

ATTUALITÀ IN TERAPIA

ERTUGLIFLOZIN

CODICE ATC: A10BK04: farmaci usati nel diabete, inibitore del cotrasportatore SGLT2.

STEGLATRO® 28 cpr rivestite 5 mg. **PVP* € 53,50**

STEGLATRO® 28 cpr rivestite 15 mg. **PVP* € 53,50**

SEGLUROMET 56 cpr 2,5 mg+1000 mg. **PVP €53,50**

SEGLUROMET 56 cpr 7,5 mg+1000 mg. **PVP €53,50**

*Prezzo vendita al pubblico IVA inclusa

Titolare AIC: MSD Italia Srl

Classificazione: Classe A. PHT-PT

Tipo di ricetta: RRL Su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, endocrinologo, geriatra)

Data dell'autorizzazione europea: 21/03/2018

Data AIC: 28/06/2018

PER RIASSUMERE:

- Ertugliflozin è il quarto inibitore selettivo del cotrasportatore 2 sodio-glucosio (SGLT2 inibitori) in Italia (dopo Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin). E' stato commercializzato da solo o in associazione a metformina nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2.
- Ertugliflozin riduce la glicemia in quanto inibisce il riassorbimento renale del glucosio ne determina l'escrezione renale e la riduzione dell'emoglobina glicata e della glicemia a digiuno in pazienti con Diabete di Tipo 2. L'efficacia ipoglicemizzante è dipendente dalla funzionalità renale. Il farmaco determina inoltre, come tutti gli SGLT2 inibitori, una riduzione di peso e di pressione ematica. Da solo o in associazione a metformina, non determina un aumento di rischio di ipoglicemia.
- L'efficacia di Ertugliflozin è stata documentata in 7 RCT di fase III a breve termine (26 o 52 settimane), tutti condotti in doppio cieco e multicentrici. Sono state testati due dosaggi: 5 mg e 15 mg. Nei sette studi si è valutata l'efficacia di ertugliflozin in pazienti con diabete di tipo 2 (DT2) in monoterapia, in combinazione (con metformina, metformina + DPP-4 inibitore) o associati a DPP-4 inibitore, sia vs placebo che vs comparator (glimepiride).
- L'endpoint primario di tutti gli studi clinici presi in considerazione è stata la variazione di HbA_{1c} dal basale alla settimana 26 (per lo studio SU fino alla settimana 52), mentre gli endpoint secondari presi in esame sono stati la variazione dal basale del peso corporeo e della glicemia a digiuno e la % di pazienti con HbA_{1c}≤7%.
- Dei 7 RCT, uno solo ha confrontato l'associazione ertugliflozin+metformina rispetto metformina+glimepiride in pazienti che non rispondevano alla sola metformina. In questo studio, la dose di ERTU 5 mg/die non ha dimostrato la non inferiorità rispetto glimepiride. Gli altri studi (in monoterapia, in associazione alla sola metformina o sitagliptin e in triplice terapia con metformina e sitagliptin) hanno confrontato Ertugliflozin rispetto placebo. Non è possibile quindi definire il ruolo in terapia di questo farmaco rispetto altri ipoglicemizzanti né rispetto gli altri SGLT-2 inibitori già in commercio.
- La percentuale di pazienti che ha raggiunto HbA_{1c}≤7% è stata complessivamente ≤40%, e circa del 50% per i pazienti in triplice terapia.
- Gli eventi avversi più frequenti rilevati negli studi nei pazienti trattati con ertugliflozin sono stati: infezioni al tratto respiratorio superiore, ipoglicemia e infezioni del tratto urinario (UTI), mal di testa e infezione micotica vulvovaginale. Il cambio di densità minerale ossea (BMD) e l'aumento del rischio di fratture sono aumentati. Come per altri inibitori SGLT2, sono stati riscontrati casi di chetoacidosi diabetica e di amputazioni degli arti inferiori con una frequenza superiore nel gruppo trattato con ertugliflozin rispetto ai comparator.

