

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DO MEDICAMENTO

DCI – ertugliflozina + sitagliptina

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5746136	Steglujan	28 unidades, comprimido revestido por película, 5 mg + 100 mg	Merck Sharp & Dohme B.V.
5746151	Steglujan	28 unidades, comprimido revestido por película, 15 mg + 100 mg	Merck Sharp & Dohme B.V.

Data de indeferimento: 08/05/2019

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 8.4.2 Outros antidiabéticos

Indicações terapêuticas constantes do RCM: Steglujan é indicado em adultos com idade igual ou superior a 18 anos com diabetes mellitus tipo 2 como adjuvante da dieta e do exercício para melhorar o controlo glicémico:

- quando a metformina e/ou uma sulfonilureia (SU) e um dos componentes individuais de Steglujan não proporcionam um controlo glicémico adequado.

- em doentes já a fazer tratamento com a associação de ertugliflozina e sitagliptina em comprimidos separados.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Nota 1: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infarmed](http://infarmed.gov.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Não foi submetida evidência que demonstre superioridade ou equivalência terapêutica da associação ertugliflozina + sitagliptina face aos comparadores definidos.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas

Steglujan associa dois agentes anti-hiperglicémicos com mecanismos de ação complementares para melhorar o controlo glicémico em doentes com diabetes tipo 2: a ertugliflozina, um inibidor do SGLT2 e o fosfato de sitagliptina, um inibidor da DPP-4.

Ertugliflozina

O SGLT2 é o transportador predominante responsável pela reabsorção da glicose do filtrado glomerular de volta para a circulação. A ertugliflozina é um inibidor potente, seletivo e reversível do SGLT2. Ao inibir o SGLT2, a ertugliflozina reduz a reabsorção renal da glicose filtrada e baixa o limiar renal para a glicose, aumentando desta forma a excreção urinária da glicose.

Sitagliptina

A sitagliptina é membro de uma classe de agentes anti-hiperglicémicos orais chamados inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4). A melhoria do controlo glicémico observada com este medicamento poderá ser mediada pelo aumento dos níveis de hormonas incretinas ativas. As hormonas incretinas, incluindo o péptido semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e o polipéptido insulínico dependente da glicose (GIP), são libertadas pelo intestino ao longo do dia, e os seus níveis aumentam em resposta a uma refeição. As incretinas fazem parte de um sistema endógeno envolvido na regulação fisiológica da homeostase da glicose. Quando as concentrações de glicemia estão normais ou elevadas, o GLP-1 e o GIP aumentam a síntese e libertação de insulina das células beta do pâncreas através de vias de sinalização intracelular que envolvem o AMP cíclico. O tratamento com inibidores do GLP-1 ou da DPP-4 em modelos animais de diabetes tipo 2 demonstrou melhorar a resposta das células beta à glicose e estimular a biossíntese e a libertação de insulina. Com níveis de insulina mais elevados, aumenta a utilização de glicose pelos tecidos. Além disso, o GLP-1 diminui a secreção de glucagon a partir das células alfa do pâncreas. Concentrações mais reduzidas de glucagon, em conjunto com níveis mais elevados de insulina, levam à diminuição da produção de glucose hepática, contribuindo para a diminuição dos níveis de glicemia. Os efeitos do GLP-1 e do GIP são dependentes da glucose pelo que, quando as concentrações de glucose no sangue são baixas, não se observam estimulação da libertação de insulina nem supressão da secreção de glucagon pelo GLP-1.

Tanto em relação ao GLP-1 como ao GIP, a estimulação da libertação de insulina aumenta quando os níveis de glucose se elevam acima das concentrações normais. Além disso, o GLP-1 não compromete a resposta normal do glucagon à hipoglicemia. A atividade do GLP-1 e do GIP é limitada pela enzima DPP-4, que hidrolisa rapidamente as hormonas incretinas para produzir produtos inativos. A sitagliptina evita a hidrólise das hormonas incretinas pelo DPP-4, aumentando assim as concentrações plasmáticas das formas ativas de GLP-1 e de GIP. Através do aumento dos níveis de incretina ativa, a sitagliptina aumenta a libertação de

