IECS
INSTITUTO DE EFECTIVIDAD CLINICA Y SANITARIA

Inhibidores de SGLT2 para Insuficiencia Cardíaca

Mayo 2021

Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida Nº 831

Agregado de Inhibidores de SGLT2 al tratamiento estándar optimizado en Insuficiencia Cardíaca

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

La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que favorecerían 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

Agregado de inhibidores de SGLT2 al tratamiento estándar optimizado versus agregado de sacubitril/valsartan al tratamiento estándar optimizado en Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección deteriorada

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

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

Evidencia baja: Desciende un nivel dado que es una comparación indirecta en la que no es posible constatar principio de coherencia y por imprecisión.

Dado que la tecnología es al menos tan efectiva como su comparador sacubitrilo/valsartan, la toma de decisión acerca de que tecnología incluír debería basarse en otros factores como estrategias de precios, accesibilidad, equidad, etc .

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: Larrea Bonavento, A Alcaraz, V Alfie, F Argento, R Klappenbach, A Bardach, A Ciapponi, A García Martí, F Augustovski, Pichon-Riviere, A. ***Inhibidores de SGLT2 en Insuficiencia Cardíaca.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida Nº 831, Buenos Aires, Argentina. Mayo 2021. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

CONCLUSIONES

Evidencia de alta calidad muestra que el agregado de inhibidores de SGLT2 al tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca, sobretodo en pacientes con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor al 40%, disminuye en forma considerable la mortalidad cardiovascular, las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y el tiempo a la hospitalización frente a placebo. Estos resultados fueron consistentes tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos.

Evidencia de baja calidad proveniente de comparaciones indirectas sugiere que el agregado de inhibidores de SGLT2 al tratamiento estándar optimizado de la insuficiencia cardíaca en pacientes con fracción de eyección menor al 40%, sería al menos tan efectivo como el agregado de sacubitrilo/valsartán en reducir la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

Las guías de práctica clínica evaluadas recomiendan su agregado a la terapia estándar tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos con fracción de eyección menor al 40% (Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología, Colegio estadounidense de Cardiología, Sociedad Cardiovascular Canadiense, etc.)

Financiadores de salud estatales de Canadá y Reino Unido brindan cobertura para inhibidores de SGLT2 en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, mientras que financiadores estatales de Brasil, Alemania y algunos financiadores privados estadounidenses sólo brindan cobertura sólo en pacientes diabéticos tipo 2.

No se encontraron estudios de costo-efectividad ni impacto presupuestario en Argentina; dapaglifozina resultó costo-efectiva en países de altos ingresos como Reino Unido, Alemania, España, Australia, así como en China y Tailandia. Empagliflozina resultó costo-efectiva en Reino Unido.

SGLT2 INHIBITORS IN HEART FAILURE

CONCLUSIONS

High-quality evidence shows that adding SGLT2 inhibitors to standard optimized treatment for heart failure, mainly in patients with decreased left ventricle ejection fraction under 40%, significantly reduces cardiovascular mortality, hospitalizations due to heart failure and hospitalization times when compared with placebo. These results were consistent both in diabetic and non-diabetic patients.

Low-quality evidence, obtained from indirect comparisons, suggests that adding SGLT2 inhibitors to the standard optimized treatment for heart failure in patients with a left ventricle ejection fraction lower under 40%, would be, at least, as effective as adding sacubitril/valsartan in reducing cardiovascular mortality and hospitalizations due to heart failure.

The clinical practice guidelines assessed recommend adding it to standard treatment, both in diabetic and non-diabetic patients with an ejection fraction under 40% (Argentine Society of Cardiology, Argentine Federation of Cardiology, American College of Cardiology, Canadian Cardiovascular Society.

Public health funders from Canada and the United Kingdom cover SGLT2 inhibitors in patients with symptomatic heart failure with decreased left ventricle ejection fraction, while public funders from Brazil, Germany and some United States private funders just cover it in Type 2 diabetes patients.

No cost-effectiveness or budget impact studies have been found in Argentina.