INDICAZIONI:

Steglatro è indicato in pazienti adulti di età pari o superiore a 18 anni con diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico: come monoterapia in pazienti per i quali l'uso di metformina è considerato inappropriato: a causa di intolleranza o controindicazioni.

- in aggiunta ad altri medicinali usati per il trattamento del diabete.

La dose iniziale raccomandata di Ertugliflozin è di 5 mg/die. Nei pazienti che tollerano Ertugliflozin 5 mg/die e che necessitano di controllo glicemico addizionale, la dose può essere aumentata a 15 mg/die.

Quando Ertugliflozin (da solo o associato a metformina) viene usato in associazione con insulina o con un secretagogo dell'insulina, può esserne richiesta una dose inferiore per ridurre il rischio di ipoglicemia. *(Indicazione non rimborsata)*

Segluromet è indicato in pazienti adulti di età pari o superiore a 18 anni con diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico:

- in pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina da sola;
- in pazienti in trattamento con le dosi massime tollerate di metformina in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete;
- in pazienti già in trattamento con l'associazione ertugliflozin e metformina in compresse separate

La dose raccomandata è di una compressa due volte al giorno. Il dosaggio deve essere personalizzato in base al regime terapeutico attuale del paziente, all'efficacia e alla tollerabilità, usando la dose giornaliera raccomandata di 5 mg o 15 mg di ertugliflozin, senza superare la massima dose giornaliera raccomandata di metformina. Nei pazienti con deplezione volumica si raccomanda di correggere questa condizione prima dell'inizio della terapia con Segluromet.

Per pazienti non adeguatamente controllati con metformina in monoterapia o metformina in associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti, compresa l'insulina *(associazione non rimborsata)*

La dose iniziale raccomandata di Segluromet deve fornire 2,5 mg di ertugliflozin due volte al giorno (dose giornaliera di 5 mg) e una dose di metformina simile a quella già assunta. In pazienti in grado di tollerare una dose giornaliera totale di 5 mg di ertugliflozin e che necessitano di controllo glicemico addizionale, la dose può essere aumentata a una dose giornaliera totale di 15 mg di ertugliflozin.

Per pazienti che passano dal trattamento con compresse separate di ertugliflozin e metformina: I pazienti che passano dal trattamento con compresse separate di ertugliflozin (dose giornaliera totale di 5 mg o 15 mg) e metformina a Segluromet devono ricevere la stessa dose giornaliera di ertugliflozin e metformina che stanno già assumendo, o la dose di metformina terapeuticamente appropriata più vicina.

BACKGROUND²:

Il trattamento di prima linea del diabete di tipo 2 prevede in primis il miglioramento dello stile di vita, incluso il controllo del peso corporeo, l'adozione di una dieta e dell'attività fisica regolare. Qualora questo non fosse sufficiente per determinare un rientro dei parametri di emoglobina glicata (HbA_{1c}), si prosegue con l'uso di metformina. Gli inibitori SGLT2 sono indicati nel trattamento di seconda linea del diabete di tipo 2 in associazione a metformina nei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica o con malattia renale croni-

ca, se la velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) è adeguata, oppure nei pazienti in cui è prioritario ridurre il peso corporeo o minimizzare il rischio di ipoglicemia. Sono anche indicati in prima linea come monoterapia in pazienti intolleranti alla metformina nei quali l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulti controindicato o non appropriato. Tra gli inibitori SGLT2, oltre a Ertugliflozin, sono in commercio in Italia Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin. Ertugliflozin riduce la glicemia in quanto inibisce il riassorbimento renale del glucosio ne

determina l'escrezione renale e la riduzione dell'emoglobina glicata e della glicemia a digiuno in pazienti con Diabete di Tipo 2. L'efficacia di riduzione dei livelli di glucosio è dipendente dalla funzionalità renale.

