencias se observaron con la comparación del brazo activo con glimepirida, debido al efecto conocido de incremento de peso de las SU.

Se realizó un estudio de datos agrupados de los dos ensayos comparados con placebo (P007/1017-VERTIS MET y P006/1015-VERTIS SITA 2). Se observó una mayor reducción del valor de HbA1c en pacientes con terapia combinada ERTU+MET frente a los pacientes con monoterapia, en todos los subgrupos. No se compararon las dos dosis entre sí en los estudios presentados.

En el dossier para la autorización de la comercialización se incluyeron además tres estudios de soporte, con la administración de ERTU con o sin SITA y de ERTU en pacientes con insuficiencia renal. Además, se presentó un estudio de datos agrupados de ERTU frente a placebo. En resumen, se observó un efecto mayor en el control de la diabetes con la dosis mayor de ERTU, aunque los intervalos se solaparon. Los resultados son consistentes en la reducción del peso. La eficacia de ERTU en pacientes con una tasa de filtración glomerular < 60 ml/min/m² no ha sido demostrada y no hay estudios de la combinación en estos pacientes.

Con respecto a la seguridad, los datos provienen de los estudios pivotaes de ERTU, el conocimiento y experiencia de uso de MET y del análisis de datos agrupados de pacientes en tratamiento con MET ± ERTU en distintos estudios, al no haberse realizado ensayos evaluando la combinación a dosis fijas de ERTU/MET.

Aunque todavía algunas reacciones adversas se desconocen si se pueden clasificar como efectos de grupo o si se atribuyen a la molécula en sí, el perfil de seguridad de ERTU en principio parece similar a otros iSGLT-2. Se han notificado casos de cetoacidosis diabética, sin llegar a establecerse el mecanismo subyacente y aunque los niveles de glucemia no sugieran este diagnóstico. Dada la gravedad y la presentación atípica, es importante realizar la determinación de cuerpos cetónicos en pacientes en tratamiento con fármacos de este grupo, vigilar los síntomas y suspender el tratamiento ante la sospecha de cetoacidosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo (deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes, o ingesta de alcohol) (22).

Como efecto de grupo, y también derivado del mecanismo de acción de los SGLT-2, condiciona la aparición de diuresis osmótica y depleción de volumen, que puede producir deshidratación o alteraciones electrolíticas, entre otros. Aunque no hubo grandes diferencias entre la aparición de depleción de volumen en los grupos de ERTU y placebo (<2%), en algunos subgrupos la incidencia fue mayor, como en pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe<60 ml/min/m²) o de edad avanzada (≥65 años). Debido al riesgo de hipovolemia y deshidratación en estos subgrupos, se aconseja utilizar con precaución.

Otro de los efectos asociado a su mecanismo de acción es la tendencia a presentar infecciones genitales fúngicas y urinarias debido a la glucosuria, observados con otros iSGLT-2. Los resultados de los ensayos clínicos muestran un aumento de las infecciones genitales pero no urinarias. El efecto adverso fue más común en mujeres que en hombres, aunque cabe destacar el notable aumento de la incidencia de este evento adverso con respecto a placebo en hombres. Se han notificado casos de gangrena de Fournier o fascitis necrotizante perineal asociados a toda la clase de iSGLT2 (23). Aunque la diabetes mellitus constituye per se un factor de riesgo para el desarrollo de este tipo de gangrena, algunos de los casos notificados se consideran posiblemente relacionados con el

uso de iSGLT2. No se ha documentado ningún evento de este tipo para ERTU, aunque puede deberse a la escasa experiencia de uso.

El número de amputaciones de miembros inferiores no traumáticas fue bajo, y dado que los datos de seguridad del fármaco son limitados, no es posible establecer conclusiones. Sin embargo se debe tener en cuenta que tras una revisión de seguridad de canagliflozina a partir de los datos procedentes del estudio CANVAS y CANVAS-R, se ha demostrado que canagliflozina presenta un riesgo aumentado de amputaciones no traumáticas de miembros inferiores (24). Debido a que se desconoce el mecanismo por el que se produce el incremento del riesgo, y que todos los fármacos del grupo comparten el mismo mecanismo de acción, no es posible descartar que otros iSGLT-2, como ERTU, presenten el mismo riesgo. Se deberá realizar una adecuada monitorización de los pacientes en tratamiento con cualquier iSGLT-2 que presenten, entre otros, factores de riesgo para amputación, e insistirles en la importancia de un adecuado cuidado preventivo del pie diabético (24, 25).

