



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 693

Canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina (SGLT-2) versus inhibidores de la enzima dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) o placebo como terapia combinada en pacientes con diabetes tipo 2 refractarios a metformina*

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que favorecerían su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

* En pacientes en los que sulfonilureas o tiazolidinedionas no fueran alternativas apropiadas.

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

Canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina (SGLT-2) versus inhibidores de la enzima dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) o placebo como monoterapia en pacientes con diabetes tipo 2 con contraindicación o intolerancia a metformina*

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que sugieren que no debería ser incorporada. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input checked="" type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

* En pacientes en los que sulfonilureas o tiazolidinedionas no fueran alternativas apropiadas.

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Klappenbach, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A. **Canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina (SGLT-2) en pacientes con diabetes tipo 2**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 693, Buenos Aires, Argentina. Febrero 2019 . ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

CONCLUSIONES

Evidencia de alta calidad muestra que el uso de canagliflozina, empagliflozina o dapagliflozina (SGLT-2) en combinación con otros antidiabéticos, en pacientes con alto riesgo cardiovascular y refractarios a metformina disminuye la mortalidad global y cardiovascular en comparación con placebo o con inhibidores de la enzima dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4), y sin diferencias en comparación con los análogos del péptido-1 simil glucagón (GLP-1). Los SGLT-2 reducen la hemoglobina glicosilada en forma similar a la mayoría de los antidiabéticos, aunque levemente menor que los GLP-1. Las SGLT-2 se asocian también a un discreto descenso de peso corporal que podría impactar en una mejora en la calidad de vida. En cuanto a la seguridad, los SGLT-2 presentan menos eventos adversos serios que los DPP-4 y GLP-1, con un discreto aumento en infecciones genitales leves y, en el caso de canagliflozina, un probable aumento en eventos adversos renales.

Evidencia de moderada calidad sugiere que los SGLT-2 como monoterapia en pacientes con contraindicación o intolerancia a metformina reducirían levemente la hemoglobina glicosilada en comparación con sulfonilureas, tiazolidinedionas y algunas drogas del grupo DPP-4.

Las guías de práctica clínica relevadas mencionan las SGLT-2 dentro de las opciones terapéuticas, tanto en diabetes refractaria o como monoterapia cuando existe contraindicación para recibir metformina. Sugieren que la indicación de uno u otro antidiabético debe hacerse en forma individualizada según múltiples factores.

México y la mayoría de los financiadores de salud de países de altos ingresos brindan cobertura a esta tecnología en pacientes refractarios al tratamiento con metformina que no pueden recibir otros antidiabéticos orales más costo-efectivos como sulfonilureas o tiazolidinedionas. La mayoría de los financiadores relevados no cubren o no mencionan a esta tecnología como monoterapia en pacientes con contraindicación o intolerancia a metformina.

No se encontraron estudios de costo-efectividad en Argentina. Evaluaciones económicas de otros países encontraron que SGLT-2 fue costo-efectivo en comparación con DPP-4 en pacientes con diabetes refractaria, y el precio de venta al público en Argentina es similar para ambos grupos.

CANAGLIFLOZIN, EMPAGLIFLOZIN AND DAPAGLIFLOZIN (SGLT-2) FOR PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

CONCLUSIONS

High-quality evidence shows that the use of canagliflozin, empagliflozin or dapagliflozin (SGLT-2) in combination with other anti-diabetic drugs in patients at high cardiovascular risk and refractory to metformin decreases overall and cardiovascular mortality, when compared to placebo and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) enzyme inhibitors and there are no differences when compared to glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogues. The SGLT-2s reduce glycosylated hemoglobin levels just like most antidiabetic drugs, although slightly less than GLP-1. SGLT-2s are also associated with a mild decrease in body weight, which might impact on quality of life improvement. Regarding safety, SGLT-2s present fewer serious adverse events than DPP-4 and GLP-1, with a slight increase in mild genital infections and, in the case of canagliflozin, a probable increase in renal adverse events.

Moderate-quality evidence suggests that SGLT-2s as monotherapy for those patients with contraindications for or intolerant to metformin, would slightly reduce glycosylated hemoglobin levels when compared to sulfonylureas, thiazolidinediones and some drugs of the DPP-4 class.

The clinical practice guidelines surveyed mention SGLT-2s among the therapeutic options both for refractory diabetes and as monotherapy when there is a contraindication to receive metformin. They suggest that one antidiabetic drug or the other should be indicated on case by case basis, taking several factors into account.

Mexico and most health sponsors from high-income countries cover this technology for patients who are refractory to metformin treatment, who may not receive other more cost-effective antidiabetic drugs such as sulfonylureas or thiazolidinediones. Most sponsors surveyed do not cover or mention this technology as monotherapy for patients with contraindications for or intolerant to metformin.

No cost-effectiveness studies were found in Argentina. Economic assessments from other countries found that SGLT-2 was cost-effective when compared to DPP-4 and the retail price in Argentina is similar in both groups.

To cite this document in English: Klappenbach R, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A. *Canagliflozin, empagliflozin and dapagliflozin (sglt-2) for patients with type 2 diabetes*. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 693, Buenos Aires, Argentina. February 2019. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

La diabetes mellitus tipo 2 se encuentra entre las primeras cinco causas de mortalidad en Latinoamérica. El número de muertes atribuibles a la enfermedad en 2011 fue de 103.300 varones y 123.900 mujeres. Es responsable del 12,3% de todas las muertes en adultos en dicha región, siendo su prevalencia en Argentina de 9,8%.^{1,2}

El tratamiento inicial consiste en medidas higiénico-dietéticas, actividad física, y posteriormente, en el agregado de un tratamiento farmacológico, dependiendo de los niveles de HbA1c.³ Desde un punto de vista fisiopatológico, los tratamientos farmacológicos actuales se han centrado en aumentar la disponibilidad de insulina (ya sea a través de la administración directa de insulina o a través de agentes que promueven la secreción de insulina), mejorar la sensibilidad a la insulina, retrasar la administración y absorción de carbohidratos del tracto gastrointestinal, o bien, aumentar la excreción urinaria de glucosa.⁴

