



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 710

Pioglitazona como monoterapia, o como terapia combinada, en segunda línea o subsiguientes versus otros hipoglucemiantes o insulina en diabetes mellitus tipo 2

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario
☒ Alta	☐ Mayor	☐ Favorable
☐ Moderada	☐ Considerable	☒ Incierto
☐ Baja	☒ Menor	☐ No favorable
☐ Muy baja / Nula	☐ Marginal/Nulo/Incierto	



La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores

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

Rosiglitazona como monoterapia, o como terapia combinada, en segunda línea o subsiguientes versus otros hipoglucemiantes o insulina en diabetes mellitus tipo 2

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario
☒ Alta	☐ Mayor	☐ Favorable
☐ Moderada	☐ Considerable	☒ Incierto
☐ Baja	☐ Menor	☐ No favorable
☐ Muy baja / Nula	☒ Marginal/Nulo/Incierto	



La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología

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

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: Donato M, Ciapponi A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A. **Tiazolidinedionas en diabetes mellitus tipo 2**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 710, Buenos Aires, Argentina. Enero 2019. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

CONCLUSIONES

Evidencia de alta calidad muestra que el uso de pioglitazona en segunda línea o subsiguientes como monoterapia, o como terapia doble con metformina y en terapia triple con metformina y sulfonilureas, no presenta diferencias en mortalidad por cualquier causa, de origen cardiovascular o de eventos adversos serios frente al resto de los hipoglucemiantes orales, agonistas del receptor del agonista del receptor del péptido-1 similar glucagón (GLP-1) e insulina en diabetes mellitus tipo 2. Evidencia de alta calidad muestra que el uso de pioglitazona en primera línea como monoterapia no reduce la concentración de hemoglobina glicosilada frente a metformina. En segunda línea el uso de pioglitazona con metformina reduce levemente la concentración de hemoglobina glicosilada frente a metformina sola o combinada con inhibidores de la enzima dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4), pero no frente metformina con sulfonilureas. Evidencia de alta calidad muestra que uso de pioglitazona se asocia a un aumento el riesgo de cáncer de vejiga frente a otros hipoglucemiantes

Evidencia de alta calidad muestra que el uso de rosiglitazona aumenta el riesgo de infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular frente a pioglitazona o metformina. Evidencia de alta calidad muestra que el uso de rosiglitazona en segunda línea o subsiguientes como monoterapia, o como terapia doble con metformina y en terapia triple con metformina y sulfonilureas, no presenta diferencias en mortalidad por cualquier causa, de origen cardiovascular o de eventos adversos serios frente al resto de los hipoglucemiantes orales, agonistas del receptor del agonista del receptor del péptido-1 similar glucagón (GLP-1) e insulina en diabetes mellitus tipo 2. Evidencia de alta calidad muestra que el uso de rosiglitazona en primera línea como monoterapia no reduce la concentración de hemoglobina glicosilada frente a metformina. En segunda línea el uso de rosiglitazona con metformina reduce la concentración de hemoglobina glicosilada frente a metformina sola o combinada con inhibidores de la enzima dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4), pero no frente metformina con sulfonilureas.

Las guías de práctica clínica identificadas mencionan a las tiazolidinedionas en monoterapia cuando hay contraindicación de recibir metformina, o en combinación con otros hipoglucemiantes cuando no se han alcanzado los objetivos del tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Los financiadores de salud de países de altos ingresos brindan cobertura de tiazolidinedionas en diabetes mellitus tipo 2 para todas las líneas de tratamiento. La rosiglitazona no está autorizada para su comercialización en Europa debido a su perfil de seguridad. No se encontraron estudios de costo-efectividad en Argentina, aunque el precio de venta al público es similar a metformina y sulfonilureas.

THIAZOLIDINEDIONES FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS

CONCLUSIONS

High-quality evidence shows that the use of pioglitazone in second line therapy or subsequently as monotherapy, or as dual therapy with metformin and triple therapy with metformin and sulfonylureas, does not show differences in mortality due to any cause, of cardiovascular origin or serious adverse events versus the rest of the oral hypoglycemic drugs, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1) and insulin in type 2 diabetes mellitus. High-quality evidence shows that the use of pioglitazone in first line as monotherapy does not reduce the concentration of glycated hemoglobin when compared with metformin. As second line, the use of pioglitazone with metformin slightly reduces the concentration of glycated hemoglobin when compared with metformin alone or in combination with dipeptidyl peptidase-4 [DPP-4] inhibitors but not versus metformin with sulfonylureas. High-quality evidence shows that the use of pioglitazone is associated to an increased risk of bladder cancer when compared with other oral hypoglycemic drugs.

