

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ertugliflozina (Steglatro®) en diabetes mellitus tipo 2

IPT, 39/2019

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, 11). Dentro del grupo de las SU, glibenclamida 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), 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 (STEGLATRO®) (11)

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

- En monoterapia en pacientes no candidatos a tratamiento con MET por intolerancia o contraindicación.
- Combinado con otros antidiabéticos.

Steglatro® está disponible en forma de comprimidos recubiertos con película que contienen 5 y 15 mg de ERTU.

La posología recomendada es de un comprimido una vez al día. Se recomienda iniciar tratamiento a una dosis de 5 mg al día e incrementarla hasta 15 mg diarios si se necesita un mayor control glucémico.

Cuando ERTU se utiliza en combinación con insulina o un secretagogo de insulina se puede requerir una dosis menor de insulina o del secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Farmacología (11)

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.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Debido al mecanismo de acción, una disminución de la función renal dará lugar a una reducción de la eficacia de ERTU. Por ello, aunque no se precise un ajuste de dosis en función de la edad, debe tenerse en cuenta la función renal en pacientes de edad avanzada así como el riesgo de hipovolemia. La experiencia en pacientes ≥ 75 años es muy limitada.

Pacientes con insuficiencia renal

No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal moderada (tasa de filtración glomerular TFGe < 60 ml/min/1,73 m²) y se recomienda suspender con TFGe < 45 ml/min/1,73 m². Debido al mecanismo de acción, 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.

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).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que no se recomienda su uso en esta población.

Población pediátrica

No se dispone de datos sobre la seguridad y eficacia de ERTU en pacientes pediátricos <18 años, por lo que no se ha establecido la seguridad y la eficacia en esta población.

Eficacia (11,12)

Diseño de los estudios pivotaes (tabla 1)

La eficacia de ERTU se basa en siete ensayos clínicos de fase III, uno de ellos en población con insuficiencia renal. Excluyendo el último, cuatro estudios compararon ERTU 5 y 15 mg (en monoterapia o en combinación) con placebo, y dos con comparador activo.

Los estudios fase III fueron multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos. Estos ensayos incluyeron dos fases: una primera fase A o principal de 26 o de 52 semanas (en el P002/1013-VERTIS-SU), que evaluó eficacia; y una segunda fase B o de extensión, que evaluó eficacia y seguridad. El estudio P017/1047-VERTIS-SITA, como excepción, sólo tuvo una fase post aleatorización. Los datos de las fases B todavía están pendientes de ser publicados, salvo en el caso del VERTIS-MONO, para el que ya se dispone de ellos.

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

Todos los ensayos fueron diseñados para evaluar superioridad, con la excepción del estudio P002/1013-VERTIS SU dónde 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 en pacientes en tratamiento con MET.

Otras variables evaluadas fueron la proporción de sujetos que alcanzaron un valor de HbA1c <7%, cambios en el nivel de glucosa en ayunas, peso corporal, presión arterial diastólica y sistólica en reposo y 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 según los valores de glucemia capilar. La dosis de MET, ≥ 1.500 mg/día, abierta, no se modificó durante las fases ciegas de ninguno de los estudios.

Tabla 1. Resumen de los estudios fase III

Estudio	Población incluida	Diseño del estudio	Grupos de tratamiento
ESTUDIOS FRENTE A PLACEBO			
ERTU en monoterapia			
P003/1022 VERTIS MONO	Adultos ≥ 18 años con DM2 y control glucémico inadecuado (HbA1c 7,0-10,5% incluidos)	Multicéntrico, aleatorizado (1:1:1), doble ciego	Placebo ERTU 15 mg ERTU 5 mg
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
Co-inicio de biterapia ERTU/SITA			
P017/1047- VERTIS SITA	Adultos ≥ 18 años con DM2 y control glucémico inadecuado (HbA1c 8,0-10,5% incluidos)	Multicéntrico, aleatorizado (1:1:1), doble ciego	N=463 Placebo ERTU15/SITA100 ERTU5/SITA100
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 ERTU15/SITA100 + MET ERTU5/SITA100 + 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 antiidiabética 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 (TGFe entre ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73m ²) y estadio 3b n=159 (TGFe ≥ 30 a < 45 ml/min/1,73m ²)			

Resultados

En los estudios fase III se incluyeron un total de 4.863 pacientes con DM2 insuficientemente controlados; 3.413 pacientes recibieron ERTU, 766 recibieron placebo y 684 comparador activo. La media de edad de los sujetos incluidos se encontraba dentro del rango de 55,1-59,1 años, salvo en la población del ensayo P001/1016-

VERTIS RENAL cuyo valor medio fue de 67,3 años. Entre el 47% y 57% de la población fueron varones, con un IMC al inicio entre 30,8 kg/m² y 33,0 kg/m², y entre un 66,2 y 90,4% de raza blanca. Los valores de HbA1c medios al inicio de los ensayos estaban dentro de los límites 7,8-8,9%, y la duración media del diagnóstico de DM2 varió desde 5,0 años en el estudio P003/1022-VERTIS MONO a 14,2 años en el estudio P001/1016-VERTIS RENAL.