EFFICACIA:

Principali studi clinici:

L'efficacia di Ertugliflozin è stata documentata in 7 RCT di fase III a breve termine (26 o 52 settimane), tutti condotti in doppio cieco, multicentrici che hanno testato i dosaggi di 5mg e di 15 mg. L'endpoint primario di tutti i gli studi clinici presi in considerazione è stata la variazione di HbA_{1c} dal basale alla settimana 26 (per lo studio SU fino alla settimana 52). Tutti gli studi sono proseguiti per ulteriori 26 settimane (78 per lo studio VERTIS MET). Nello studio p001/1016, infine, è stato valutato Ertugliflozin in una popolazione con insufficienza renale (eGFR ≥ 30 to <60 mL/min/1.73 m²). La maggior parte degli studi sono stati disegnati per dimostrare la superiorità del trattamento rispetto placebo. Lo studio SU, invece, è stato disegnato per dimostrare la non inferiorità di trattamento rispetto glimepiride, con D = 0.3%.

EFFICACIA DELL'USO A BREVE TERMINE:

Nei sette studi si è valutata l'efficacia di ertugliflozin in pazienti con diabete di tipo 2 (DT2) in monoterapia, in associazione (con metformina oppure metformina + sitagliptin) o combinazione iniziale con sitagliptin (DPP-4 inibitore) vs placebo tranne nello studio VERTIS-SU dove ertugliflozin è stato confrontato a glimepiride. Lo studio FACTORAL aveva un disegno fattoriale vs Sitagliptin e Ertugliflozin. (Vedi Tabella 2).

Con l'eccezione dello studio SITA2, tutti gli studi hanno avuto due periodi di trattamento post randomizzazione: Fase A, con durata tra 26 e 52 settimane, al termine della quale i dati ottenuti sono stati resi pubblici mantenendo il doppio cieco fino al termine di un ulteriore periodo di valutazione, definito Fase B, avente lo scopo di ottenere ulteriori informazioni sulla sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Ertugliflozin. In totale sono stati studiati 4859 pazienti adulti con diabete di tipo 2. I valori basali % di HbA_{1c} negli studi presi in esame sono compresi tra 7.0 e 11.0%. L'endpoint primario

è stato la variazione dal basale del valore di HbA_{1c}, mentre gli endpoint secondari presi in esame sono la variazione dal basale del peso corporeo e della glicemia a digiuno e la percentuale di pazienti con HbA_{1c}<7% (Vedi tabella 1)

EFFICACIA DELL'USO A LUNGO TERMINE³:

Negli studi VERTIS-MET e VERTIS-SU è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di ERT a lungo termine. Nello studio VERTIS-SU l'efficacia di Ertugliflozin 5mg e 15mg in aggiunta a metformina è stata confrontata vs glimepiride 3 mg, con l'obiettivo primario di dimostrare la non inferiorità del trattamento rispetto a glimepiride. Nello studio VERTIS-MET, invece, è stata valutata l'efficacia di Ertugliflozin 5mg e 15mg vs placebo. La durata complessiva di ciascuno studio è stata di 104 settimane (26+78 e 52+52) per lo studio VERTIS-MET e VERTIS-SU, rispettivamente.

STUDIO	TRATTAMENTO	N	(%) HbA _{1c} < 7%
Nessun trattamento di base			Settimana 26
MONO	Placebo	153	13
	ERT 5 mg	156	28
	ERT 15 mg	152	36
Add-on MET			Settimana 26
MET	Placebo	209	16
	ERT 5 mg	207	35
	ERT 15 mg	205	40
Add-on MET			Settimana 52
SU	Glimepiride	435	44
	ERT 5 mg	445	34
	ERT 15 mg	435	38
Add-on MET			Settimana 26
FACTORIAL	ERT 5 mg	250	26
	ERT 15 mg	248	32
	SITA	247	33
	ERT 5 mg + SITA	243	52
	ERT 15 mg + SITA	244	49
Nessun trattamento di base			Settimana 26
SITA	Placebo	97	8
	ERT 5 mg + SITA	98	36
	ERT 15 mg + SITA	96	31
Add-on to MET+SITA			Settimana 26
SITA2	Placebo	153	17
	ERT 5 mg	156	32
	ERT 15 mg	154	40
Popolazione con IRC			Settimana 26
RENAL	Placebo	154	
	ERT 5 mg	158	
	ERT 15 mg	155	