High-quality evidence shows that the use of rosiglitazone increases the risk of acute myocardial infarction and stroke when compared with pioglitazone or metformin. High-quality evidence shows that the use of rosiglitazone in second line therapy or subsequently as monotherapy, or as dual therapy with metformin and in triple therapy with metformin and sulfonylureas, does not show differences in mortality due to any cause, of cardiovascular origin or of serious adverse events when compared with the rest of the oral hypoglycemic drugs, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1) and insulin in type 2 diabetes mellitus. High-quality evidence shows that the use of rosiglitazone in first line as monotherapy does not reduce the concentration of glycated hemoglobin when compared with metformin. As second line, the use of rosiglitazone with metformin reduces the concentration of glycated hemoglobin when compared with metformin alone or in combination with dipeptidyl peptidase-4 [DPP-4] inhibitors but not versus metformin with sulfonylureas.

The clinical practice guidelines identified mention thiazolidinediones in monotherapy when there is a contraindication to receive metformin, or in combination with other oral hypoglycemic drugs when the treatment goals have not been achieved with patients with type 2 diabetes mellitus.

Health sponsors from high-income countries cover thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus for all lines of treatment. Rosiglitazone is not approved to be commercially available in Europe due to its safety profile. No cost-effectiveness studies have been found in Argentina although its retail price is similar to that of metformin and sulfonylureas.

To cite this document in English: Donato M, Ciapponi A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A. *Thiazolidinediones for type 2 diabetes mellitus*. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 710, Buenos Aires, Argentina. January 2019. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) se encuentra entre las primeras cinco causas de mortalidad en Latinoamérica. Es responsable del 12,3% de todas las muertes en adultos en dicha región, siendo el número de muertes atribuibles a la enfermedad en 2011 de 103.300 varones y 123.900 mujeres. La prevalencia en Argentina es 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.³³ 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), mejorando la sensibilidad a la insulina, retrasando la administración y absorción de carbohidratos del tracto gastrointestinal, o bien, aumentando la excreción urinaria de glucosa.⁴

La metformina es el agente farmacológico inicial para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Otros hipoglucemiantes orales son utilizados cuando no se logran alcanzar los objetivos de tratamiento de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) <7% (en terapia doble o triple, o en combinación con insulina) o cuando existe contraindicación o intolerancia a metformina (5-15%).³ En el primer escenario el hipoglucemiante 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 hipoglucemiantes, como los inhibidores de la enzima dipeptidil-peptidasa 4 (DPP4, su sigla del inglés *dipeptidyl peptidase-4*), agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1, su sigla del inglés *Glucagon-Like Peptide-1*) y los inhibidores del cotransportador-2 de sodio-glucosa (SGLT-2, por su sigla en inglés *Sodium Glucose Cotransporter-2*).

Se postula el uso de tiazolidinedionas en pacientes DM que no alcanzan el objetivo terapéutico con otros hipoglucemiantes orales o tienen contraindicación para recibirlos, dado que su uso podría asociarse a una menor mortalidad o tasa de complicaciones macro y microvasculares.

2. Tecnología

Las tiazolidinedionas aumentan la sensibilidad a la acción de la insulina, aumentan la utilización periférica de la glucosa y disminuyen la producción hepática de la misma. El mecanismo de acción no se comprende completamente, pero se cree que activan el receptor proliferador de peroxisomas (PPARs, su sigla del inglés *peroxisome proliferator activated receptors*), que regulan la expresión genética en respuesta a la unión del ligando.⁵ PPAR-gamma se encuentra predominantemente en tejido adiposo, células beta pancreáticas, endotelio vascular, macrófagos y el sistema nervioso central (SNC). PPAR-alfa, se expresa principalmente en hígado, corazón, músculo esquelético y paredes vasculares. Las diversas tiazolidinedionas tienen efectos diferenciales sobre PPAR gamma y PPAR-alfa. La rosiglitazona es un agonista de PPAR-gamma puro, mientras que la pioglitazona también ejerce algunos efectos PPAR alfa. Esto puede explicar los diferentes efectos que la pioglitazona y la rosiglitazona tienen sobre los lípidos y los resultados cardiovasculares.⁵

Ambas se administran por vía oral, la rosiglitazona en una dosis de 4 mg a 8 mg por día, mientras que la pioglitazona en una dosis de 15 a 45 mg por día.⁵

La Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) en 1999, y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (ANMAT) en 2005, aprobaron la comercialización de rosiglitazona y pioglitazona.⁶⁻⁹ La FDA en 2016 publicó un alerta sobre el posible riesgo de cáncer de vejiga con el uso

de pioglitazona. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) aprobó en el 2000 el uso de pioglitazona y rosiglitazona pero suspendió en 2010 la comercialización de rosiglitazona debido que consideraban que el riesgo de eventos adversos superaba sus beneficios.^{10,11}

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 tiazolidinedionas en diabetes mellitus.