La metformina es el agente farmacológico inicial para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Otros antidiabéticos alternativos no insulínicos son utilizados cuando no se logran alcanzar los objetivos de tratamiento de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) <7% (en terapia doble o triple oral, o en combinación con insulina) o cuando existe contraindicación o intolerancia a la misma (5-15%).³ En el primer escenario el antidiabético alternativo se indica como adicional a la metformina y en el segundo escenario se indica como monoterapia.¹ Las drogas alternativas son las sulfonilureas y las tiazolidinedionas, y actualmente se han incorporado otros antidiabéticos, como los inhibidores de la enzima dipeptidil-peptidasa 4 (DPP4), los análogos del péptido-1 simil glucagón (GLP-1) y los inhibidores del cotransportador-2 de sodio-glucosa (SGLT-2, por su sigla en inglés).

Se postula el uso de canagliflozina, empagliflozina o dapagliflozina (SGLT-2) en pacientes diabéticos tipo 2 que no alcanzan el objetivo terapéutico con otros antidiabéticos orales o tienen contraindicación para recibirlo, dado que se postula que su uso podría asociarse a una menor mortalidad o tasa de complicaciones macro y microvasculares.

2. Tecnología

La empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina son inhibidores selectivos del cotransportador SGLT-2. Reducen la glucemia bloqueando la reabsorción renal de la glucosa filtrada, y disminuyen el umbral renal para su reabsorción, aumentando así su excreción urinaria.⁴ Canagliflozina se administra por vía oral antes de la primera comida del día. La dosis inicial es de 100 mg una vez al día, y se puede aumentar la dosis a 300 mg diarios para alcanzar los objetivos glucémicos. Empagliflozina se administra por vía oral una vez al día por la mañana con o sin alimentos. La dosis inicial es de 10 mg diarios, y se puede aumentar a 25 mg una vez al día para alcanzar los objetivos glucémicos. Dapagliflozina se administra por vía oral; su dosis es de 10 mg/día, administrada en una sola toma en cualquier horario.

Fueron aprobadas por la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) en el año 2013 (canagliflozina) y 2014 (empagliflozina, dapagliflozina) como tratamiento complementario a un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en los adultos con diabetes mellitus tipo 2.⁵⁻⁷

En el 2013, 2015 y 2016 fueron aprobadas por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina como tratamiento complementario a un

régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en los adultos con diabetes mellitus tipo 2, como monodroga en pacientes en los que presenten intolerancia a metformina y combinado con otros hipoglucemiantes, entre ellos insulina, cuando con estos no se obtiene un adecuado control glucémico.^{8,9}

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de canagliflozina y empagliflozina en pacientes diabéticos tipo 2.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Triptdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes diabéticos tipo 2: - refractarios al tratamiento con metformina - con contraindicación o intolerancia a la metformina (como monodroga).
Intervención	Canagliflozina, empagliflozina o dapagliflozina (SGLT-2): - combinado con otros antidiabéticos orales - como monoterapia.
Comparador	Sulfonilureas y tiazolidinedionas* Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4) Análogos de GLP-1
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: mortalidad, reducción de la tasa de complicaciones macro y microvasculares, reducción del nivel de hemoglobina glicosilada A1C, glucemia en ayunas. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

* Sulfonilureas y tiazolidinedionas son utilizadas habitualmente como primera opción debido a su costo-efectividad.

5. Resultados

Se incluyeron cinco RS, dos ECA, un estudio retrospectivo observacional, un análisis de calidad de vida, cinco ETS, una evaluación económica, cuatro GPC, y 14 informes de políticas de cobertura de canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina en pacientes diabéticos tipo 2.

5.1 Eficacia y seguridad

Zheng y cols. publicaron en 2018 un meta-análisis en red en el que evaluaron los nuevos antidiabéticos SGLT-2, DPP-4 y GLP-1.¹⁰ Incluyeron 236 ECAs (176.310 participantes, 310.166 participantes-año) de bajo riesgo de sesgo en la mayoría de los dominios de la escala Cochrane de calidad de ECAs, aunque muchos estudios tenían un riesgo alto o dudoso de pérdida de seguimiento. El placebo fue el comparador en 213 ECAs (SGLT-1: 65, DPP-4: 83, GLP-1: 65), mientras que 23 estudios fueron con comparador activo entre los grupos. Los participantes incluidos tenían alto riesgo cardiovascular, con diabetes de 10 años de evolución, una HbA1C de 8% y antecedentes de enfermedad cardio-vascular en el 80% de los casos. En su gran mayoría los pacientes estaban recibiendo tratamiento con otros antidiabéticos (metformina [74%], sulfonilureas [41%],