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

En todos los estudios de superioridad se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la HbA1c media respecto al nivel basal para ambas dosis. Los resultados de las variables secundarias fueron consistentes con los hallazgos de la variable principal. Un 26-40% de los sujetos que recibieron ERTU en monoterapia alcanzaron niveles de HbA1c por debajo del 7%, excepto en el estudio de pacientes con insuficiencia renal.

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 fueron mayores en la comparación frente a glimepirida debido al incremento de peso en el brazo activo con este último fármaco (estudio P002/1013-VERTIS SU).

Estudios controlados con placebo (tablas 2, 3, 4 y 5)

Se incluyen cuatro estudios. El estudio P003/1022-VERTIS MONO evaluó ERTU en monoterapia, el estudio P007/1017-VERTIS MET, ERTU en combinación con MET (tratamiento previo al que se añade el fármaco de estudio), el estudio P006/1015 VERTIS SITA2, ERTU en combinación con MET y SITA (tratamiento previo al que se añade el fármaco de estudio) y en el P017/1047-VERTIS SITA, ERTU coadministrada con SITA, dieta y ejercicio, en pacientes sin tratamiento farmacológico establecido.

Los resultados que se muestran a continuación se refieren a las fases A de los ensayos clínicos (26 semanas). De los tres primeros, en los que únicamente se inició ERTU, la mayor reducción de la HbA1c media se produjo en el estudio de evaluación de ERTU en monoterapia frente a placebo (P003/1022-VERTIS MONO). En este estudio la reducción fue de -0,99% (-1,22; -0,76) y de -1,16% (-1,39;-0,93) para las dosis de ERTU 5 y 15 mg, respectivamente. La reducción cuando ERTU se combinó con MET (P007/1017-VERTIS MET) o con MET+SITA (P006/1015-VERTIS SITA 2) fue de menor magnitud, aunque relevante para la práctica clínica. El inicio concomitante de ERTU y SITA en el estudio P017/1047-VERTIS SITA en pacientes sin tratamiento farmacológico establecido redujo la HbA1c frente a placebo en -1,16% (-1,49;-0,84) y -1,24% (-1,57;-0,91), respectivamente.

Tabla 2. Estudio P003/1022-VERTIS MONO (pacientes en monoterapia)

Estudio P003/1022 (Semana 26) Monoterapia			
	PLACEBO (N=153)	ERTU 5 (N=156)	ERTU 15 (N=151)
HbA1c (%)			
Valor Basal medio (Desviación Estándar)	8,1 (± 0,92)	8,2 (± 0,88)	8,4 (± 1,12)
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	0,20 (± 0,089)	-0,79 (± 0,081)	-0,96 (± 0,082)
Diferencia ERTU 5 mg frente a placebo (media ajustada) (95% IC)			
	-0,99 (-1,22; -0,76) p<0,001		
Diferencia ERTU 15 mg frente a placebo (media ajustada) (95% IC)			
	-1,16 (-1,39; -0,93) p<0,001		
Pacientes HbA1c<7%			
N	20	44	54
%	13,1	28,2	35,8

Tabla 3. Estudio P007/1017-VERTIS MET (pacientes con MET)

Estudio P007/1017 (semana 26) con MET			
	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 4. Estudio P006/1015-VERTIS SITA 2 (ERTU vs placebo en pacientes en tratamiento con MET+SITA100)

P006/1015 ERTU vs 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

Tabla 5. Estudio P017/1047-VERTIS SITA (ERTU + SITA vs placebo)