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 *Tripdatabase*, 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 con diabetes mellitus.
Intervención	Pioglitazona y rosiglitazona (tiazolidinedionas): - combinado con otros antidiabéticos orales - como monoterapia.
Comparador	Metformina, sulfonilurea, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4), inhibidores del cotransportador-2 de sodio-glucosa (SGLT-2), agonistas del receptor del péptido-1 símil glucagón (GLP-1), insulina o placebo.
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: disminución de mortalidad global y de origen cardiovascular, disminución de la concentración de HbA1c, disminución de complicaciones macro y microvasculares, calidad de vida. Seguridad: incidencia de eventos adversos graves, incidencia de cáncer, incidencia de fracturas óseas, incidencia de hipoglucemias sintomáticas.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron una RS con meta-análisis en red (MAR), cuatro RS con meta-análisis (MA), cinco GPC, dos evaluaciones económicas, y 25 informes de políticas de cobertura de tiazolidinedionas en diabetes mellitus.

Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo II.

5.1 Eficacia y seguridad

Palmer y cols. publicaron en 2016 una RS con MAR con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de hipoglucemiantes, incluido insulina, en DMT2.¹² Se incluyeron 301 ECAs (118.094 participantes y 1.417.367 participantes-mes) en adultos con DMT2 y con tratamientos superiores a 24 semana. La media basal de concentración de HbA1c fue de 8,2% para los hipoglucemiantes en monoterapia y terapia doble, y de 8,4% para terapia triple. El seguimiento de los estudios fue de entre 24 semanas y 76,8 meses, con una mediana de seis meses (rango intercuartílico 5,5 - 12 meses). No hubo diferencias estadísticamente significativas en mortalidad por cualquier causa, de origen cardiovascular o de eventos adversos serios entre tiazolidinedionas en monoterapia frente a metformina sola, entre tiazolidinedionas en terapia doble (con metformina) frente a metformina con sulfonilureas, o entre tiazolidinedionas en terapia triple (con metformina y sulfonilureas) frente a las combinaciones de metformina y sulfonilureas con DPP-4, GLP-1, SGLT-2, insulina basal, meglitinida, inhibidores de la α -glucosidasa y placebo. El uso de tiazolidinedionas en monoterapia se asoció a un aumento significativo de concentración de HbA1c y de peso corporal, con una diferencia de medias estandarizada (DME) de 0,16 (IC 95%: 0,00 a 0,31) y de 0,24 (IC 95%: 0,04 a 0,43) respectivamente, y una disminución en el riesgo de hipoglucemias con un OR 0,67 (IC 95%: 0,50 a 0,88), frente a metformina en monoterapia. La terapia doble de tiazolidinedionas con metformina se asoció con una disminución significativa del riesgo de hipoglucemias (OR 0,14, IC 95%: 0,09 a 0,24) frente a la terapia doble de metformina con sulfonilureas. Con la terapia triple (adición de metformina y sulfonilureas) las tiazolidinedionas se asociaron con una disminución del riesgo de falla de tratamiento frente a la triple terapia con DPP-4 (OR 2,20; IC 95%: 1,32 a 3,68), un mayor riesgo de falla de tratamiento que la triple terapia con insulina basal (OR 0,44; IC 95%: 0,20 a 0,99) y un mayor riesgo de hipoglucemias que la triple terapia con GLP-1 (OR 0,60; IC 95%: 0,39 a 0,94). El resto de las comparaciones fueron estadísticamente no significativas. El modelo presentó algunas inconsistencias entre la evidencia directa e indirecta para algunas comparaciones.

Maruthur y cols. publicaron en 2016 una RS con MA con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la monoterapia de los hipoglucemiantes frente a algunas combinaciones de metformina con hipoglucemiantes en DMT2.¹³ Se incluyeron 204 estudios (165 ECAs) con un seguimiento de tres meses a ocho años, pero solo 22 estudios tenían seguimientos mayores a dos años. La mayoría de los participantes tenían sobrepeso o eran obesos y tenían una concentración de HbA1c entre 7 y 9%. Las tiazolidinedionas (rosiglitazona y pioglitazona) en monoterapia no tuvieron diferencias en el cambio de concentración de HbA1c frente a metformina y sulfonilureas (glimepirida, glibenclamida y glipizida) en monoterapia, con una alta calidad de evidencia. La combinación de tiazolidinedionas con metformina fue superior en el cambio de HbA1c frente a metformina sola, tanto en participantes con una concentración basal de HbA1c mayor o menor a 8%, con una diferencia de medias de 0,88 (IC 95%: 0,73 a 1,04) y 0,43 (IC 95%: 0,23 a 0,63) respectivamente y con una calidad de evidencia alta. La combinación de tiazolidinedionas con metformina fue superior a la combinación de metformina con DPP-4 en el cambio de HbA1c, con una diferencia de medias de -0,12 % (IC 95%: -0,21 a -0,02), y no tuvo diferencias con la combinación de metformina con sulfonilureas con una calidad de la evidencia

moderada. Las tiazolidinedionas en monoterapia fueron asociadas a menos eventos serios y moderados de hipoglucemia frente a las sulfonilureas en monoterapia.