tiazolidinedionas [4%] o insulina [45%]). El grupo SGLT-2 mostró una mortalidad global de 3,6%, que fue menor que placebo (5,2%; diferencia de riesgo absoluto -1% [IC 95%: -1,5 a -0,6]; HR: 0,80 [IC 95%: 0,71 a 0,89]) y que DPP-4 (3,9%; diferencia de riesgo absoluto -0,9 [IC 95%: -1,2 a -0,4]; HR: 0,78 [IC 95%: 0,68 a 0,90]), y sin diferencias con GLP-1. Asimismo, el SGLT-2 mostró menor mortalidad cardiovascular que placebo (diferencia de riesgo absoluto -0,8% [IC 95%: -1,1 a -0,3]; HR: 0,79 [IC 95%: 0,69 a 0,91]) y que DPP-4 (diferencia de riesgo absoluto -0,7 [IC 95%: -1,1 a -0,2]; HR: 0,79 [IC 95%: 0,69 a 0,91]), y sin diferencias con GLP-1. En los rankings para mortalidad global y cardiovascular, el grupo SGLT-2 estuvo primero, GLP-1 segundo, placebo tercero y DPP-4 cuarto. En el análisis de la mortalidad global según cada droga individual, la empagliflozina fue mejor que canagliflozina (HR: 0,78; IC 95%: 0,62 a 0,99) y sin diferencias con dapagliflozina. SGLT-2 mostró menos eventos adversos que GLP-1 (HR: 0,90; IC 95%: 0,86 a 0,94) y sin diferencias con placebo y DPP-4. Los resultados fueron robustos a los múltiples análisis de sensibilidad. Con respecto a los eventos adversos serios, SGLT-2 mostró menos eventos que el resto de los grupos: con placebo HR: 0,90 (IC95%: 0,85 a 0,96); con DPP-4 HR: 0,91 (IC 95%: 0,84 a 0,98); con GLP-1 HR: 0,92 (IC 95%: 0,85 a 0,99). SGLT-2 mostró un aumento en la incidencia de infecciones genitales (13,9% versus 3,2%; RR 2,5; IC 95%: 1,4 a 4,5). Dos ECAs (CANVAS y CANVAS-R) evidenciaron una asociación de canagliflozina a un mayor número de amputaciones, mientras que empagliflozina no mostró dicha asociación.

SGLT-2 en combinación con metformina y/u otros antidiabéticos en pacientes refractarios a metformina.

Lorenzi y cols. publicaron en 2016 una RS con meta-análisis en red cuyo objetivo fue comparar la eficacia y seguridad de los inhibidores SGLT-2 versus liraglutide.¹¹ Se seleccionaron 16 ECAs que incluyeron 8.000 sujetos con diabetes tipo 2 tratados con metformina en combinación con sulfonilureas, inhibidores de DPP-4, y tiazolidinedionas. La media de hemoglobina glicosilada osciló entre 7,6% y 8,5%. Se compararon distintas dosis de liraglutide (1,2 y 1,8 mg), canagliflozina (100 y 300 mg) y empagliflozina (10 y 25 mg), con un seguimiento entre seis y diez años. Ambas dosis de liraglutide fueron superiores a los inhibidores SGLT-2 en cuanto al cambio en HbA1c, entre -0,57% y -0,37%, con imprecisión en las estimaciones. Liraglutide también mostró más probabilidades de alcanzar una HbA1c menor a 7%: versus canagliflozina 300 mg (OR 0,36; IC 95%: 0,22 a 0,65) y versus empagliflozina (OR 0,47; IC95%: 0,23 a 0,97). Con respecto a la reducción de peso, la canagliflozina 300 mg fue superior a la liraglutide 1,2 mg (diferencia de medias 0,99 kg; IC 95%: 0,31 a 1,71). Para el riesgo de hipoglucemia, no se encontraron diferencias entre los tratamientos.

Zhong y cols. publicaron en 2016 una RS con meta-análisis que evaluó la eficacia y seguridad del uso de empagliflozina combinada con metformina en el tratamiento de la diabetes tipo 2 frente a diferentes comparadores como sitagliptina, glimepirida y linagliptina o placebo.¹² Se identificaron siete ECAs que incluyeron 4.256 sujetos. En cuanto a la eficacia, se observó que la administración de empagliflozina 10 mg redujo de forma significativa los valores de HbA1c en comparación con placebo (diferencia de medias ponderada -0,57%; IC 95%: -0,65% a -0,49%). Mientras que con una dosis de 25 mg la diferencia fue de -0,65%; IC 95%: -0,72% a -0,57%. En relación a comparadores como la sitagliptina, la linagliptina y la glimepirida, sólo la dosis de 25 mg de empagliflozina se asoció a una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c (diferencia de medias ponderada 0,13%; IC 95%: 0,2% a 0,06%). El tratamiento con empagliflozina 10 mg no fue mejor que los comparadores en cuanto a la reducción de la HbA1c.

Tang y cols. publicaron en 2017 una RS con meta-análisis en red acerca de la seguridad del uso de inhibidores de SGLT-2.¹³ Se evaluaron los efectos adversos renales en pacientes diabéticos tipo 2. Se incluyeron 58 ECAs con 40.000 sujetos. Se evaluó como evento primario una combinación de eventos renales como aumento de los niveles séricos de creatinina, urea, reducción del filtrado glomerular e

insuficiencia renal) así como la falla renal aguda. La canagliflozina se asoció a un mayor riesgo de la combinación de eventos renales en comparación con otros tratamientos incluyendo el placebo (OR 1,69; IC 95%: 1,06 - 2,72), mientras que empagliflozina se asoció significativamente con un menor riesgo (OR 0,62; IC 95%: 0,54 - 0,72).

Yuan y cols. publicaron en 2017 un estudio retrospectivo de una base de datos de seguros de salud de Estados Unidos en el que evaluaron la incidencia de amputaciones en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con canagliflozina versus otros antidiabéticos no-SGLT2.¹⁴ Se analizaron 63.845 pares utilizando emparejamiento con escore de propensión, con una edad media de 55 años y 22% de antecedentes de enfermedad cardiovascular. Con una mediana de seguimiento de 1-1,3 años de seguimiento, no se encontraron diferencias en la incidencia de amputaciones (tasa de incidencia de 1,18 y 1,12 por 100.000 personas año para canagliflozina versus no-SGLT2; p=0,9).