P017/1047 (semana 26) ERTU + SITA vs placebo			
	PLACEBO (N=96)	ERTU 5 + SITA100 (N=98)	ERTU 15 + SITA100 (N=96)
HbA1c (%)			
Valor Basal medio (Desviación Estándar)	8,9 ± 0,86	8,9 ± 0,87	9,0 ± 0,87
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,44 ± 0,127	-1,60 ± 0,110	-1,68 ± 0,112
Diferencia ERTU 5 +SITA 100 vs PLACEBO (media ajustada) (95% IC)			
	-1,16 (-1,49;-0,84) p<0,001		
Diferencia ERTU 15 +SITA 100 vs PLACEBO (media ajustada) (95% IC)			
	-1,24 (-1,57;-0,91) p<0,001		
Pacientes HbA1c<7%			
N	8	35	30
%	8,3	35,7	31,3

Estudios con comparador activo (tablas 6 y 7)

Dos estudios evaluaron la eficacia de ERTU frente a un comparador activo, uno de ellos evaluó la combinación concomitante con ERTU+MET frente a glimepirida+MET (P002/1013-VERTIS SU), y el segundo, la administración junto con MET y con SITA en un diseño factorial (P005/019-VERTIS FACTORIAL).

En el primero de ellos se demostró no inferioridad de ERTU frente a glimepirida en la reducción de HbA1c sólo para la dosis de 15 mg. La dosis permitida de glimepirida fue de hasta 8 mg, siendo la mediana y media de 3 mg.

En el segundo estudio los monocomponentes (ERTU+MET y SITA+MET) demostraron reducciones similares en HbA1c con respecto al nivel basal. Además, las dosis de 5 y 15 mg de ERTU

combinadas con SITA+MET, produjeron reducciones de la HbA1c con respecto a cada uno de los grupos tratados con dos fármacos.

Tabla 6. Estudio P002/1013-VERTIS SU (MET+SU frente a MET+ERTU)

P002/1013 (Semana 52) Ertugliflozina frente a Glimepirida			
	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 7. Estudio P005/1019-VERTIS FACTORIAL (ERTU+SITA factorial)

Estudio P005/1019 (Semana 26) ERTU+SITA factorial en pacientes tratados con MET					
	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 (tabla 8)

Se realizó un estudio de superioridad de ERTU frente a placebo en combinación con varios antidiabéticos (incluyendo insulina y SU) en pacientes con insuficiencia renal moderada (estudio P001/1016-

VERTIS RENAL); no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variable principal.

Con respecto a los pacientes de edad avanzada, en los estudios se incluyeron un 21,3% de pacientes entre 65 y 74 años, y un 4,5% de tenía una edad mayor a 75 años (4,3% entre 75 y 85 años). En el análisis de subgrupos del estudio de datos agrupados (ver a continuación), se apreció que el efecto del fármaco en pacientes de edad avanzada fue menor que en población general, lo que podría ser debido a la pérdida de la función renal con la edad.

Tabla 8. Estudio P001/1016-VERTIS RENAL (en pacientes con insuficiencia renal)

P001/1016 (semana 26) ERTU vs placebo			
	PLACEBO+ tratamiento basal (N=154)	ERTU 5 + tratamiento basal (N=158)	ERTU 15 + tratamiento basal (N=155)
HbA1c (%)			
Valor Basal medio (Desviación Estándar)	8,1 ± 0,89	8,2 ± 1,02	8,2 ± 0,87
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,26 ± 0,076	-0,29 ± 0,074	-0,41 ± 0,075
Diferencia ERTU 5 vs PLACEBO (media ajustada) (95% IC)			
	-0,03 (-0,23;0,18) p=0,807		
Diferencia ERTU 15 vs PLACEBO (media ajustada) (95% IC)			
	-0,15 (-0,35;0,06) p=0,155		

Análisis de datos agrupados y de subgrupos

Se llevó a cabo análisis por subgrupos de tipo exploratorio, para evaluar la consistencia de los resultados de eficacia, a partir de los datos obtenidos en los tres EECC controlados con placebo en los que se añade ERTU como monofármaco. Los análisis por subgrupos que estudiaron el cambio en los niveles basales de HbA1c, mostraron efectos superiores alcanzados con la dosis mayor de ERTU, en pacientes más jóvenes (en relación con una mejor función renal) y en hombres. El efecto en el subgrupo con una TFG renal menor a 60 ml/min/1,73 m² fue cuestionable. Otros análisis valoraron los efectos en el control del peso, que fueron similares en todos los subgrupos estudiados.

Los estudios presentados no tenían la potencia estadística suficiente para comparar ambas dosis entre sí.

Seguridad (11,12)

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

La evaluación de seguridad de ERTU proviene de dos análisis de datos agrupados: uno que combina las comparaciones frente a placebo (con el que también se analizó la eficacia), y otro que agrupa los datos de seguridad de los siete estudios pivotales.