Tabella 1: % pazienti con HbA_{1c}<7%

Tabella 2:Principali studi pivotal di Ertugliflozin

Trial	Disegno dello studio	Comparator	Popolazione	Durata (wk)	N° pazienti	Endpoint primario*	Endpoint secondario*
VERTIS-MONO [MONO-THERAPY]	db-RCT, muticentrico, controllato con placebo, 3 braccia	Placebo	Soggetti ≥ 18 anni, con Diabete tipo 2 e inadeguato controllo glicemico (HbA1c=7.0%-10.5%) Naive per trattamento farmacologico, solo dieta ed attività fisica	52 Fase A: 26 wk Fase B: 26 wk	461 TOTAL 153 PBO 156 ERT 5mg 152 ERT 15mg I soggetti che ricevevano placebo e non hanno ricevuto terapia di riequilibrio glicemico in fase A, sono stati switchati a metformina in fase B.	Cambio del valore di baseline di HbA1c alla settimana 26 vs placebo Ertugliflozin 5mg: -0,99 % Ertugliflozin 15mg: -1,16 %	Cambio del valore baseline del peso corporeo alla settimana 26 vs placebo Ertugliflozin 5mg: -1,76 kg Ertugliflozin 15mg: -2,16 kg Cambio del valore baseline della glicemia a digiuno alla settimana 26 vs placebo Ertugliflozin 5mg: -34,53 mg/dL Ertugliflozin 15mg: -44,01 mg/dL
VERTIS-MET [SECOND LINE THERAPY]	db-RCT, muticentrico, controllato con placebo, 3 braccia	Placebo	Soggetti ≥ 18 anni, con Diabete tipo 2 e inadeguato controllo glicemico (HbA1c=7.0%-10.5%) Add-on a metformina	104 Fase A: 26 wk Fase B: 78 wk	621 TOTAL 209 PBO 207 ERT 5mg 205 ERT 15mg I soggetti che ricevevano placebo e non hanno ricevuto terapia di riequilibrio glicemico in fase A, sono stati switchati a Glimepiride in fase B.	Cambio del valore di baseline di HbA1c alla settimana 26 vs placebo Ertugliflozin 5mg: -0,70 % Ertugliflozin 15mg: -0,88 %	Cambio del valore baseline del peso corporeo alla settimana 26 vs placebo Ertugliflozin 5mg: -1,67 kg Ertugliflozin 15mg: -1,60 kg Cambio del valore baseline della glicemia a digiuno alla settimana 26 vs placebo Ertugliflozin 5mg: -26,69 mg/dL Ertugliflozin 15mg: -38,25 mg/dL HbA1c<7% alla settimana 26 vs placebo (%): ERT 5mg: 15,1 ERT 15mg: 22,7
VERTIS-SU [SECOND LINE THERAPY]	db-RCT, muticentrico, controllato con comparator, 3 braccia	Glimepiride (up to 8 mg)	Soggetti ≥ 18 anni, con Diabete tipo 2 e inadeguato controllo glicemico (HbA1c=7.0%-9,0%) Add-on a metformina	104 Fase A: 52 wk Fase B: 52 wk	1315 TOTAL 435 Glime 445 ERT 5mg 435 ERT 15mg	Cambio del valore di baseline di HbA1c alla settimana 52 vs Glimepiride Ertugliflozin 5mg: +0,18 % Ertugliflozin 15mg: +0,10 %	Cambio del valore baseline del peso corporeo alla settimana 52 vs Glimepiride Ertugliflozin 5mg: -3,87 kg Ertugliflozin 15mg: -4,29 kg Cambio del valore baseline della glicemia a digiuno Ertugliflozin 5mg: -2,57 mg/dL Ertugliflozin 15mg: -7,70 mg/dL