Cai y cols. publicaron en 2018 un estudio para evaluar la calidad de vida de pacientes diabético tipo 2 en tratamiento con canagliflozina vs placebo o sitagliptina.¹⁵ Un total de 2.536 pacientes fueron evaluados usando el cuestionario Current Health Satisfaction Questionnaire (CHES-Q), IWQoL-Lite y el cuestionario SF-36. Se observó que los pacientes tratados con canagliflozina tuvieron más probabilidades de estar satisfechos con su peso corporal después de 26 semanas en comparación con aquellos tratados con placebo/sitagliptina (OR 1,44; IC 95%: 1,20 - 1,74). También se observó que aquellos pacientes tratados con canagliflozina tuvieron un resultado más favorable en el puntaje total de IWQoL-Lite en comparación con placebo/sitagliptina (OR 1,26; IC 95%: 1,05 - 1,51). Los participantes que recibieron canagliflozina tuvieron más probabilidades de mantener o mejorar la satisfacción con respecto a su salud física (OR 1,23; IC 95%: 1,03 - 1,48) y mostraron una mejor puntuación en el componente físico del cuestionario SF-36 (OR 0,69; IC 95%: 0,17 a 1,21).

SGLT-2 como monoterapia en pacientes con intolerancia o contraindicación a metformina.

Johnston y cols. publicaron en 2017 una RS con meta-análisis en red cuyo objetivo fue evaluar la efectividad del uso de SGLT-2 (canagliflozin, empagliflozina y dapagliflozina) versus sulfonilurea (gliclazida), tiazolidinediona (pioglitazona) y DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina y linagliptina).¹⁶ La fecha de búsqueda finalizó en febrero de 2015. Incluyeron 17 ECAs (14 versus placebo; 7 con SGLT-2) con un seguimiento mínimo de 24 semanas. No reportaron desenlaces clínicos de mortalidad, o complicaciones cardiovasculares u otras relacionadas a la diabetes. Todas las SGLT-2 redujeron la HbA1c comparada con placebo (entre -1,2% y -0,6%). Contra comparadores activos, algunas SGLT-2 mostraron una leve disminución de la HbA1c, con imprecisión en las estimaciones: versus gliclazida, solo dapagliflozina (-0,37%); versus pioglitazona, dapagliflozina (-0,55%) y empagliflozina (-0,38%), y comparada con DPP-4, canagliflozina versus todas (entre -0,58% a -0,43%), dapagliflozina versus sitagliptina (-0,17%) y empagliflozina versus linagliptina (-0,15%).

A continuación describen cuatro ECAs de SGLT-2 para esta indicación:

- Lewin y cols, publicaron un ECA que comparó el tratamiento con empagliflozina a una dosis de 10 ó 25 mg/día vs. 5 mg/día de linagliptina en 132 pacientes DBT tipo 2 que no respondieron a medidas higiénico dietéticas. En cuanto a la eficacia, la empagliflozina 10 mg/día redujo la HbA1c en 0,83% puntos del basal en comparación con linagliptina 5 mg que la redujo 0,67% puntos, mientras que la dosis de 25 mg redujo el nivel de HbA1c en 0,95% puntos a las 24 semanas de tratamiento. A las 52 semanas de tratamiento la reducción con empagliflozina 10 mg/día fue de 0,85% versus 0,51% con linagliptina 5 mg/día. En el caso del tratamiento con empagliflozina 25 mg/día, la reducción fue de 1,01%. En cuanto a la disminución de peso, en el grupo empagliflozina 10 mg se observó un descenso promedio a las 24 semanas de 2,3 kg, mientras que con 25 mg el descenso fue de 2,2 kg. En el caso de la linagliptina fue de 0,8 kg. (p<0,001).

- Roden y cols. publicaron un ECA que comparó el tratamiento con empaglifozina 10 o 25 mg/día con 100 mg/día de sitagliptina en 224 pacientes DBT tipo 2 que no alcanzaron el objetivo terapéutico con medidas higiénico dietéticas. En cuanto a la eficacia, no se observó diferencia en el descenso del valor de HbA1c en el grupo que recibió empaglifozina 10 mg o sitagliptina, en ambos casos fue de 0,66% puntos de su valor basal. Mientras que con una dosis de 25 mg de empaglifozina, el descenso fue de 0,78% puntos de su valor basal ($p < 0,0001$). En cuanto a la disminución de peso, en el grupo empaglifozina 10 mg se observó un descenso promedio a las 24 semanas de 2,3 kg, mientras que con 25 mg el descenso fue de 2,5 kg. En el caso de la sitagliptina fue de 0,66 kg.
- El estudio CANTATA-M comparó el tratamiento con canaglifozina 100 o 300 mg / día versus placebo en 195 pacientes que no respondieron a medidas higiénico dietéticas y antidiabéticos orales. En cuanto a la eficacia, con 100 mg de canaglifozina se observó un descenso de la HbA1c en 0,77% puntos del valor basal y con 300 mg el descenso fue de 1,03%, mientras que con placebo se observó un aumento de 0,14% ($p < 0,001$). En cuanto a la disminución de peso, en el grupo canaglifozina 100 mg se observó un descenso promedio a las 26 semanas de 2,5 kg, mientras que con 300 mg el descenso fue de 3,4 kg. En el caso del placebo se observó un aumento de 0,14 kg promedio.
- Inagaki y cols. publicaron un ECA que comparó 100 mg/día de canaglifozina vs placebo en 90 pacientes DBT tipo 2 que no respondieron a medidas higiénico dietéticas. Luego de 24 semanas se observó un descenso de 0,74% en la hemoglobina glicosilada, mientras que con placebo aumentó 0,29% ($p < 0,001$). En cuanto a la disminución de peso, en el grupo canaglifozina 100 mg se observó un descenso promedio a las 24 semanas de 2,6 kg ($p < 0,001$).

5.2 Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Evaluaciones Económicas

La Agencia Canadiense para Medicamentos y Tecnologías Médicas (CADTH, del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) publicó en 2017 hizo una revisión sobre las nuevas drogas (SGLT-2, DPP-4 y GLP-1) para el tratamiento de la diabetes tipo 2 como segunda línea de tratamiento como adicional a la metformina.¹⁷ Realizaron una RS y meta-análisis en el que incluyeron 166 ECAs. SGLT-2 fue el único grupo que mostró una disminución de la mortalidad en comparación en comparación con placebo (HR: 0,67; IC 95%: 0,47 a 0,95) y DPP-4 (HR: 0,66; IC 95%: 0,45 a 0,99), sin diferencias con tiazolidinedionas ni GLP-1. En la evaluación económica encontraron que las sulfonilureas fueron la opción más costo-efectiva, con un índice de costo-efectividad incremental (ICER) de CAD 38.643 (dólares canadienses) por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganados. A continuación se encontraron SGLT-2 (CAD 100.459) y GLP-1 (CAD 119.997) con índices que no son considerados costo-efectivos al umbral habitual para ese país. El DPP-4 y la insulina fueron dominadas (menos efectivas y más costosas).