Seguridad

Pladevall y cols. publicaron en 2016 una RS y MA de estudios observacionales con el objetivo de evaluar el riesgo cardiovascular asociado al tratamiento de tiazolidinedionas, metformina y sulfonilureas en DMT2.¹⁴ El MA incluyó 20 ensayos (2.552.892 participantes), 17 para infarto agudo de miocardio (IAM) y 3 para accidente cerebrovascular (ACV). Rosiglitazona se asoció a un aumento del riesgo de IAM y ACV frente a pioglitazona con un RR 1,13 (IC 95%: 1,04 a 1,24; $I^2=55\%$) y RR 1,18 (IC 95%: 1,02 a 1,36; $I^2=42\%$) respectivamente. Rosiglitazona también se asoció con un aumento del riesgo de IAM frente a metformina con un RR 1,42 (IC 95%: 1,03 a 1,98; $I^2=86\%$). El resto de las comparaciones fueron estadísticamente no significativas.

Bosetti y cols. publicaron en 2013 una RS y MA con el objetivo de evaluar el riesgo de cáncer asociado a tratamiento con tiazolidinedionas en DMT2.¹⁵ Se incluyeron 17 estudios (14 cohortes y tres casos y controles) que evaluaban el uso de pioglitazona frente a rosiglitazona, tiazolidinedionas frente a otros hipoglucemiantes o no tratamiento. Las tiazolidinedionas frente a otros hipoglucemiantes no se asociaron a un mayor riesgo de cáncer global, colorrectal, hígado, páncreas, pulmones, mama y próstata. La pioglitazona, pero no la rosiglitazona, frente a otros hipoglucemiantes se asoció con un riesgo mayor de cáncer de vejiga con 5.890 casos de 1.959.808 participantes (RR 1,20; IC 95%: 1,07 a 1,34; $I^2=0\%$) para seis estudios. El riesgo de cáncer de vejiga fue mayor a mayor duración del tratamiento de pioglitazona (RR: 1,42; IC 95%: 1,17 a 1,72; para tratamientos mayores a 2 años) y mayor dosis acumulada del mismo (RR: 1,64; IC 95%: 1,28 a 2,12; para dosis acumuladas mayores a 28.000 mg).

Loke y cols. publicaron en 2009 una RS y MA con el objetivo de evaluar el efecto del tratamiento con tiazolidinedionas en la densidad ósea en DMT2.¹⁶ Se incluyeron diez ECAs y dos estudios observacionales, incluyendo en total 45.0000 participantes. El uso de tiazolidinedionas (rosiglitazona y pioglitazona) se asoció a un aumento en el riesgo de fracturas comparado con metformina y/o sulfonilureas y placebo con 185 eventos en 6122 participantes frente a 186 eventos en 7593 participantes respectivamente (3,02% vs 2,44%; OR 1,45; IC 95%: 1,18 a 1,79). Sin embargo, en el análisis de subgrupo, sólo se observó un aumento significativo de la incidencia de fracturas en mujeres frente al mismo control con 111 eventos en 1903 participantes frente a 76 eventos en 1497 participantes respectivamente (5,8% vs 3,04%; OR 2,23; IC 95%: 1,65 a 3,01).

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

La Agencia Canadiense para Medicamentos y Tecnologías Médicas (CADTH, del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) publicó en 2017 realizó una revisión de hipoglucemiantes para la segunda y tercera línea de tratamiento en DMT2. La misma menciona a las tiazolidinedionas como opciones para estas líneas de tratamiento.¹⁷ CADTH publicó en 2010 una revisión de seguridad de rosiglitazona frente a pioglitazona en DMT2.¹⁸ Los estudios incluidos indicaron que la rosiglitazona se asoció con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y la mortalidad por todas las causas, y la pioglitazona se asoció con una disminución del riesgo de eventos cardiovasculares y la mortalidad por todas las causas. Tanto la rosiglitazona como la pioglitazona parecen no tener relación con la incidencia del primer ACV. Los pacientes que recibieron cualquiera de los medicamentos presentaron un mayor riesgo de fracturas.

Valentine y cols. publicaron en 2009 un estudio de costo-efectividad con el objetivo de evaluar el agregado de pioglitazona versus placebo al tratamiento estándar de pacientes DMT2.¹⁹ El análisis se realizó mediante un modelo Markov, bajo la perspectiva del tercer pagador en el sistema de salud

estadounidense. Se tomó como marco temporal la expectativa de vida y una tasa de descuento del 3% anual. Se observó que el agregado de pioglitazona se asoció a un aumento en la expectativa de vida de 0,16 años de vida ajustados por calidad (AVAC) en comparación con placebo. La tasa de costo-efectividad incremental fue USD 44.000 por AVAC (ARS 1.852.400 septiembre/2018). El análisis de sensibilidad indicó un 55% de probabilidad de que la pioglitazona fuese considerada costo-efectiva en Estados Unidos con una voluntad de pagar USD 50.000 por AVAC (ARS 2.105.000 septiembre/2018).²⁰