Trial	Disegno dello studio	Comparator	Popolazione	Durata (wk)	N° pazienti	Endpoint primario*	Endpoint secondario*
VERTIS-FACTORIAL [SECOND LINE THERAPY]	db-RCT, multicentrico, fattoriale, 5 braccia		Soggetti ≥ 18 anni, con Diabete tipo 2 e inadeguato controllo glicemico (HbA1c=7.5%-11%) Add-on a metformina	52 Fase A: 26 wk Fase B: 26 wk	1233 TOTAL 247 SITA 100 mg 250 ERT 5mg 248 ERT 15mg 244 ERT 15 mg/ SITA 100 mg 243 ERT 5 mg/ SITA 100 mg	Cambio del valore di baseline di HbA1c alla settimana 26: ERT 5mg+SITA 100mg vs ERT 5mg: -0,46% ERT 15mg+SITA 100mg vs ERT: -0,44% ERT 5mg+SITA 100mg vs SITA 100mg: -0,43% ERT 15mg+SITA 100mg vs SITA 100mg: -0,47%	Cambio del valore baseline del peso corporeo alla settimana 26: ERT 5mg+SITA 100mg vs SITA: -1,85 kg ERT 15mg+SITA 100mg vs SITA: -2,27 kg Cambio del valore baseline della glicemia a digiuno ERT 5mg+SITA 100mg vs ERT: -8,23 mg/dL ERT 15mg+SITA 100mg vs ERT: -11,79 mg/dL ERT 5mg+SITA 100mg vs SITA: -18,40 mg/dL ERT 15mg+SITA 100mg vs SITA: -23,14 mg/dL
VERTIS-SITA2 [THIRD LINE THERAPY]	db-RCT, multicentrico, controllato con placebo, 3 braccia	Placebo	Soggetti ≥ 18 anni, con Diabete tipo 2 e inadeguato controllo glicemico (HbA1c=7.0%-10.5%) Add-on a metformina + Sitagliptin	52 Fase A: 26 wk Fase B: 26 wk	463 TOTAL 153 PBO 156 ERT 5mg+SITA 100mg 154 ERT 15mg+SITA 100mg	Cambio del valore di baseline di HbA1c alla settimana 26 vs placebo Ertugliflozin 5mg: -0,69 % Ertugliflozin 15mg: -0,76 %	Cambio del valore baseline del peso corporeo alla settimana 26 vs placebo Ertugliflozin 5mg: -2,03 kg Ertugliflozin 15mg: -1,72 kg Cambio del valore baseline della glicemia a digiuno Ertugliflozin 5mg: -25,15 mg/dL Ertugliflozin 15mg: -31,28 mg/dL
VERTIS-SITA [INITIAL COMBINATION]	db-RCT, multicentrico, controllato con placebo, 3 braccia	Placebo	Soggetti ≥ 18 anni, con Diabete tipo 2 e inadeguato controllo glicemico (HbA1c=8.0%-10.5%) Naive per trattamento farmacologico, solo dieta ed attività fisica	26	291 TOTAL 97 PBO 98 ERT 5mg 96 ERT 15mg	Cambio del valore di baseline di HbA1c alla settimana 26 vs placebo ERT 5mg+SITA 100mg: -1,16% ERT 15mg+SITA 100mg: -1,24%	Cambio del valore baseline del peso corporeo alla settimana 26 vs placebo ERT 5mg+SITA 100mg: -2,00kg ERT 15mg+SITA 100mg: -2,10kg Cambio del valore baseline della glicemia a digiuno ERT 5mg+SITA 100mg: -38,94 mg/dL ERT 15mg+SITA 100mg: -46,05 mg/dL
VERTIS-RENAL [SPECIAL POPULATION]	db-RCT, multicentrico, controllato con placebo, 3 braccia	Placebo	Soggetti ≥ 25 anni, uomini o donne in post menopausa, con Diabete tipo 2, CKD stadio 3, terapia antidiabetica stabile, eGFR ≥30 e <60 mL/min/1.73m ² , BMI ≥ 18 kg/m ² ,	52 Fase A: 26 wk Fase B: 26 wk	468 TOTAL 154 PBO 158 ERT 5mg 155 ERT 15mg	Cambio del valore di baseline di HbA1c alla settimana 26 vs placebo in overall cohort ERT 5mg: 0 (p=0,807) ERT 15mg: -0,2% (p=0,155)	Nella coorte con CKD stadio 3A: Cambio del valore baseline del peso corporeo alla settimana 26 vs placebo ERT 5mg: -1,8kg ERT 15mg: -1,8kg Cambio del valore baseline della glicemia a digiuno ERT 5mg: -6,8 mg/dL (p=0,291) ERT 15mg: -15,5 mg/dL

*Tutti i dati riportati sono statisticamente significativi, salvo quando diversamente indicato in tabella.