El perfil de seguridad MET está bien caracterizado, y entre cuyas reacciones adversas más frecuentes, la mayoría leves y autolimitadas, se encuentran trastornos gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, dolor intestinal, flatulencias, sabor metálico...), astenia y dolor de cabeza. A destacar dentro del perfil de seguridad de MET es la acidosis láctica (26), una complicación poco frecuente pero grave, en pacientes con alteraciones renales u otras causas que den lugar a una disminución de la función renal. Por ello se debe tener en cuenta la posibilidad de aparición de acidosis láctica cuando se combina con ERTU, por el impacto de la última en la disminución de la tasa de filtración glomerular y la diuresis osmótica que produce, con consiguiente riesgo de fracaso renal.

En general, no se observaron reacciones adversas nuevas o inesperadas en la combinación de ERTU + MET diferentes a las conocidas de MET y a las notificadas en los estudios pivotaes para ERTU.

El riesgo de hipoglucemia con la combinación es bajo (7,2 % y 7,8 % para ERTU 5 y 15 mg), aunque mayor que con placebo (4,3%), o para ERTU en monoterapia. El riesgo es menor que con glimepirida.

Se detectaron disminuciones transitorias, y reversibles, en la tasa de filtración glomerular estimada en pacientes en tratamiento con ERTU, e incrementos en LDL-c, HDL-c y colesterol total. Los datos disponibles sobre el perfil de seguridad cardiovascular son limitados, por lo que para obtener conclusiones es necesario esperar a los resultados del estudio post-autorización en marcha para evaluar este perfil.

Con respecto a las poblaciones especiales, en términos generales para ERTU, el efecto observado en pacientes con insuficiencia renal y personas de edad avanzada fue ligeramente menor que para la población general, ya que es dependiente de la función renal, y se asoció a una peor tolerancia a los efectos adversos asociados con su mecanismo de acción. Con respecto a los pacientes de edad avanzada, los datos de eficacia son limitados, y mostraron mayor riesgo de depleción hídrica y fracaso renal. En pacientes con insuficiencia renal moderada, las disminuciones en la tasa de filtración glomerular fueron mayores que en la población general, y también tuvieron más riesgo de depleción hídrica. Por todo ello, el uso de ERTU en pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min) no está recomendada y los datos disponibles en pacientes de edad avanzada son limitados.

En el tratamiento de la DM2, la práctica clínica habitualmente lleva a añadir fármacos de forma escalonada con la finalidad de no exponer a los pacientes a dos nuevos medicamentos simultáneamente, cuando es posible el control glucémico con sólo

uno de ellos. No se ha evaluado el beneficio de un tratamiento secuencial frente a uno no secuencial, por lo que parece razonable seguir las indicaciones generales de un uso escalonado de los antidiabéticos en aquellos pacientes sin control glucémico adecuado. La elección del fármaco a añadir se realizará de manera individualizada, escalonada y teniendo en cuenta las características del paciente y el momento evolutivo de la enfermedad (4-7). Otro de los motivos que apoya la terapia secuencial es que los resultados de eficacia y seguridad de la combinación de ERTU/MET son resultantes de evaluar la adición de ERTU 5 o 15 mg a pacientes con una dosis fija, abiertas e individualizadas para cada paciente, de MET.

El desarrollo de ERTU se centró principalmente en la combinación con MET y/o sitagliptina, lo que es aceptable. Los resultados de la combinación del fármaco con SU y/o insulina son limitados, dado que sólo se permitieron estas combinaciones en el estudio de soporte de pacientes con insuficiencia renal (P001/1016). Sin embargo, conocido el mecanismo de acción, cabe esperar un mayor efecto y riesgo de hipoglucemia combinado con sulfonilureas y/o insulina (14).

Por último, es importante tener en cuenta que no se han realizado comparaciones de ERTU con otros iSGLT-2, ni entre ambas dosis, y la diferencia en la reducción de HbA1c entre las dosis de 5 y 15 mg varió entre un 0,06 y 0,18% en los estudios, y con respecto a los pacientes no respondedores (HbA1c < 7,0%), la diferencia fue baja entre ambas dosis (4-6%). Tampoco se han llevado a cabo comparaciones de la combinación ERTU/MET con otras combinaciones a dosis fijas con MET con iSGLT-2 comercializadas.

CONCLUSIÓN

La eficacia de ERTU/MET se ha establecido frente a comparadores activos o placebo mediante la evaluación de la disminución de la HbA1c en relación al valor basal (variable subrogada).

Se muestra una diferencia significativa de ERTU/MET (-0,7% ERTU 5 y -0,9% ERTU 15) versus placebo y una eficacia no inferior vs comparadores activos (glimepirida y sitagliptina) para ambas dosis de ERTU.

En el estudio realizado en pacientes con insuficiencia renal crónica en estadio 3 (TFG 30-60 ml/min/m²), ERTU no fue más eficaz que placebo y hubo mayor incidencia de efectos adversos relacionados con hipovolemia en los grupos tratados con ERTU. Los datos de ERTU en pacientes de edad avanzada son limitados.