5.3 Costos de la tecnología

En Argentina, con precio de venta al público, el costo mensual del tratamiento a dosis máximas con rosiglitazona es de ARS 1070,5 (USD 25,4 dólares estadounidenses septiembre/2018) y con pioglitazona es de ARS 587,9 (USD 14 dólares estadounidenses septiembre/2018)²⁰⁻²²

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: canagliflozina (SGLT-2) ARS 1.670, dapagliflozina (SGLT-2) ARS 1.941, empagliflozina (SGLT-2) ARS 2.583, sitagliptina (DPP-4) ARS 1.995, vildagliptina (DPP-4) ARS 1.230; gliclazida (sulfonilurea) ARS 872; glibenclamida (sulfonilurea) ARS 213.²³

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.

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.

En Argentina el Plan Médico Obligatorio y el Sistema Único de Reintegro, como el Programa Nacional de Prevención y Control de Personas con Diabetes Mellitus, no dan cobertura a las tiazolidinedionas en las indicaciones evaluadas.²⁴⁻²⁶ La mayoría de los países en Latinoamérica relevados no mencionan a las tiazolidinedionas para la indicación evaluada, a excepción de Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos mexicano.²⁷⁻³⁶ Australia, Canadá y Estados Unidos dan cobertura a la tiazolidinedionas para la indicación evaluada.^{17,37-39} La rosiglitazona se no se encuentra autorizada para su comercialización en Europa debido al perfil de efectos adversos, por lo tanto, los países europeos relevados solo dan cobertura a la pioglitazona.⁴⁰⁻⁴³

Las guías de práctica clínicas relevadas mencionan a las tiazolidinedionas en monoterapia, (cuando hay intolerancia a metformina) en terapia doble y triple, pero en ningún caso las recomiendan como tratamiento de primera elección.^{1,44-47}

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

Financiador o Institución		País	Año	DMT2	
				Pioglitazona	Rosiglitazona
Políticas de Cobertura	ARGENTINA				
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) ^{24,25}	Argentina	2004/2016	NM*/NM*	NM*/NM*
	Resolución 1156/14 ²⁶	Argentina	2014	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA				
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ^{27,28}	Brasil	2016	No	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar ^{29,30}	Brasil	2018	NM	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#) ³¹	Chile	2016	NM*	NM*
	POS (#) ^{32,33}	Colombia	2018	NM*	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) ³⁴	México	2017	Si	Si
	Fondo Nacional de Recursos (#) ^{35,36}	Uruguay	2018	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES				
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ⁴⁰	Alemania	2013	Si	NM
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) ^{38,39}	Australia	2018	Si	Si
	Provincial Funding Summary ⁴⁸	Canadá	2018	Si	Si
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ¹⁷	Canadá	2017	Si	Si
	Haute Autorité de Santé (HAS) ^{41,42}	Francia	2011	No	No
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ³⁷	EE.UU.	2010	Si	Si
	Aetna ⁴⁹	EE.UU.	2018	NM	NM
	Anthem ⁵⁰	EE.UU.	2018	NM	NM
	Cigna ⁵¹	EE.UU.	2018	NM	NM
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ⁴³	Reino Unido	2017	Si	NM
Guías de práctica	Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁴⁴	Internacional	2018	Si	Si
	Asociación Americana de Diabetes (ADA) ³	EE.UU.	2018	Si	Si
	Federación Internacional de la Diabetes ⁴⁶	Internacional	2017	Si	Si
	Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) ⁴⁷	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.

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 las 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 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, Federación Argentina de Diabetes y a la Sociedad Argentina de Medicina Interna General.