EVENTI AVVERSI

Il profilo degli eventi avversi di ERT osservato durante gli studi clinici in esame, sembra essere simile a quello degli altri antagonisti SGLT2. La frequenza generale degli eventi avversi è stata abbastanza simile tra i gruppi in studio senza una proporzionalità nella percentuale di eventi avversi tra le due dosi (ERT 5mg: 42-59%; ERT 15mg: 43-60% - vedi tabella 3). La percentuale di pazienti che hanno interrotto lo studio a causa degli eventi avversi è stata bassa ($\leq 5\%$ per gruppo).⁴

Tra i pazienti che hanno ricevuto ERT, gli AE più comunemente riportati ($< 7\%$)⁴ sono state le infezioni al tratto respiratorio superiore (con frequenza maggiore negli studi vs Placebo), ipoglicemia e infezioni del tratto urinario (UTI) (con frequenza simile per tutti gli studi), mal di testa e infezione micotica vulvovaginale (frequenza maggiore negli studi con ertugliflozin).³

Le infezioni genitali micotiche sono state più frequenti in donne (5%-23%) e uomini (2%-6%) che ricevevano ERT rispetto ai soggetti trattati con placebo, glimepiride o sitagliptin. Il cambio di densità minerale ossea (BMD) e l'aumento del rischio di fratture sono aumentati. In particolare dopo 52 settimane l'1.0% di pazienti che assumevano ERT ha presentato una frattura rispetto allo 0.4% di pazienti che assumevano placebo o comparator.⁴

Gli eventi avversi (AE) osservati negli studi di 26 settimane sono state tra 42% e 56%, mentre nello studio VERTIS-SU a 52 settimane oscillavano tra 59% e 62%. Ciò può essere ricondotto alla maggior durata del periodo di trattamento.

Gli AE riportati nello studio VERTIS-RENAL sono stati molto più frequenti, tra il 60 e il 71.5%, presumibilmente per la maggior compromissione fisica dei pazienti oggetto dello studio.⁴ (Vedi tabella 3). In uno studio clinico in corso con ertugliflozin in aggiunta alla terapia esistente in pazienti con diabete di tipo 2 con anamnesi di malattia cardiovascolare accertata, è stato osservato un aumento di circa 1,2-1,6 volte di casi di amputazione a carico degli arti inferiori (principalmente delle dita dei piedi) in pazienti trattati con Ertugliflozin.¹

L'analisi in popolazione che non fanno parte dello studio cardiovascolare ha evidenziato una percentuale di amputazione del 0.1% nel gruppo comparator, dello 0.2% e dello 0.5% nel gruppo ERT 5mg e ERT 15mg, rispettivamente. È stato anche osservato un aumento dei casi di amputazione a carico degli arti inferiori (principalmente delle dita dei piedi) in studi clinici a lungo termine condotti con un altro inibitore del SGLT2: canagliflozin. Poiché il meccanismo di base non è stato stabilito, i fattori di rischio per l'amputazione, ad eccezione dei fattori di rischio generali, non sono noti.¹

In tutto il programma clinico, su 3.409 pazienti, 3 pazienti (0.1%) trattati con ERT sono andati incontro a chetoacidosi diabetica, nessuno nel gruppo comparator. Negli studi vs placebo, l'incidenza di ipoglicemia è stata relativamente bassa, ma rispetto a placebo (2.9%) è risultata più elevata nei soggetti trattati con ERT 5mg (5.0%) e ERT 15mg (4.5%). L'ipoglicemia è stato l' AE più frequentemente riportato tra i pazienti che assumevano Glimepiride (22%)⁴ e il rischio di eventi ipoglicemici quando ERT era associato a MET era aumentato rispetto a placebo (ERT 5mg:7.2%; ERT 15mg:7.8%; Placebo: 4.3%).