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) evaluó a las tres drogas del grupo SGLT-2 en 2014, 2015 y 2016 para su uso en combinación con otras drogas para pacientes refractarios al tratamiento.¹⁸⁻²⁰ En el análisis de costo-efectividad encontró que las drogas SGLT-2 tuvieron mínimas diferencias en costos y en AVAC por lo que las consideró costo-efectivas. Recomendaron que SGLT-2 sean una opción como: 1) terapia dual con metformina si las sulfonilureas están contraindicadas o existe alto riesgo de hipoglucemia; 2) como terapia triple en combinación con metformina más sulfonilurea o tiazolidinediona, y 3) en combinación con insulina, con o sin otro antidiabético.

El NICE evaluó en 2016 el uso de SGLT-2 como monoterapia en pacientes con contraindicación o intolerancia a metformina.²¹ Encontró que, para el umbral de costo-efectividad incremental de

£20.000-£30.000, SGLT-2 no fue costo-efectiva comparada con sulfonilureas (ICER £71.000) o pioglitazona (£52.400) y si cuando se lo compara con DPP-4 (ICER £29.300). No encontraron diferencias entre las distintas drogas del grupo. Recomendaron que SGLT-2 sea una opción de tratamiento como monoterapia en pacientes con contraindicación o intolerancia a metformina solo si las sulfonilureas o pioglitazona no son opciones de tratamiento apropiadas.

Neslusan y cols. publicaron en 2015 un estudio de costo-efectividad financiado por la industria sobre el uso de canagliflozina versus sitagliptina (DPP-4) como terapia dual en combinación con metformina para pacientes diabéticos refractarios.²² Utilizaron un modelo validado bajo la perspectiva del sistema de salud de México. Encontraron que canagliflozina 300 mg tuvo un ICER de USD 834 (dólares estadounidenses) y canagliflozina 100 mg de USD 9.590, lo que es considerado costo-efectivo tomando el umbral de un PBI per cápita de USD 10.529.

5.3 Costos de la tecnología

Según el precio de venta al público, el costo mensual de canagliflozina sería ARS 1.670 (pesos argentinos, equivalentes a USD 53,2 dólares estadounidenses), de dapagliflozina ARS 1.941 (USD 61,8) y de empagliflozina ARS 2.583 (USD 82,3).^{23,24}

El costo mensual de los comparadores es variable según las drogas, marcas y dosis. Algunos valores del costo mensual, según el precio de venta al público, dosis máxima y marca comercial de menor valor, son: sitagliptina (DPP-4) ARS 1.995, vildagliptina (DPP-4) ARS 1.230; liraglutida (GLP-1) ARS 7.345; pioglitazona (tiazolidindiona) ARS 515; gliclazida (sulfonilurea) ARS 872; glibenclamida (sulfonilurea) ARS 213.

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

La mayoría de las políticas de cobertura de países de altos ingresos, así como México, cubren los SGLT-2 en pacientes refractarios a metformina, en caso de que las sulfonilureas o tiazolidindionas no sean apropiadas.^{18-21,25-30} La mayoría de las políticas de cobertura relevadas no cubren o no mencionan a las SGLT-2 como monoterapia cuando se ha comprobado contraindicación y/o intolerancia a metformina; el NICE cubre esta tecnología para esta indicación solo en caso de que las sulfonilureas o tiazolidindionas no sean apropiadas.²¹

Las guías de práctica clínica mencionan a las SGLT-2 dentro de las opciones terapéuticas de segunda o tercera línea para la diabetes tipo 2.^{1,3,31,32} Las guías hacen hincapié en que la prescripción de antidiabéticos de segunda o tercera línea debe hacerse en forma personalizada, considerando múltiples factores, como severidad de la hiperglucemia, antigüedad presunta de la enfermedad, presencia de comorbilidades y de complicaciones crónicas, riesgo de hipoglucemia, efectos colaterales, costos, posibilidad de adhesión y preferencias del paciente. Las drogas SGLT-2 tendrían las ventajas sobre otras alternativas de tener bajo riesgo de hipoglucemia y asociarse a pérdida de peso y a disminución de la presión arterial.³¹ Sobre la indicación en diabetes refractaria, la Federación Internacional de la Diabetes (IDF, del inglés *International Diabetes Federation*) en 2018 menciona que la combinación preferida es metformina con sulfonilurea (excepto glibenclamida o gliburida), DPP-4 o SGLT-1, la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) en 2013 sugiere como preferencia a DPP-4 como primera asociación debido a mejor balance riesgo-beneficio y la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA, del inglés *American Diabetes Association*) sugiere que, en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica debería considerarse el uso de canagliflozina. Sobre la

indicación como monodroga en pacientes con contraindicación a metformina, la IDF menciona como preferencia a las sulfonilureas (excepto glibenclamida o gliburida), acarbosa o DPP-4, y la ALAD a DPP-4. Ninguna GPC menciona diferencias de la drogas dentro del grupo SGLT-2.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