El perfil de seguridad de ERTU/MET parece similar a otros iSGLT-2 y al de los fármacos por separado. La mayor incidencia de efectos adversos de ERTU/MET se corresponden con infecciones micóticas, diuresis osmótica e hipoglucemias.

Al igual que otros iSGLT-2, se han notificado casos de cetoacidosis diabética, sin llegar a establecerse el mecanismo subyacente y aunque los niveles de glucemia no sugieran este diagnóstico.

No se dispone de ensayos clínicos que estudien el impacto de ERTU sobre variables finales de morbi-mortalidad de la DM2 y la seguridad cardiovascular de ERTU se encuentra en este momento en estudio por lo se desconoce en la actualidad.

Por ello, ante la falta de ensayos clínicos de ERTU/MET sobre la morbi-mortalidad cardiovascular, y teniendo en cuenta que disponemos de otros antidiabéticos orales que sí tienen datos en este escenario, no es posible encontrar lugar en terapéutica para ERTU/MET en el momento actual.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Segluromet® ha sido financiado en el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 como un complemento a la dieta y al ejercicio para mejorar el control glucémico:

- *En pacientes que no estén controlados de forma adecuada con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia.*
- *En pacientes tratados con la dosis máxima tolerada de metformina en adición a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.*
- *en pacientes ya tratados con la combinación de erugliflozina y metformina en comprimidos separados.*

Tras la decisión de financiación y precio, y hasta que no se disponga de resultados de morbi-mortalidad cardiovascular, el GCPT no considera necesario revisar las conclusiones del informe.

REFERENCIAS

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012; 55 (1): 88-93.
2. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. International Diabetes Federation. Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html>. (Consultado abril 2018).
3. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases 2010. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/. (Consultado marzo 2018).
4. Gomez-Peralta F, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: Actualización 2018. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.08.004>
5. Davies et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-centered Approach. Position Statement of the ADA and the EASD. *Diabetes Care* Publish Ahead of Print, published online October 4, 2018. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>
6. IDF Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care. International Diabetes Federation. 2017. Disponible en: <https://www.idf.org/e-library/guidelines.html>. (Consultado abril 2018).
7. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. In: 2016 Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39: Supplement 1.
8. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, Menéndez E, Sangrós J; en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano. *Med Clin (Barc)*. 2013 Feb 2;140(3):134.e1-134.e12.
9. Guía de Práctica Clínica Diabetes tipo 2, septiembre 2013. Osakidetza. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkGPC01/es/contenidos/informacion/gpc_diabetes/es_present/version_es_previas.html Acceso: Julio 2015
10. Madsen KS, Kähler P, Kähler LKA, Madsbad S, Gnesin F, Metzendorf MI et al. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Apr 18;4
11. Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas and the risks of cardiovascular events and death: a methodological meta-regression analysis of the observational studies. *Diabetes Care* 2017; 40:706-714
12. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Jan;3(1):43-51
13. Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Edinburgh: SIGN; 2017. (SIGN publication n° 154). Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>. (Consultado abril 2018).
14. Ficha Técnica de Segluromet®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/segluromet/product-information-section>. Última consulta Octubre 2018.
15. Ficha Técnica de Steglatro®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/steglatro/product-information-section>. Última consulta Octubre 2018.
16. EPAR de Segluromet®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines?search_api_views_fulltext=segluromet&=Refine+results. Última consulta Octubre 2018.
17. EPAR de Steglatro®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/steglatro/assessment-history-section>. Última consulta Octubre 2018.
18. Causes of lactic acidosis. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/causes-of-lactic-acidosis?source=search_result&search=acidosis+lactica&selectedTitle=1%7E150. Acceso: Junio 2014.
19. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28.
20. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–57.
21. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al., on behalf of the DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018;Nov 10.
22. Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos. Fecha de publicación: 12 de Febrero de 2016. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/UsHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_02-glifozinas.htm
23. Circular Gangrena Fournier AEMPS. disponible en <https://sinaem.agedmed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2019/2019-1-21-iSGLT2.pdf>
24. Canagliflozina y riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/UsHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_01-canagliflozina.htm
25. SGLT2 inhibitors:information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information. Fecha de publicación: 20 Abril 2017. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_Canagliflozin_20/European_Commission_final_decision/WC500227101.pdf



26. Crude and age-adjusted death rates for hyperglycemic crises as underlying cause per 10.000 diabetic population, United States 1980-2009. Centers for Disease Control and Prevention.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comité de Medicamentos de Sacyl

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma de Castilla La Mancha

Servicio Aragonés de Salud

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Diabetes, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Federación Española de Diabetes, el Foro Español de Pacientes y Alianza General de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.