En los resultados combinados de los 3 estudios de fase III frente a placebo los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia fueron: infección respiratoria de las vías altas (mayor en el grupo placebo), hipoglucemia (similar en ambos grupos), dolor de cabeza (mayor para ERTU), infección fúngica vulvovaginal (mayor para ERTU) e infecciones del tracto urinario (mayor para placebo). En los resultados combinados de los 7 estudios, los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia fueron hipoglucemia (mayor en

el grupo de ERTU), infecciones del tracto urinario (mayor para ERTU), infecciones respiratorias de las vías altas (mayor para ERTU) y nasofaringitis (similar en ambos grupos).

Como se ha mencionado, la tasa de abandonos de los estudios pivotales por cualquier causa fue generalmente baja (6-13%) y similar entre grupos. Los resultados de los datos agrupados, la tasa de abandonos por eventos adversos fue del 2% en el pool de estudios frente a placebo y del 4% en el pool global. Los abandonos debidos a infecciones genitales y alteraciones renales fueron más frecuentes en el grupo de ERTU.

Eventos adversos de especial interés

Diuresis osmótica/depleción de volumen

La incidencia de eventos adversos relacionados con la diuresis osmótica fue mayor en ERTU 5 mg (4,6%) y 15 mg (3,3%) que en el grupo placebo (1,6%). La diferencia de eventos adversos respecto a placebo fue mayor en pacientes mayores de 65 años y con insuficiencia renal. También la incidencia fue mayor en pacientes tratados con diuréticos del asa (aunque el número de pacientes incluidos con este tratamiento fue pequeño).

Infecciones genitales

El tratamiento con ERTU aumentó el riesgo de infección genital en mujeres cuando se comparó con placebo. Los eventos de este tipo más reportados fueron candidiasis vulvovaginal e infección micótica vulvovaginal. La tasa de infecciones genitales tuvo relación dosis-dependiente, mayor para ERTU 15 (12,2%) o 5 mg (9,1%) que para placebo (3,0%).

La mayoría de los eventos fueron leves o moderados, y fueron recurrentes en el 26% de las mujeres. El riesgo de infecciones genitales frente a placebo también se incrementó notablemente en hombres, aunque se mantiene un menor número absoluto de hombres que mujeres afectadas. La incidencia en hombres fue del 3,7%, 4,2% y 0,4% para ERTU 5 mg, ERTU 15 mg y placebo respectivamente, y en mujeres del 9,1%, 12,2% y 3,0% también respectivamente.

Infecciones del tracto urinario

No hubo evidencia del aumento del riesgo de infección del tracto urinario para la ERTU 5 y 15 mg en monoterapia (4,0 y 4,1 %) en comparación con placebo (3,9%). Los eventos fueron leves o moderados, y no se reportaron eventos adversos graves.

La tasa de infecciones sí que fue mayor en aquellos pacientes en tratamiento con MET a los que se les añadió ERTU en comparación con placebo: 4,2% para ERTU 15 mg y MET, 2,8% para ERTU 5 mg con MET, y 1,7% para placebo con MET.

Hipoglucemia

Si bien la incidencia de hipoglucemia fue relativamente baja para ERTU, fue mayor que frente a placebo (5,0% y 4,5% para ERTU 5 y 15 mg respectivamente, frente al 2,9% para placebo). En los pacientes con insuficiencia renal (estudio P001/1016) la incidencia fue mayor comparada con otros estudios fase III, 25% para ERTU 15 mg y 34% para ERTU 5 mg (con mayor porcentaje de pacientes en tratamiento con insulina).

Cambios en la función renal/fallo renal

Durante el desarrollo de los estudios, se vieron pequeñas disminuciones de la función renal en el grupo de ERTU antes de la semana 26 (que se corrigieron posteriormente) e incrementos del nitrógeno ureico en sangre, que no se consideraron reflejo de alteraciones en la función renal. Los cambios de la función renal, mayores en el grupo de tratamiento en el estudio de pacientes con insuficiencia renal moderada, fueron estables en el tiempo, y reversibles tras la supresión del tratamiento.

En los datos agregados de los estudios frente a placebo la incidencia de eventos renales (insuficiencia o fallo renal) fue baja y similar entre los grupos expuestos a ERTU y a placebo. Hubo dos casos de fallo renal no grave en el grupo de ERTU y ninguno en el grupo placebo. En cuanto al pool global, hubo un ligero desequilibrio entre ERTU y el comparador (0,6% ERTU 5 mg, 0,8% ERTU 15 mg y 0,4% comparador).