	Financiador o Institución	País	Año	Refractario a metformina	Contraindicación a metformina
Políticas de Cobertura	ARGENTINA				
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) ^{33,34}	Argentina	2016	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA				
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS ³⁵	Brasil	2014	NM	No
	Agência Nacional de Saúde Suplementar ³⁶	Brasil	2018	NM	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#) ³⁷	Chile	2018	NM*	NM*
	POS (#) ³⁸	Colombia	2018	NM*	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) ²⁵	México	2018	Si	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#) ³⁹	Uruguay	2018	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES				
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ⁴⁰	Alemania	2018	NM	NM
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) ^{26,41}	Australia	2015	Si	No
	Ontario ⁴²	Canadá	2017	Si	No
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ^{27,43}	Canadá	2015	Si	No
	Haute Autorité de Santé (HAS) ^{44,45}	Francia	2016	No	No
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ²⁸	EE.UU.	2018	Si†	Si†
	Aetna ²⁹	EE.UU.	2014	Si	No
	Anthem ³⁰	EE.UU.	2018	Si†	Si †
	Cigna ⁴⁶	EE.UU.	2018	Si	No
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ^{18,21}	Reino Unido	2017	Si	Si	
Guías de práctica	Federación Internacional de la Diabetes (IDF) ³²	Internacional	2017	Si	Si
	Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) ³	EE.UU.	2018	Si	Si
	Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) ³¹	Argentina	2016	Si	Si
	Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) ¹	Latinoamérica	2013	Si	Si

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo. † No menciona indicación.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 60 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a la Sociedad Argentina de Diabetes, Sociedad Argentina de Medicina Interna General, Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires y a la Federación Argentina de Diabetes.

Informe de Respuesta Rápida

Canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina (SGLT-2) en pacientes con diabetes tipo 2

Actualización del documento N° 659

Fecha de realización: Febrero de 2019

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

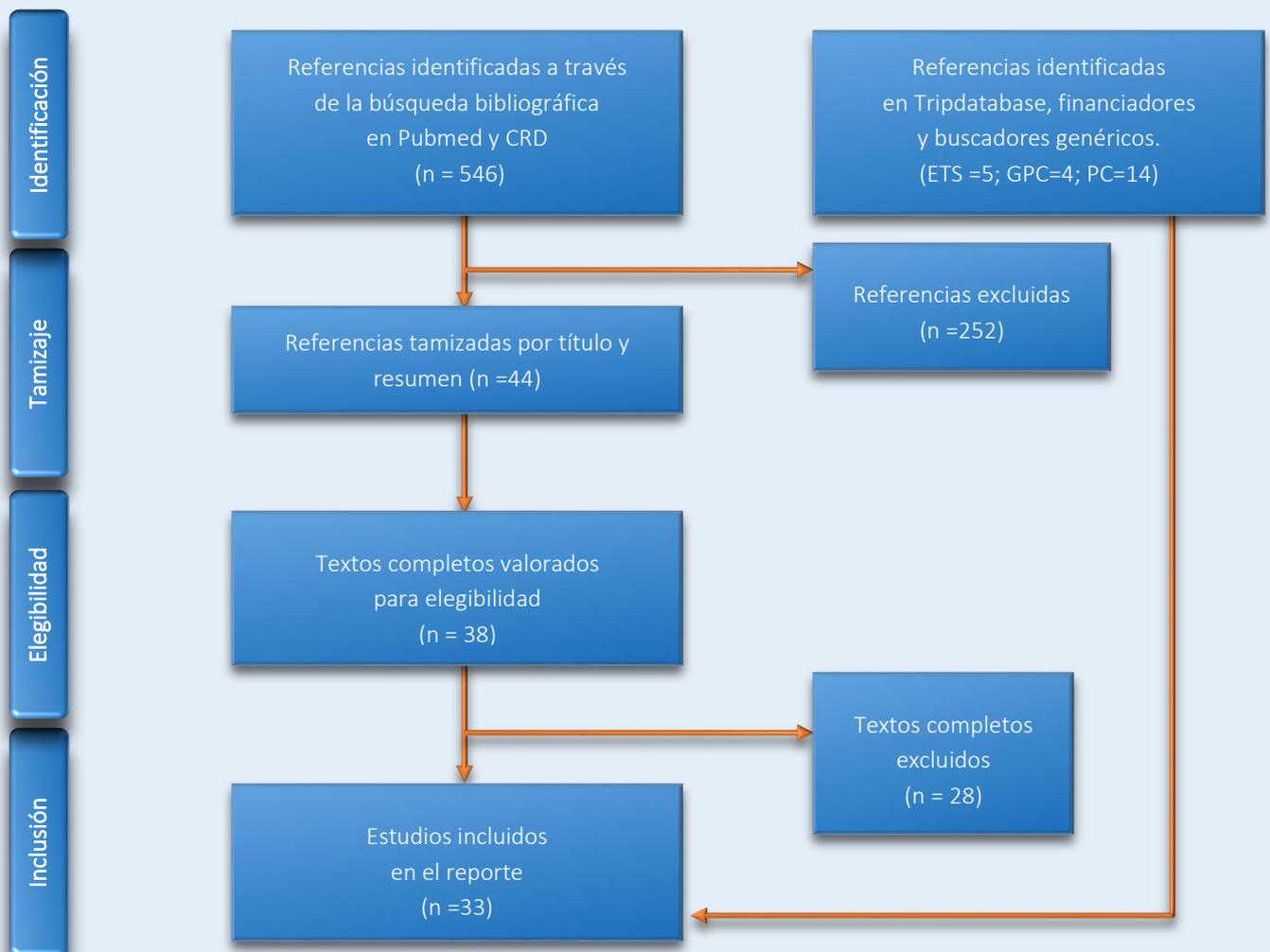
IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 18 de junio de 2018. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Sodium-Glucose Transporter 2[Mesh] OR SGLT2[tiab] OR Glucose-Transporter 2[tiab] OR Canagliflozin[Mesh] OR Canagliflozin*[tiab] OR Invokana[tiab] OR Vokanamet[tiab] OR Empagliflozin[Supplementary Concept] OR Empagliflozin*[tiab] OR Glyxambi[tiab] OR Synjardy[tiab] OR Jardiance[tiab] OR Dapagliflozin*[tiab] OR Farxiga[tiab] OR Forxiga[tiab]) AND (Diabetes Mellitus[Mesh] OR Diabetes[tiab] OR Diabetic*[tiab])