Tabella 3: Risultati di sicurezza di ertugliflozin nei vari studi pivotal

	VERTIS-MONO			VERTIS-MET			VERTIS-SU			VERTIS-FACTORIAL					VERTIS-SITA			VERTIS-SITA2			VERTIS-RENAL		
	Monotherapy Vs placebo 52 settimane (26+26)			Add-on metformina Vs placebo 104 settimane (26+78)			Add-on metformina Vs Glimepiride 104 settimane (52+52)			ERT 5/15+SITA Vs ERT o SITA 52 settimane (26+26)					Add-on metformina + Sitagliptin Vs Placebo 52 settimane (26+26)			Add-on Sitagliptin Vs Placebo 26 settimane			Add-on terapia antidiabetica (no Met, Rosiglitazone e altri SGLT2) Vs placebo 52 settimane (26+26)		
Pazienti (%)	ERT 5 mg	ERT 15 mg	PBO	ERT 5 mg	ERT 15 mg	PBO	ERT 5 mg	ERT 15 mg	GLI	ERT 5 mg	ERT 15 mg	SITA 100 mg	ERT 5mg+ SITA 100mg	ERT 15mg+ SITA 100mg	ERT 5 mg	ERT 15 mg	PBO	ERT 5 mg	ERT 15 mg	PBO	ERT 5 mg	ERT 15 mg	PBO
Eventi Avversi (AE)	53	56	52	43	50	45	59	60	62	51	43	42	46	47	45	45	42	42	44	48	72	60	69
Eventi Avversi Gravi	5	1	1	1	3	4	6	4	3	3	1	1	2	2	2	3	5	5	2	3	12	10	11
Drop Out (causa AE)	3	2	3	1	1	1	4	5	4	2	1	<1	1	3	2	2	3	3	1	1	7	2	4

N.B. Tutti i dati sono statisticamente significativi. I dati riportati sono quelli ottenuti alla fine della fase A.

In soggetti di età >65 anni, gli eventi avversi nefro-correlati erano più frequenti per ERT (ERT 5mg:2.5% e ERT 15mg:1.3%) rispetto a placebo (0.6%).

I soggetti con danno renale moderato presentano un aumento di eventi avversi (danno renale acuto, insufficienza pre-renale acuta etc) e una variazione media maggiore dei livelli di creatinina e di riduzione di eGFR rispetto ai soggetti che non presentavano danno renale, o lo presentavano di grado lieve. Tali variazioni si sono comunque risolte dopo la sospensione del trattamento¹. Pertanto la terapia con Steglatro non deve essere iniziata in pazienti con eGFR < 60 mL/min/1.73 m² e deve essere interrotta in caso di eGFR costantemente < 45 mL/

min/1.73 m².¹

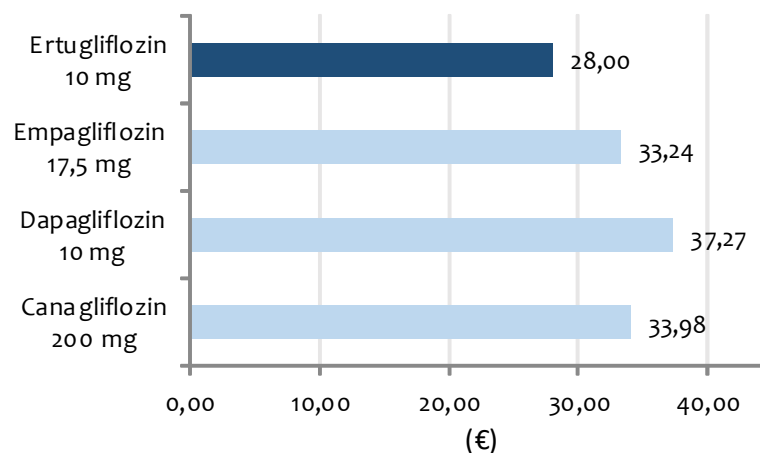
Ulteriori dati su AE potrebbero essere disponibili dallo studio di sicurezza cardiovascolare di ERT (VERTIS-CV) una volta che tale studio sarà portato a termine. Inoltre, gli studi presi in esame presentano tutti una durata e un campione di popolazione insufficiente per determinare e quantificare eventuali eventi rari.