Informe de Respuesta Rápida

Tiazolidinedionas en diabetes mellitus tipo 2

Actualización del documento N° 691

Fecha de realización: Enero del 2019

ISSN 1668-2793

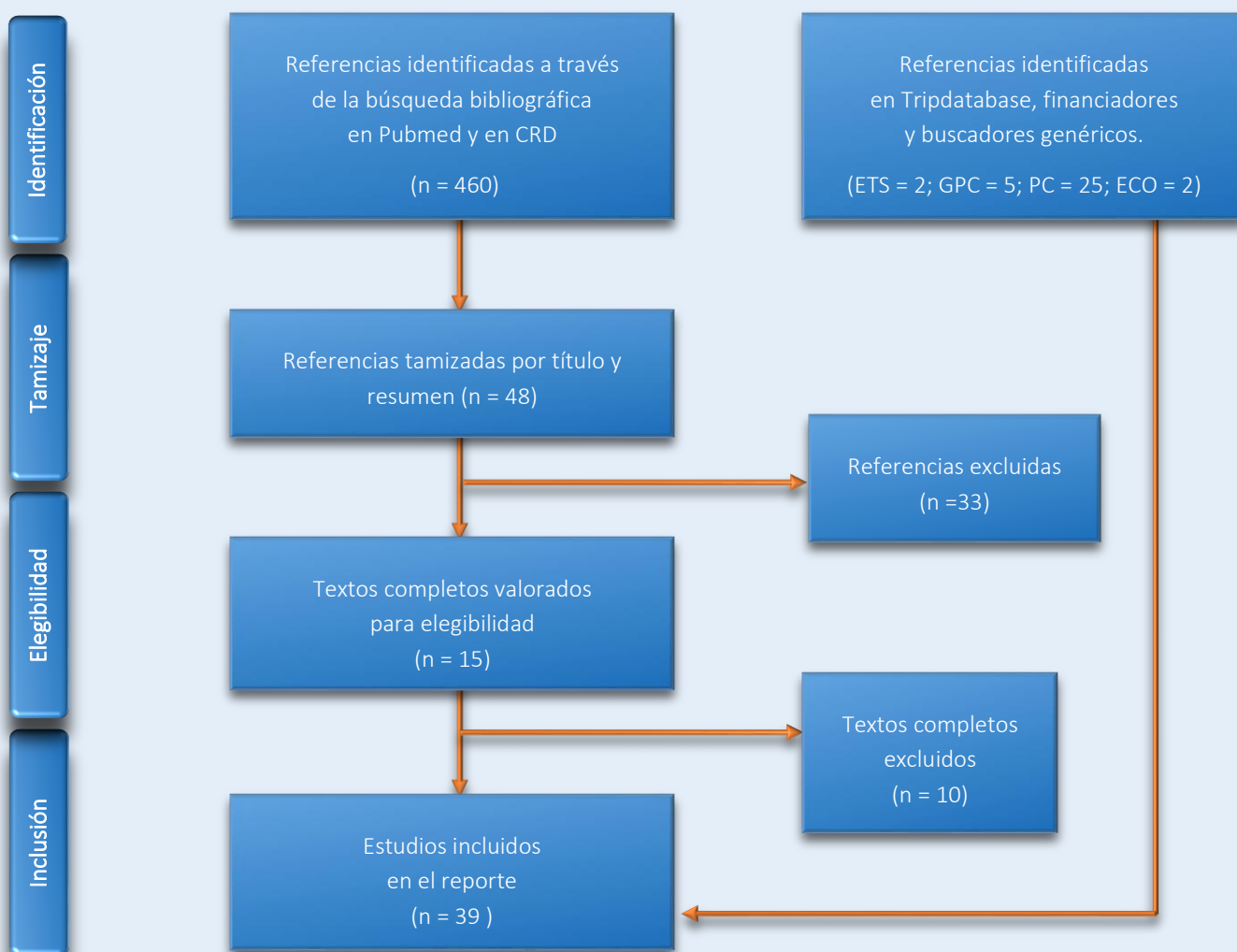
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

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 28 de Septiembre del 2018. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Diabetes Mellitus[Mesh] OR Diabet*[tiab] OR Diabetic*[tiab]) AND (Thiazolidinediones[Mesh] OR Thiazolidinedion*[tiab] OR Glitazones[tiab] OR Pioglitazone[tiab] OR Rosiglitazone[tiab])

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



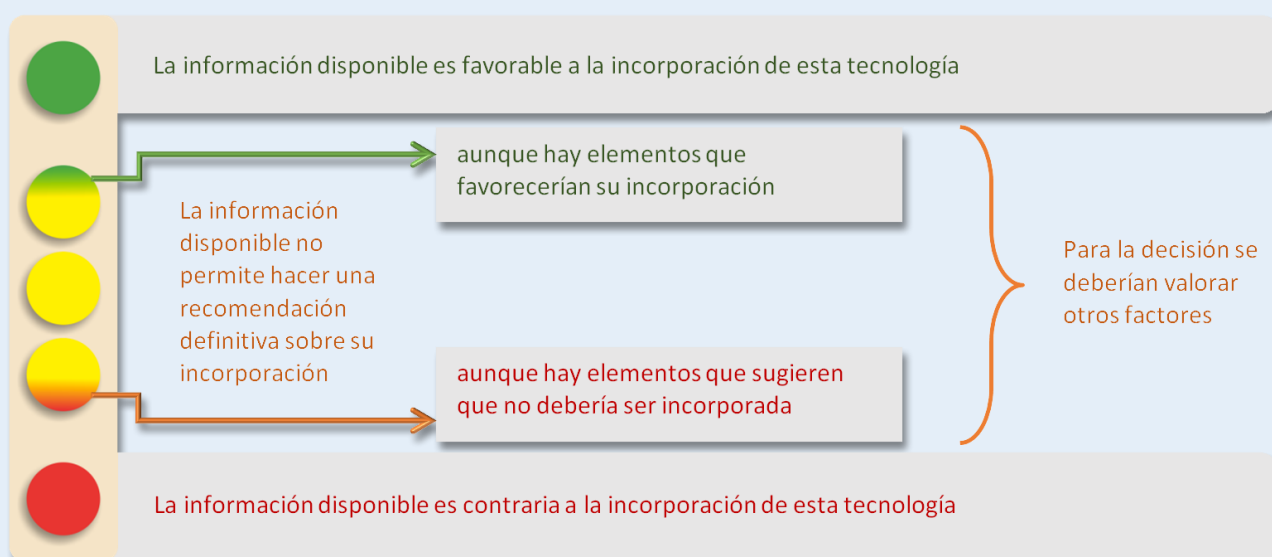
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