Dapaglifozin proved to be cost-effective in high-income countries such as the United Kingdom, Germany, Spain, Australia as well as in China and Thailand. Empaglifozin proved to be cos-effective in the United Kingdom.

To cite this document in English: Larrea Bonavento, A Alcaraz, V Alfie, F Argento, R Klappenbach, A Bardach, A Ciapponi, A Garcia Marti, F Augustovski, P Pichon Riviere. **SGLT2 inhibitors in heart failure.** Health Technology Assessment, Rapid Response Report Nº 831, Buenos Aires, Argentina. May 2021. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico que representa la etapa terminal de varias cardiopatías. Se produce por una falla en la función de bomba del corazón, definida como la incapacidad para mantener adecuadamente la circulación sanguínea de acuerdo a los requerimientos metabólicos del organismo. La causa más frecuente de IC en la enfermedad coronaria, siendo otras causas las valvulopatías, miocardiopatías y cardiopatías congénitas.[1,2] La IC representa uno de los motivos más frecuentes de consulta en la sala de emergencias y una causa habitual de hospitalización en unidades de cuidados intensivos. La prevalencia en la población adulta de los Estados Unidos oscila entre el 1% al 2% y alcanza el 10% en personas de entre 75 y 80 años.[2,3] En Argentina, la prevalencia se estima en 1 a 1,5%.[4] Se puede clasificar según la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) en cuatro clases funcionales desde leve a severa (I-IV).

El diagnóstico se realiza a través de la anamnesis y examen físico característicos. Como complemento del cuadro clínico y debido a que muchas veces puede ser difícil el diagnóstico, como en el caso de enfermedad leve o pacientes obesos, se pueden solicitar pruebas que reflejen cambios estructurales cardiacos o signos de congestión en el paciente. Además, debido a que la función ventricular se acompaña de una activación del sistema neuro-humoral, la determinación de niveles elevados de péptido natriurético cerebral (siendo los más utilizados BNP y NT-BNP) es de utilidad tanto para el diagnóstico como para el seguimiento del paciente.[4]

Entre los tratamientos farmacológicos estándares propuestos para la IC se encuentran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril, lisinopril, etc) los antagonistas de la aldosterona (espironolactona, eplerenona, etc), los bloqueadores del receptor de angiotensina (candesartán, losartán, valsartán, etc), los beta-bloqueantes (propanolol, cervedilol, atenolol, etc), la digoxina y los diuréticos (furosemida, ácido etacrínico, espironolactona, etc). Recientemente se introdujo a los inhibidores de neprilisina (sacubitrilo), entre otros, dado que pueden mejorar la mortalidad e internaciones por insuficiencia cardiaca pero con un impacto presupuestario elevado.[4]

Dentro de este grupo nuevo de drogas, se postula el agregado de inhibidores del cotransportador sodio/glucosa 2 (SGLT2i) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

2. Tecnología

La empagliflozina, la canagliflozina y la dapagliflozina son inhibidores selectivos del cotransportador SGLT-2 (SGLT2i). Reducen la glucemia bloqueando la reabsorción renal de la glucosa filtrada, y disminuyen el umbral renal para su reabsorción, aumentando así su excreción urinaria. Canagliflozina se administra por vía oral antes de la primera comida del día.[5] 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.[5]

Dapagliflozina recibió aprobación para su uso en insuficiencia cardíaca con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en Argentina, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) y la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*).[6,7,8] Canagliflozina y empagliflozina recibieron aprobación por la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) para su uso en Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) con insuficiencia cardíaca en 2019 y 2018 respectivmente.[9,10]

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 SGLT2i para pacientes con insuficiencia cardíaca.

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 adultos con insuficiencia cardíaca.
Intervención	Inhibidores SGLT-2: empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina.
Comparador	Tratamiento estándar óptimo (IECAs, ARAs, Betabloqueantes, Antagonistas receptor mineralocorticoides, Diuréticos) Sacubitrilo/valsartán
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Efectividad: mortalidad cardiovascular y por todas las causas, hospitalización por falla cardíaca y por todas las causas, síntomas de falla cardíaca, calidad de vida. Seguridad: efectos adversos asociados al tratamiento.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron dos RS, un ECAs, cuatro GPC, cinco evaluaciones económicas, y trece informes de políticas de cobertura de SGLT2i en insuficiencia cardíaca.