Y el siguiente filtro metodológico: (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Sysrev_Methods[sb] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



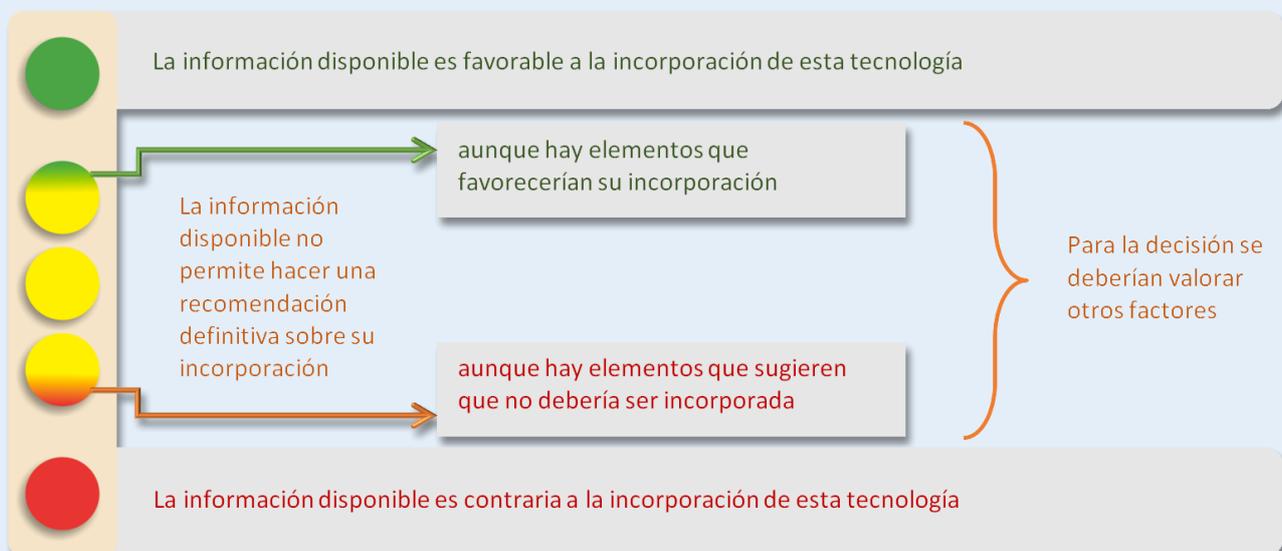
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (*Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. BMJ: British Medical Journal. 2008;336(7650):924-926*). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (*IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>*). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] ó ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

[§]**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

[¥]**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

[£]**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 03/2018. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina (SGLT-2) en diabetes tipo 2.¹⁸⁻²¹

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura de países de altos ingresos identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Se brindará cobertura de canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina en pacientes diabéticos tipo 2:

- En combinación con metformina (terapia dual) en pacientes refractarios y que presenten contraindicación de recibir sulfonilureas o bien tenga un alto riesgo de hipoglucemia.
- En combinación con metformina y sulfonilurea (terapia triple), o metformina y tiazolidinediona, o en combinación con insulina asociado o no a otro antidiabéticos orales.
- Como monoterapia en aquellos pacientes que no toleren o tengan contraindicación a la metformina, siempre que no pueda prescribirse en su lugar una sulfonilurea o tiazolidinediona.



DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Canagliflozina se administra por vía oral antes de la primera comida del día. La dosis inicial es de 100 mg una vez al día, y se puede aumentar la dosis a 300 mg diarios para alcanzar los objetivos glucémicos. Empagliflozina se administra por vía oral una vez al día por la mañana con o sin alimentos. La dosis inicial es de 10 mg diarios, y se puede aumentar a 25 mg una vez al día para alcanzar los objetivos glucémicos. Dapagliflozina se administra por vía oral; su dosis es de 10 mg/día, administrada en una sola toma en cualquier horario.

Criterio de mantenimiento: se evaluará en forma anual la eficacia de la terapia.



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Solicitud por parte de un médico especialista en diabetes.

Certificación de diagnóstico de diabetes mellitus, fotocopia de historia clínica (donde figure edad, IMC, antecedentes cardiovasculares y otras comorbilidades, tratamientos previos y actuales para diabetes, medicación habitual, etc.), glucemia en ayunas, HbA1c y clearance de creatinina.

Se requerirá que el paciente presente un clearance de creatinina mayor a 45 ml/min/1,73 m² de superficie corporal, o bien que no se encuentre en un estadio terminal de insuficiencia renal o en diálisis.