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	▪ 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	▪ 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	▪ 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	▪ 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	- 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	- 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: Pioglitazona en diabetes mellitus tipo 2

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura 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 pioglitazona en pacientes diabéticos tipo 2:

- En monoterapia en segunda línea de tratamiento, en pacientes con contraindicación o intolerantes a metformina.
- En combinación con metformina (terapia dual) en pacientes refractarios y que presenten contraindicación de recibir sulfonilureas. En combinación con sulfonilureas o DPP-4 (terapia dual) en pacientes intolerantes a metformina.
- En combinación con metformina y sulfonilurea (terapia triple), o metformina y SGLT-2, o en combinación con insulina asociado o no a otro antidiabéticos orales.

Como monoterapia en aquellos pacientes que no toleren o tengan contraindicación de recibir metformina, siempre que no pueda prescribirse en su lugar una sulfonilurea.

**DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN**

Pioglitazona se administra con una dosis inicial de 15 o 30 mg por vía oral una vez al día; titulación con incrementos de 15 mg hasta una dosis máxima de 45 mg al día. La dosis debe ajustarse con el uso concomitante con inhibidores fuertes del CYP2C8 (ej: gemfibrozil). Previo a iniciar el tratamiento se debe obtener una prueba de la función hepática.

Criterio de mantenimiento: se evaluará cada tres a seis meses la eficacia de la terapia.

**REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA**

Solicitud por parte de un médico clínico o 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 función hepática. El financiador podrá solicitar información adicional en caso de ser necesario.

Su empleo está contraindicado en pacientes con falla cardíaca congestiva sintomática o con clasificación de NYHA III y IV. No se recomienda su empleo en pacientes con cáncer de vejiga activo o con antecedentes del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 con Medicina Basada en la Evidencia. 2013; https://issuu.com/alad-diabetes/docs/guias_alad_2013. Accessed September 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. Accessed September 2018.
3. King T E, Flaherty K R, Hollingsworth H. Approach to the adult with interstitial lung disease: Clinical evaluation. UpToDate. 2018; www.uptodate.com. Accessed November 2018.
4. Dungan K, DeSantis A. UpToDate. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. 2018; www.uptodate.com. Accessed September 2018.
5. McCulloch DK, Nathan DM, Mulder JE. UpToDate. Thiazolidinediones in the treatment of diabetes mellitus. 2018; www.uptodate.com. Accessed September 2018.
6. U.S Food & Drug Administration (FDA). Rosiglitazone maleate. 1999; <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021071>. Accessed September 2018.
7. U.S Food & Drug Administration (FDA). Pioglitazone Hydrochloride. 1999; <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021073>. Accessed September 2018.
8. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Pioglitazona. 2010; http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/julio_2010/Dispo_4289-10.pdf. Accessed September 2018.
9. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Rosiglitazona. 2010; http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2010/Dispo_2633-10.pdf. Accessed September 2018.
10. European Medicines Agency (EMA). Pioglitazone. 2000. <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/actos>. Accessed September 2018.
11. European Medicines Agency (EMA). Rosiglitazone. 2010; <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/avandia>. Accessed September 2018.
12. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Jama*. Jul 19 2016;316(3):313-324.
13. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. Jun 7 2016;164(11):740-751.
14. Pladevall M, Riera-Guardia N, Margulis AV, Varas-Lorenzo C, Calingaert B, Perez-Gutthann S. Cardiovascular risk associated with the use of glitazones, metformin and sulfonylureas: meta-analysis of published observational studies. *BMC cardiovascular disorders*. Jan 15 2016;16:14.
15. Bosetti C, Rosato V, Buniato D, Zamboni A, La Vecchia C, Corrao G. Cancer risk for patients using thiazolidinediones for type 2 diabetes: a meta-analysis. *The oncologist*. 2013;18(2):148-156.
16. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. Jan 6 2009;180(1):32-39.
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). New Drugs for Type 2 Diabetes: Second-Line Therapy. Recommendations Report. 2017; https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0012_T2DM_Final_Recommendations.pdf. Accessed September 2018.
18. The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Rosiglitazone and Pioglitazone for Patients with Type 2 Diabetes: Safety. 2010; <https://cadth.ca/rosiglitazone-and-pioglitazone-patients-type-2-diabetes-safety-0>. Accessed September 2018.
19. Valentine WJ, Tucker D, Palmer AJ, Minshall ME, Foos V, Silberman C. Long-term cost-effectiveness of pioglitazone versus placebo in addition to existing diabetes treatment: a US analysis based on PROactive. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. Jan-Feb 2009;12(1):1-9.
20. Banco de la Nación Argentina. Cotización de divisas. 2018; <http://www.bna.com.ar/Personas>. Accessed Septiembre 2018.
21. Kairos web. Rosiglitazona. 2018; <http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-glimide-12148>. Accessed September 2018.
22. Kairos web. Pioglitazona. 2018; <http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-cereluc-12315>. Accessed September 2018.
23. Kairos web. 2018; <http://ar.kairosweb.com/>. Accessed September 2018.