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

5.1 Eficacia y seguridad

Butler y cols publicaron en 2020 una revisión sistemática con meta-análisis para evaluar eficacia y seguridad del agregado de SGLT2i (empaglifloina, dapagliflozina y canagliflozina) al tratamiento estándar optimizado en insuficiencia cardíaca.[11] Se incluyeron siete ECAs controlados publicados hasta Noviembre 2020 con un total de 16.820 pacientes con falla cardíaca, de los cuales 8.884 recibieron SGLT2i y 7.936 placebo. De ellos, 11.381 pacientes (5.750 en grupo SGLT2i y 5.631 en el grupo placebo) presentaban reducción de la FEVI al menos menor al 40%, y 2.554 pacientes (1.447 en grupo SGLT2i y 1.107 en el grupo placebo) tenía función preservada del ventrículo izquierdo (VI). Los SGLT2i en comparación con placebo redujeron significativamente en el criterio de valoración combinado de primera hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte por causa cardiovascular (HR: 0,77; IC95%: 0,72 - 0,83; p <0,001; I^2 = 0%), así como la mortalidad cardiovascular (HR: 0,87; IC95%: 0,79 - 0,96; p = 0,005; I^2 = 0%), el tiempo a la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR: 0,71; IC95%: 0,64 - 0,78; p <0,001; I^2=0) y la mortalidad por todas las causas (HR: 0,89; IC95%: 0,82 - 0,96; p = 0,004; I^2 = 0) por separado. No se observó diferencia entre los subgrupo al estratificar por estado de Diabetes Mellitus, tanto en la población general con insuficiencia cardíaca, como para la población con reducción de la FEVI. La incidencia de eventos adversos serios (depleción de volumen, hipotensión,

hipoglucemia, fracturas e infecciones del tracto urinario) y falla renal aguda fueron significativamente inferior en la rama SGLT2i. No hubo diferencias en la tasa de discontinuación debido a eventos adversos frente a placebo. Sin embargo, el uso de SGLT2i se asoció con un aumento en el riesgo de amputaciones (RR: 1,57; IC95%: 1,04 – 2,35; p = 0,03; I^2 = 0%).

Aimo y cols publicaron en 2020 una revisión sistemática con meta-análisis en red para comparar eficacia de los SGLT2i dapagliflozina y empagliflozina, sacubitril/valsartan, vericiguat y cuidados estándar en pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI disminuida al 40%.[12] Se incluyeron seis ECAs, uno de sacubitril/valsartan, dos de vericiguat (uno de fase 2), dos para dapagliglozina y uno para empagliflozina con un total de 22.820 pacientes. Todas las intervenciones evaluadas confirieron un beneficio en la sobrevida de pacientes con insuficiencia cardíaca con disminución de FEVI. SGLT2i mostró la mayor reducción relativa en el criterio combinado de primera hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte por causa cardiovascular en comparación con estándar de cuidados (HR 0,74; IC95%: 0,67 - 0,81). Frente a sacubitril/valsartan el HR fue de 0,92 (IC95%: 0,81 - 1,05), y frente a vericiguat fue de 0,83 (HR 0,83; IC95%: 0,73 - 0,94). En comparaciones indirectas, los SGLT2i presentaron una reducción del riesgo absoluto del criterio de valoración combinado de primera hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte por causa cardiovascular en comparación con sacubitril/valsartan (diferencia de medias agrupadas: −2%; IC95%: -5 a -2%), y con vericiguat (diferencia de medias agrupada: −3%; IC95%: -7 a -1%). No se encontraron diferencias significativas en mortalidad cardiovascular al comparar SGLT2i con sacubitril/valsartan (HR: 1,04; IC95% 0,88 – 1,24) y vericiguat (HR: 0,88; IC95%: 0,63 - 1,22). Los SGLT2i mostraron mejores resultados en hospitalización por IC frente a cuidados estándar (HR 0,69; IC95%: 0,62 - 0,77), vericiguat (HR 0,77; IC 95%: 0,66 - 0,89) y sacubitril/valsartan (HR: 0,87; IC95%: 0,75 - 1,02) aunque no alcanzo significancia estadística en esta última comparación.