BIBLIOGRAFÍA

1. ALAD. Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Con Medicina Basada en la Evidencia. 2013: https://issuu.com/alad-diabetes/docs/quias_alad_2013. Accessed 18 de mayo 2018.
2. Tercera Encuesta Nacional De Factores De Riesgo Para Enfermedades No Transmisibles. Ministerio de Salud de la Nación Argentina; 2013: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cnt-2015_09_04_encuesta_nacional_factores_riesgo.pdf.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2018 Abridged for Primary Care Providers. 2018.
4. De Santis A. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors For The Treatment Of Type 2 Diabetes Mellitus. UpToDate; 2018: www.uptodate.com. Accessed 18 mayo 2018.
5. La FDA aprueba el Jardiance para reducir las muertes por causas cardiovasculares en adultos con diabetes tipo 2. 2016: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/ComunicadosdePrensa/ucm531872.htm>. Accessed 26 de mayo 2018.
6. European Medicines Agency, Invokana. Canagliflozin. 2013: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002649/human_med_001707.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed 26 de mayo 2018.
7. European Medicines Agency, Jardiance. Empagliflozin. 2014: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002677/human_med_001764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed 26 de mayo 2018.
8. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición N 3884. 2015: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2015/Dispo_3884-15.pdf. Accessed 26 de mayo 2018.
9. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición N° 9516. 2016: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/agosto_2016/Dispo_9516-16.pdf. Accessed 26 de mayo 2018.
10. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. 2018;319(15):1580-1591.
11. Lorenzi M, Ploug UJ, Langer J, Skovgaard R, Zoratti M, Jansen J. Liraglutide Versus SGLT-2 Inhibitors in People with Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2017;8(1):85-99.
12. Zhong X, Lai D, Ye Y, Yang X, Yu B, Huang Y. Efficacy and safety of empagliflozin as add-on to metformin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical pharmacology*. 2016;72(6):655-663.
13. Tang H, Li D, Zhang J, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and risk of adverse renal outcomes among patients with type 2 diabetes: A network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2017;19(8):1106-1115.
14. Yuan Z, DeFalco FJ, Ryan PB, et al. Risk of lower extremity amputations in people with type 2 diabetes mellitus treated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in the USA: A retrospective cohort study. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2018;20(3):582-589.
15. Cai J, Delahanty LM, Akapame S, Slee A, Traina S. Impact of Canagliflozin Treatment on Health-Related Quality of Life among People with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis of Patient-Reported Outcomes from Randomized Controlled Trials. *The patient*. 2018;11(3):341-352.
16. Johnston R, Uthman O, Cummins E, et al. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2017;21(2):1-218.
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). New Drugs for Type 2 Diabetes: Second-Line Therapy – Science Report. Ottawa2017: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0012_T2D_Science_Report.pdf. Accessed August, 2018.
18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. 2014: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta315>. Accessed 18 06 2018.
19. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. London2015: <http://nice.org.uk/guidance/ta336>. Accessed August, 2018.
20. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Dapagliflozin in triple therapy for treating type 2 diabetes. London2016: <http://nice.org.uk/guidance/ta418>. Accessed August, 2018.
21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes. London2016: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta390>. Accessed 18 08 2018.

22. Neslusan C, Teschemaker A, Johansen P, Willis M, Valencia-Mendoza A, Puig A. Cost-effectiveness of canagliflozin versus sitagliptin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus in Mexico. *Value in health regional issues*. 2015;8:8-19.
23. Banco de la Nación Argentina. 2018: <http://www.bna.com.ar/>. Accessed 18 de mayo 2018.
24. KairosWeb Argentina. 2018: www.kairosweb.com.ar.
25. Cuadro Básico de Medicamentos. Consejo de Salubridad General. 2018: <http://www.imss.gob.mx/profesionales-salud/cuadros-basicos/medicamentos>. Accessed 15 06 2018.
26. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document Australia; 2013: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/canagliflozin-psd-07-2013.pdf>.
27. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2018: <https://www.cadth.ca/>. Accessed 15 6 2018.
28. Centers for Medicare and Medicaid Services. 2018: https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting_FormularyGuidance.html. Accessed 15 06 2018.
29. Aetna. Pharmacy Clinical Policy Bulletins Aetna Non-Medicare Prescription Drug Plan. Antidiabetic Agents, Oral 2018: <http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2014/ENDO/antidiabetic%20agents.html>. Accessed 18 06 2018.
30. Anthem. Drug Lists: The prescription drugs your plan covers. 2018. Accessed 16 06 2018.
31. Faingold MC, Commendatore V, González C, et al. Guías para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Sociedad Argentina de Diabetes. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD)*. 2016;50(2):64-90.
32. International Diabetes Federation. IDF Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care. . 2017: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html>. Accessed 18 06 2018.
33. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Plan Médico Obligatorio (PMO). Buenos Aires2002: https://www.sssalud.gob.ar/pmo/res_201.php. Accessed 03 04 2018.
34. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Resolución 400/16. Sistema Único de Reintegro. Superintendencia de Servicios de Salud. Buenos Aires2016: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/265000-269999/266970/norma.htm>. . Accessed 03 04 2018.
35. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS B. 2018: <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>. Accessed April 2018.
36. Agência Nacional de Saúde Suplementar Brasil2018: <http://www.ans.gov.br/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-do-consumidor/verificar-cobertura-de-plano>. Accessed 15 06 2018.
37. Garantías Explícitas en Salud. Chile2018: <http://www.supersalud.gob.cl/difusion/572/w3-propertyvalue-3130.html>. Accessed 15 06 2018.
38. Plan Obligatorio de Salud. Colombia; 2018: <http://www.minsalud.gov.co/salud/POS/mi-plan/Paginas/Mi-Plan.aspx>. Accessed 13 04 2018.
39. Fondo Nacional de Recursos. Uruguay; 2018: http://www.fnr.gub.uy/tratamientos_con_medicamentos. Accessed 16 06 2018.
40. Der Gemeinsame Bundesausschuss Germany2018: <http://www.english.g-ba.de/benefitassessment/resolutions/>. Accessed 16 06 2018.
41. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Empagliflozin. Australia2015: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/empagliflozin-1-psd-november-2015.pdf>. Accessed 15 06 2018.
42. Provincial Funding Summary. Canada2018: <https://cadth.ca/pcodr/provincial-funding-summary-ijodr>. Accessed 16 06 2018.
43. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). DAPAGLIFLOZIN. Ottawa2016: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0445_complete_Forxiga-May_2_16-e.pdf. Accessed August, 2018.
44. Haute Autorité de Santé. Jardiance (Empagliflozin), Oral Antidiabetic. 2016: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2722414/en/jardiance-empagliflozin-oral-antidiabetic. Accessed 16 06 2018.
45. Haute Autorité de Santé. INVOKANA (canagliflozin). 2014: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1776989/en/invokana-canagliflozin. Accessed 16 06 2018.
46. Cigna. Prescription Drug List Changes. Cigna Pharmacy Management®. 2018: <https://www.cigna.com/pdf/prescription-drug-list-changes-effective-1-1-2018.pdf>. Accessed 16 06 2018.