Fracturas

La incidencia acumulada de fracturas proviene de los datos agregados tras 104 semanas de tratamiento, fue similar en los diferentes grupos: 0,9% (n=15) para ERTU 5 mg, 0,6% (n=11) para ERTU 15 mg y 0,8% (n=12) para el grupo comparador.

Se han notificado cambios en diversos marcadores óseos (cambios en fosfato y magnesio, descensos en PTH, incrementos en el factor de resorción CTX, incrementos del marcador de formación ósea PINP), aunque se desconoce la repercusión clínica de los mismos.

Amputaciones de miembros inferiores

El número de amputaciones, la mayor parte de dedos del pie fue muy baja, y no permite establecer conclusiones. Además, coexistían otros factores de riesgo como neuropatía periférica, pie diabético o enfermedades vasculares periféricas.

Un total de 10 sujetos sufrieron amputaciones no traumáticas; 1 en el grupo con ERTU 5 mg (0,1%, 1 de 1.716), 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, y ninguno en el grupo comparador. Dos casos se resolvieron con la suspensión del tratamiento.

Perfil lipídico/seguridad cardiovascular

Como con otros iSGLT-2, se ha observado incrementos ligeros de LDL-c, HDL-c y colesterol total.

Se observó un descenso de la presión sistólica, 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 de ERTU fueron muy limitados. Debido a que 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

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

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 en ERTU (1,3%) que en placebo (0,9%)].

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 con resultado fatal notificados con más frecuencia fueron cardiacos (n=7) y generales (incluye muerte súbita, muerte súbita cardíaca y fallo multiorgánico). Ninguna de las muertes se asoció al tratamiento según el investigador.

Seguridad en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La proporción de eventos adversos fue significativamente mayor en los pacientes con insuficiencia renal tanto moderada como grave, en cuanto a depleción de volumen e hipovolemia.

Personas de edad avanzada

Existen datos limitados del uso de ERTU en pacientes de edad avanzada. En los ensayos clínicos se trataron 219 pacientes de 75 años de edad o mayores con el fármaco en estudio. Ocho de ellos tenían una edad > 85 años. En general, estos pacientes tenían mayor riesgo de presentar eventos adversos, como depleción hídrica e insuficiencia renal, debido al uso de medicación concomitante y la disminución de la función renal con la edad.

DISCUSIÓN

ERTU está autorizado (11) para el tratamiento de adultos ≥ 18 años con DM2, para mejorar el control glucémico junto con dieta y ejercicio en las siguientes situaciones:

- En monoterapia en pacientes no candidatos a tratamiento con MET por intolerancia o contraindicación.
- Combinado con otros antidiabéticos.

Para posicionar a ERTU 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 se ha evaluado hasta el momento frente a comparadores activos o placebo mediante la medición de la disminución de la HbA1c en relación al valor basal (variable subrogada). A diferencia de otros antidiabéticos, incluyendo los de su mismo grupo terapéutico como son empagliflozina (13), canagliflozina (14) y dapagliflozina (15), ERTU no dispone de ensayos clínicos a largo plazo que hayan valorado su efecto sobre la morbi-mortalidad cardiovascular.

La eficacia de ERTU una vez al día y en relación al placebo se valoró en tres estudios como monoterapia, añadida a MET o añadida a MET+SITA, tras 26 semanas de tratamiento. Los tres 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. De estos tres estudios, la mayor diferencia se observó en el estudio que valoró ERTU en monoterapia (-0,99% (-1,22; -0,76) y -1,16% (-1,39; -0,93) a dosis de 5 mg y 15 mg, respectivamente. Los ensayos en los que se valoró el efecto de añadir ERTU a pacientes ya tratados con MET o con MET+SITA, esta diferencia fue algo menor en magnitud, aunque relevante para la práctica clínica.

Se hace complicado tener en cuenta el estudio en el que los pacientes iniciaban de forma simultánea ERTU (15 mg o 5 mg)+SITA, pues aunque tras 26 semanas mostró reducciones en HbA1c en relación a placebo, éste abordaje no se considera que forme parte de la práctica clínica ya que éste debe ser escalonado.

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. El porcentaje de valores perdidos fue del 20%, más alto que en los otros estudios de menor duración. Por otra parte, 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 (16), 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, 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 que no incluían SITA (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 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, las reducciones fueron similares a las encontradas en la variable principal. La reducción con la combinación de ERTU+SITA fue mayor que la encontrada con cada uno de los componentes por separado.