Santos-Gallego y cols publicaron en 2021 un ECA para evaluar el efecto de empagliflozina en función y volúmenes del VI, capacidad funcional y calidad de vida en pacientes no diabéticos con insuficiencia cardíaca con disminución de FEVI. Incluyeron 86 pacientes que fueron aleatorizados 1:1 a recibir empagliflozina o placebo. Empaglifozina se asoció con una reducción significativa de los volúmenes ventriculares de fin de diástole y fin de sístole, disminución de masa cardíaca y aumento de la FEVI, así como de consumo pico de O_2, test de caminata de seis minutos y calidad de vida; p< 0,001).

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, del inglés *National Institute for Health and Carel Excellence)* publicó en 2021 un informe de ETS sobre el uso de Dapagliflozina para el tratamiento de la IC crónica con reducción de FEVI en el que recomienda la adición de dapagliflozina al tratamiento estándar optimizado (incluyendo sacibitri/valsartan en algunos casos) en pacientes con IC sintomática con reducción de FEVI.[13] Asimismo, se encuentra en proceso un informe de ETS sobre el uso de Empagliflozina.[14]

5.3 Costos de la tecnología

El costo del tratamiento mensual con 10mg/día de empagliflozina es de aproximadamente ARS 8.900 equivalentes a USD 93 (dólares estadounidenses).[15,16] El de dapagliflozina 10 mg/día, es de ARS 6900,

equivalentes a USD 72 (dólares estadounidenses).[17,16] El costo aproximado de un mes de tratamiento con sacubitrilo/valsartan es de ARS 11.000, equivalentes a USD 110 (dólares estadounidenses). [18,16]

Se recabaron tres informes tres costo-efectividad evaluando el agregado de dapagliflozina al tratamiento estándar de insuficiencia cardíaca con disminución de FEVI. Uno de ellos desde la perspectiva de un financiador chino en el que el agregado de dapagliflozina resultó ser costo-efectivo con una tasa de costo efectividad incremental (CEI) de USD 3.827/AVAC.[19] En un informe desde la perspectiva del sistema de salud público de Australia, dapagliflozina resultó costo-efectiva con una tasa de CEI de A$ 12.482/AVAC.[20] Los subanálisis en pacientes con y sin diabetes resultaron similares (A$ 13.234 y A$ 13.386 respectivamente). En un informe multinacional desde la perspectiva de financiadores de salud de Reino Unido, Alemania y España, se estimó que dapagliflozina aumentaba los AVAC y reducía las hospitalizaciones por IC de por vida con una razón de costo-efectividad de £ 5.822, € 5.379 y € 9.406/AVAC respectivamente, resultando costo-efectiva con los umbrales de disposición a pagar de los tres países.[21] Asimismo, en un informe de costo-efectividad desde la perspectiva de financiadores de salud tailandeses resultó costo-efectiva con una tasa de CEI de 1.991 USD/AVAC.[22]

En cuanto a empagliflozina, un estudio de costo-efectividad en pacientes diabéticos tipo 2 con insuficiencia cardíaca evaluó el agregado de empagliflozina al estándar de cuidado en Reino Unido.[23] Empagliflozina se asoció con un mayor promedio de expectativa y calidad de vida a un costo superior, lo que resultó en una tasa de CEI de £ 2093 por AVAC, siendo costo-efectiva desde esta perspectiva.