COSTO

Il costo di 28 giorni di terapia con Ertugliflozin alla dose di 5 mg/die o di 15 mg/die è di €28,00.

Il costo di Canagliflozin 200 mg (DDD) è di € 31,71, di Empagliflozin 17,5 mg (DDD) è di € 33,24 e di Dapagliflozin 10 mg (DDD) è di € 37,27.

La DDD di Ertugliflozin è 10 mg.



VISTO DAGLI ALTRI

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH)⁴

Ertugliflozin non dovrebbe essere rimborsato come farmaco aggiuntivo alla dieta e all' esercizio fisico nei pazienti adulti con DM2 per i quali la metformina risulta inappropriata perché controindicata o per intolleranza (in monoterapia), non dovrebbe essere neppure rimborsato come terapia aggiuntiva in associazione a metformina quando questa da sola o in associazione a sitagliptin non produce un adeguato controllo glicemico.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (HAS)⁷

Il beneficio di STEGLATRO e di STEGLUJAN è insufficiente per giustificare la loro rimborsabilità da parte del sistema pubblico per le loro indicazioni. Parere sfavorevole alla rimborsabilità in farmacia al pubblico e in ospedale.

THE SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC)⁵

Ertugliflozin è accettato per il suo uso in monoterapia e come terapia additiva. Quando usato come monoterapia, limitatamente a pazienti che assumerebbero un DPP4-i e per i quali né una sulfonilurea né pioglitazone sarebbero appropriati.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS)⁸

Vista l'assenza di studi clinici con ertugliflozin sulla morbi-mortalità cardiovascolare e tenuto conto della disponibilità di altri antidiabetici orali con tali dati, non è possibile trovare attualmente un ruolo terapeutico per ertugliflozin.

INSTITUTE FOR QUALITY AND EFFICIENCY IN HEALTH CARE (IQWiG)⁶

In Germania, ERT non è presente come prodotto singolo ma solamente in associazione con sitagliptin. Il comparator scelto per questa associazione è stato insulina umana + metformina. Nessun studio ha utilizzato questo comparator in modo da consentire un confronto diretto. Non sono stati provati benefici ulteriori quando l'associazione ERT/SITA è aggiunta alla terapia con due farmaci ipoglicemizzanti.

BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto Caratteristiche del Prodotto (RCP) di Ertugliflozin, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/steglatro-epar-product-information_it.pdf (Accesso del 01/2020)
2. Melanie J. Davies, et al.,; Management of Hyperglycemia in type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41:2669-2701
3. European Public Assessment Reports (EPAR) for Ertugliflozin, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/steglatro-epar-public-assessment-report_en.pdf (Accesso del 01/2020)
4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Common Drug Review, Clinical Review Report: Ertugliflozin, Feb. 2019, <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0565-steglatro-clinical-report.pdf> (Accesso del 01/2020)
5. Healthcare Improvement Scotland, SIGN154: Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes - A national clinical guideline.
6. Institute For Quality And Efficiency In Health Care (IQWiG), https://www.iqwig.de/download/A18-31-Ertugliflozin-sitagliptin-Extract-of-dossier-assessment_V1-1.pdf (Accesso del 01/2020)
7. Haute Autorité De Santé (HAS), https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17050_STEGLATRO_PIC_INS_Avis3_CT17050.pdf (Accesso del 01/2020)
8. Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS), <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/infomesPublicos/docs/IPT-ertugliflozina-Steglatro.pdf?x17133> (Accesso del 02/2020)