La recogida de otras variables secundarias no fue homogénea a lo largo de todos los ensayos. Este fue el caso de la glucosa postprandial que sólo se realizó en algunos estudios. Aquellos en los que se registró, ERTU redujo significativamente los niveles de este parámetro, aunque no se vieron grandes diferencias con la combinación de los fármacos o un mayor efecto a mayor dosis de ERTU.

Excluyendo los resultados del estudio en pacientes con enfermedad renal, entre el 26 y 40 % de los pacientes en tratamiento con ERTU alcanzaron un nivel de HbA1c < 7%.

A lo largo de los estudios también se encontraron reducciones significativas del peso (ajustadas con placebo) de entre 1,6 y 4,3 kg. ERTU reduce la presión arterial sistólica y el peso, sin embargo por ser variables secundarias, la elección de este fármaco por encima de otro, no ha de basarse únicamente en estos criterios.

Se llevó a cabo un análisis de subgrupos en el pool de los datos de los pacientes incluidos en los tres estudios que se compararon frente a placebo (P003/1022, P007/1017, P006/1015). 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 en pacientes con una TFG < 60 ml/min/m² es cuestionable.

Con respecto a la seguridad del medicamento, y según los datos clínicos disponibles, el perfil de seguridad de ERTU parece similar a otros iSGLT-2. Debido al mecanismo de acción, y al no influir directamente sobre la secreción de insulina, el riesgo de hipoglucemia es bajo (5,0 y 4,5% para ERTU 5 y 15 mg), aunque mayor que con placebo (2,9%).

No obstante, y 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. 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) (17,18).

Como efecto de grupo, y también derivado de su mecanismo de acción, 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 (19). 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 (20). 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 (20,21).

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, el efecto de ERTU 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, asociándose además a una peor tolerancia a los efectos adversos relacionados con el mecanismo de acción de ERTU. En cuanto a los pacientes de edad avanzada, los datos de eficacia son limitados. Por tanto, el uso de ERTU en pacientes con insuficiencia renal y pacientes de edad avanzada no aporta claras ventajas frente a otras alternativas actualmente disponibles.

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).

El desarrollo de ERTU se centró principalmente en la combinación con MET y/o SITA. 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 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 SU y/o insulina (10). 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 HbA_{1c} 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 (HbA_{1c}<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 se ha establecido frente a comparadores activos o placebo mediante la evaluación en la disminución de la HbA_{1c} en relación al valor basal (variable subrogada), consiguiendo reducciones en HbA_{1c} entre -1,16 y -0,43. En pacientes con insuficiencia renal moderada TFG 30-60 ml/min/m², ERTU no es más eficaz que placebo en la disminución de la HbA_{1c}. Los datos en pacientes de edad avanzada son limitados.

El perfil de seguridad de ERTU parece similar al de otros iSGLT-2. La mayor incidencia de efectos adversos se corresponde con infecciones micóticas, diuresis osmótica e hipoglucemias.

Al igual que otros iSGLT-2 (17, 18), 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 con ERTU 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 en el momento actual.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Steglatro® 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:

- como monoterapia en pacientes en los que el uso de metformina no se considera adecuado debido a por intolerancia o contraindicación.
- añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

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* 2011; 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. Menéndez Torre *et al.* Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 (Documento de consenso de la Sociedad Española Diabetes). *Av Diabetol.* 2010;26: 331-8.

5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB *et al.* Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabete. 2015s: A Patient-centered Approach. Update to a Position Statement of the ADA and the EASD. *Diabetes Care.* 2015; 38:140-149.

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. Standards of Medical Care in Diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2018;41: 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. 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).

10. 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/versiones_previas.html

11. Ficha Técnica de Steglatro®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/steglatro#product-information-section>. Última consulta Octubre 2018.

12. EPAR de Steglatro®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/steglatro#assessment-history-section>. Última consulta Octubre 2018.

13. 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.

14. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, *et al.* Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644–57.

15. 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.

16. Ficha técnica de Amaryl®. Disponible en <https://cima.aemps.es/index.html>. Última consulta Diciembre 2018.

17. Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/UsHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_07-cetoacidosis-diabetica.pdf.



18. Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Disponible en:

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_02-glifozinas.htm

19. Circular Gangrena Fournier AEMPS. disponible en <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2019/2019-1-21-iSGLT2.pdf>

20. Canagliflozina y riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_01-canagliflozina.htm

21. 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

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comité de Medicamentos de Sacyl

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.