24. Ministerio de Salud. Salud Pública. Resolución 310/2004. Programa Médico Obligatorio (PMO). Anexo II. Catálogo de prestaciones. 2004; <https://www.sssalud.gob.ar/normativas/consulta/000595.pdf>. Accessed September 2018.
25. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Unico de Reintegro (S.U.R). Resolución 400/2016. Anexo IV. 2016; <https://www.boletinoficial.gob.ar/#!DetalleNorma/152932/20161028>. Accessed September 2018.
26. Ministerio de Salud de la Nación. Resolución 1156/2014. 2014; http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000540cnt-2014-08_Resolucion1156-2014-Diabetes.pdf. Accessed September 2018.
27. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Pioglitazona. 2016; http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Pioglitazona_D2_28jun2016.pdf. Accessed September 2018.
28. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Rosiglitazona. 2018; <http://conitec.gov.br/busca?searchword=rosiglitazona&ordering=newest&searchphrase=all&limit=20>. Accessed September 2018.
29. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Pioglitazona. 2018; <http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?f=1&q=PIOGLITAZONA&Search=>. Accessed September 2018.
30. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Rosiglitazona. 2018; <http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?f=1&q=rosiglitazona&Search=>. Accessed September 2018.
31. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Listado de prestaciones específicas. Anexo Decreto. Régimen de Garantías Explícitas en Salud 2016 - 2018. 2016; http://www.farma-erp.cl/biblioteca/Listado_Prestaciones_Especificas_Anexo_Decreto_AUGE_2016.pdf. Accessed September 2018.
32. Ministerio de Salud. Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Pioglitazona. 2018; <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freeseachresults.aspx?k=pioglitazona&scope=Todos>. Accessed September 2018.
33. Ministerio de Salud. Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Rosiglitazona. 2018; <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freeseachresults.aspx?k=rosiglitazona&scope=Todos>. Accessed September 2018.
34. Consejo de Salubridad General (CSG) de México. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. 2017; http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2017/EDICION_2017_MEDICAMENTOS-FINAL.pdf. Accessed September 2018.
35. Fondo Nacional de Recursos de Uruguay. Pioglitazona. 2018; <http://www.fnr.gub.uy/search/node/pioglitazona>. Accessed September 2018.
36. Fondo Nacional de Recursos de Uruguay. Rosiglitazona. 2018; <http://www.fnr.gub.uy/search/node/rosiglitazona>. Accessed September 2018.
37. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Thiazolidinediones. 2010; https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/downloads/2010PtSafetyReportEnhanced_memo_093010.pdf. Accessed September 2018.
38. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Pioglitazone. 2018; <http://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=pioglitazone>. Accessed September 2018.
39. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Rosiglitazone plus metformine. 2018; <http://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=rosiglitazone>. Accessed September 2018.
40. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Thiazolidinedione. 2013; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2413/2018-05-09_Modul2_Ertugliflozin-Sitagliptin.pdf. Accessed September 2018.
41. Haute Autorité de Santé (HAS). Pioglitazone. 2011; https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/actos_ct_10961.pdf. Accessed September 2018.
42. Haute Autorité de Santé (HAS). Rosiglitazone. 2011; https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/avandia_avandamet_ct_9105.pdf. Accessed September 2018.
43. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management. 2017; <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>. Accessed September 2018.
44. Roglic G, Norris SL. Medicines for treatment intensification in type 2 diabetes and type of insulin in type 1 and type 2 diabetes in low-resource settings: Synopsis of the world health organization

- guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in nonpregnant adults with diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine*. 2018.
45. Standards of Medical Care in Diabetes-2018 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. Jan 2018;36(1):14-37.
 46. 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 September 2018.
 47. Faingold MC, Commendatore V, González C ea. 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.
 48. Ministry of Health and Long-term Care Exceptional Access Program (EAP). EAP Reimbursement Criteria for Frequently Requested Drugs. 2018; http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/pdf/frequently_requested_drugs.pdf. Accessed September 2018.
 49. Aetna. Thiazolidinedione. 2018; <https://www.aetna.com/search-results.html?query=thiazolidinedione>. Accessed September 2018.
 50. Anthem. Thiazolidinedione. 2018; <https://www.anthem.com/search/?q=thiazolidinedione>. Accessed September 2018.
 51. Cigna. Thiazolidinedione. 2018; <https://www.cigna.com/search?query=thiazolidinedione>. Accessed September 2018.