	<p>insulina e diminui os níveis de glucagon de modo dependente da glucose. Nos doentes com diabetes tipo 2 com hiperglicemia, estas alterações nos níveis de insulina e de glucagon levam a uma diminuição da hemoglobina A1c (HbA1c) e diminuem as concentrações de glucose em jejum e pós-prandial. O mecanismo dependente da glucose da sitagliptina difere do mecanismo das sulfonilureias, que aumentam a secreção da insulina mesmo quando os níveis de glucose são baixos, podendo provocar hipoglicemia em doentes com diabetes tipo 2 e em indivíduos saudáveis. A sitagliptina é um inibidor potente e altamente específico da enzima DPP-4 e não inibe as enzimas aparentadas, DPP-8 ou DPP-9 em concentrações terapêuticas.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>												
<p>Adequação das apresentações à posologia</p>	<p>Cumprido o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro.</p>												
<p>Comparador selecionado</p>	<p>Os critérios de avaliação definidos para análise do benefício adicional do presente medicamento previam a existência de 7 subpopulações com os respetivos comparadores, tal que:</p> <table border="1" data-bbox="443 1205 1437 1915"> <thead> <tr> <th data-bbox="443 1205 496 1238"></th> <th data-bbox="499 1205 986 1238">Indicação/sub-população</th> <th data-bbox="989 1205 1437 1238">Comparador</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="443 1243 496 1339">1</td> <td data-bbox="499 1243 986 1339">Doentes com DM 2 quando a metformina e um dos componentes individuais de Steglujan (ertugliflozina) não proporcionam um controlo glicémico adequado.</td> <td data-bbox="989 1243 1437 1339">Inexistente por impossibilidade de estabelecer comparadores para esta subpopulação</td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 1339 496 1697">2</td> <td data-bbox="499 1339 986 1697">Doentes com DM 2 quando a metformina e um dos componentes individuais de Steglujan (sitagliptina) não proporcionam um controlo glicémico adequado.</td> <td data-bbox="989 1339 1437 1697"> Metformina + sitagliptina + SU (gliclazida) Metformina + sitagliptina + empagliflozina Metformina + sitagliptina + dapagliflozina Metformina + sitagliptina + pioglitazona Metformina + agonista GLP-1 (liraglutido) Metformina + insulina </td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 1697 496 1915">3</td> <td data-bbox="499 1697 986 1915">Doentes com DM 2 quando a sulfonilureia (SU) e um dos componentes individuais de Steglujan (ertugliflozina) não proporcionam um controlo glicémico adequado.</td> <td data-bbox="989 1697 1437 1915">Inexistente por impossibilidade de estabelecer comparadores para esta subpopulação</td> </tr> </tbody> </table>		Indicação/sub-população	Comparador	1	Doentes com DM 2 quando a metformina e um dos componentes individuais de Steglujan (ertugliflozina) não proporcionam um controlo glicémico adequado.	Inexistente por impossibilidade de estabelecer comparadores para esta subpopulação	2	Doentes com DM 2 quando a metformina e um dos componentes individuais de Steglujan (sitagliptina) não proporcionam um controlo glicémico adequado.	Metformina + sitagliptina + SU (gliclazida) Metformina + sitagliptina + empagliflozina Metformina + sitagliptina + dapagliflozina Metformina + sitagliptina + pioglitazona Metformina + agonista GLP-1 (liraglutido) Metformina + insulina	3	Doentes com DM 2 quando a sulfonilureia (SU) e um dos componentes individuais de Steglujan (ertugliflozina) não proporcionam um controlo glicémico adequado.	Inexistente por impossibilidade de estabelecer comparadores para esta subpopulação
	Indicação/sub-população	Comparador											
1	Doentes com DM 2 quando a metformina e um dos componentes individuais de Steglujan (ertugliflozina) não proporcionam um controlo glicémico adequado.	Inexistente por impossibilidade de estabelecer comparadores para esta subpopulação											
2	Doentes com DM 2 quando a metformina e um dos componentes individuais de Steglujan (sitagliptina) não proporcionam um controlo glicémico adequado.	Metformina + sitagliptina + SU (gliclazida) Metformina + sitagliptina + empagliflozina Metformina + sitagliptina + dapagliflozina Metformina + sitagliptina + pioglitazona Metformina + agonista GLP-1 (liraglutido) Metformina + insulina											
3	Doentes com DM 2 quando a sulfonilureia (SU) e um dos componentes individuais de Steglujan (ertugliflozina) não proporcionam um controlo glicémico adequado.	Inexistente por impossibilidade de estabelecer comparadores para esta subpopulação											

4	Doentes com DM 2 quando a sulfonilureia (SU) e um dos componentes individuais de Steglujan (sitagliptina) não proporcionam um controlo glicémico adequado.	SU (gliclazida) + sitagliptina + pioglitazona ou insulina SU (gliclazida) + sitagliptina + empagliflozina SU (gliclazida) + sitagliptina + dapagliflozina SU + agonista GLP-1
5	Doentes com DM 2 quando a metformina e uma sulfonilureia (SU) e um dos componentes individuais de Steglujan (ertugliflozina) não proporcionam um controlo glicémico adequado.	Inexistente por impossibilidade de estabelecer comparadores para esta subpopulação
6	Em doentes com DM 2 quando a metformina e uma sulfonilureia (SU) e um dos componentes individuais de Steglujan (sitagliptina) não proporcionam um controlo glicémico adequado.	Metformina + SU (gliclazida) + sitagliptina + empagliflozina Metformina + SU (gliclazida) + sitagliptina + dapagliflozina Metformina + SU (gliclazida) + sitagliptina + pioglitazona ou insulina Metformina + SU (gliclazida) + agonista GLP-1
7	Em doentes com DM 2 já a fazer tratamento com a associação de ertugliflozina e sitagliptina em comprimidos separados.	Inexistente por impossibilidade de estabelecer comparadores para esta subpopulação

Valor terapêutico acrescentado

Os critérios de avaliação definidos para análise do benefício adicional do presente medicamento previam a existência de 7 subpopulações, conforme quadro acima. No entanto, apenas foi possível avaliar em 2 subpopulações, as quais consistiam na utilização do presente medicamento em 3.^a linha, tal que:

- Em doentes com diabetes mellitus tipo 2 quando a metformina e um dos componentes individuais do Steglujan (sitagliptina) não proporcionam um controlo glicémico adequado;
- Em doentes com diabetes mellitus tipo 2 quando uma sulfonilureia (SU) e um dos componentes individuais do Steglujan (sitagliptina) não proporcionam um controlo glicémico adequado;

No entanto, para as subpopulações mencionadas a meta-análise em rede submetida pela empresa apresentava elevada heterogeneidade entre os ensaios que cumpriam os critérios, nomeadamente em relação às diferente terapêutica de base.

Face ao exposto, não se considerou existir evidência suficiente que suporte equivalência ou vantagem terapêutica para estas subpopulações.

A utilização do presente medicamento em 4.^a linha terapêutica não foi avaliada, uma vez que não submetida evidência comparativa com terapêutica quadrupla.

Relativamente às subpopulações 1, 3, 5 e 7 definidas no quadro acima, estas não foram alvo de avaliação por se considerarem inexistentes, uma vez que o medicamento ertugliflozina em monocomponente não se encontra comercializado.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA: Não aplicável

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento
2. Meta-análise em rede submetida pela empresa