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 las recomendaciones conjuntas de la Sociedad Argentina de Cardiología y la Federación Argentina de Cardiología para el manejo de la Insuficiencia Cardíaca de 2020, se recomienda el uso de gliflozinas en pacientes con IC con disminución de la fracción de eyección del VI (FE del VI ≤40%), con o sin DM2. Menciona entre los efectos adversos más comunes: infecciones micóticas del tracto genital (vulvovaginitis, balanitis), depleción de volumen, cetoacidosis diabética euglucémica, elevación del magnesio, dosis dependiente y con menor frecuencia con dapagliflozina, alteraciones en el nivel del sodio (aumento con empagliflozina y descenso con canagliflozina) y aumento leve de fosfato sérico; sin afectarse el potasio y calcio.[24]

El Colegio Estadounidense de Cardiología (*American College of Cardiology*) en su actualización 2021 de la GPC del 2017 sobre optimización del tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca recomienda la adición al tratamiento estándar optimizado de SGLT2i en IC con disminución de la FEVI (≤ 40%) y clase funcional clase II-IV en pacientes diabéticos y no diabéticos. Recomienda dapagliflozina en eGFR <30 mL/min/1.73 m^2 y empagliflozina en eGFR <20 mL/min/1.73 m^2. Menciona el riesgo aumentado de infecciones genitales micóticas y de depleción de volumen (considerar alterar dosis de diuréticos si es aplicable).[25]

La GPC de la Sociedad Canadiense de Cardiología (*Canadian Cardiovascular Society*) de 2020 Recomienda el uso de SGLT2i en pacientes con IC leve a moderado con FEVI ≤ 40% y sin diabetes concomitante (Recomendación condicional, evidencia de alta calidad). Menciona que SGLT2i pueden provocar reducción temporal de la tasa de filtrado glomerular hasta en un 15%, que generalmente resuelve entre 1 y 3 meses, y que han sido asociados con lesión renal aguda, lo que justifica un mayor control en aquellos casos.[26]

La Fundación Nacional del Corazón de Australia y la Sociedad Cardiológica de Australia y Nueva Zelanda en su GPC del 2018 recomienda los SGLT2i en pacientes con DM2 asociada con enfermedad cardiovascular e insuficiente control glucémico con metformina.[27]

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	IC en no diabéticos	IC en Diabéticos
Políticas de Cobertura	**ARGENTINA**				
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#)[28,29]	Argentina	2016	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA				
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS[30]	Brasil	2020	NM	Si (dapagliflozina) NO (empagliflozina) #
	Agência Nacional de Saúde Suplementar[31]	Brasil	2018	NM	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#)[32]	Chile	2018	NM*	NM*
	POS (#)[33]	Colombia	2018	NM*	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#)[34]	México	2018	NM*	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#)[35]	Uruguay	2018	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES				
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)[36]	Alemania	2019	NM	Si (Dapagliflozina)#
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#)[37]	Australia	2018	NM*	NM*
	Provincial Funding Summary[37]	Canadá	2021	NM	NM
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)[38]	Canadá	2020	Sí (Dapagliflozina)	Sí (Dapagliflozina)
	Haute Autorité de Santé (HAS)[39]	Francia	2021	NM	NM
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)[40]	EE.UU.	2021	NM	NM
	Aetna[41]	EE.UU.	2020	NM	SI (Canagliflozina – Empagliflozina)#
	Anthem[42]	EE.UU.	2021	NM	NM
	Cigna[43]	EE.UU.	2021	NM	Si (Dapagliflozina – Empagliflozina)#
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)[13,14]	Reino Unido	2021	Sí (Dapagliflozina) Empagliflozina en evaluación	Sí (Dapagliflozina)
Guías de práctica	Sociedad Argentina de Cardiología y Federación Argentina de Cardiología [24]	Argentina	2020	Sí (SGLT2i)	Sí (SGLT2i)
	American College of Cardiology [25]	Estadounidense	2021	Sí (SGLT2i)	Sí (SGLT2i)
	Canadian Cardiovascular Society[26]	Canadá	2020	Sí (SGLT2i)	Sí (SGLT2i)
	National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand[27]	Australia	2018	NM	Si (SGLT2i)

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.*

 # Políticas de Cobertura en Diabetes.

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 durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, 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. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: A Janssen, Boehringer Ingelheim, Federación Argentina de Cardiología, Sociedad Argentina de Cardiología. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. 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.*

Informe de Respuesta Rápida N° 831

Inhibidores de SGLT2 en Insuficiencia Cardíaca

Fecha de realización: Mayo del 2021

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 17/03/2021. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

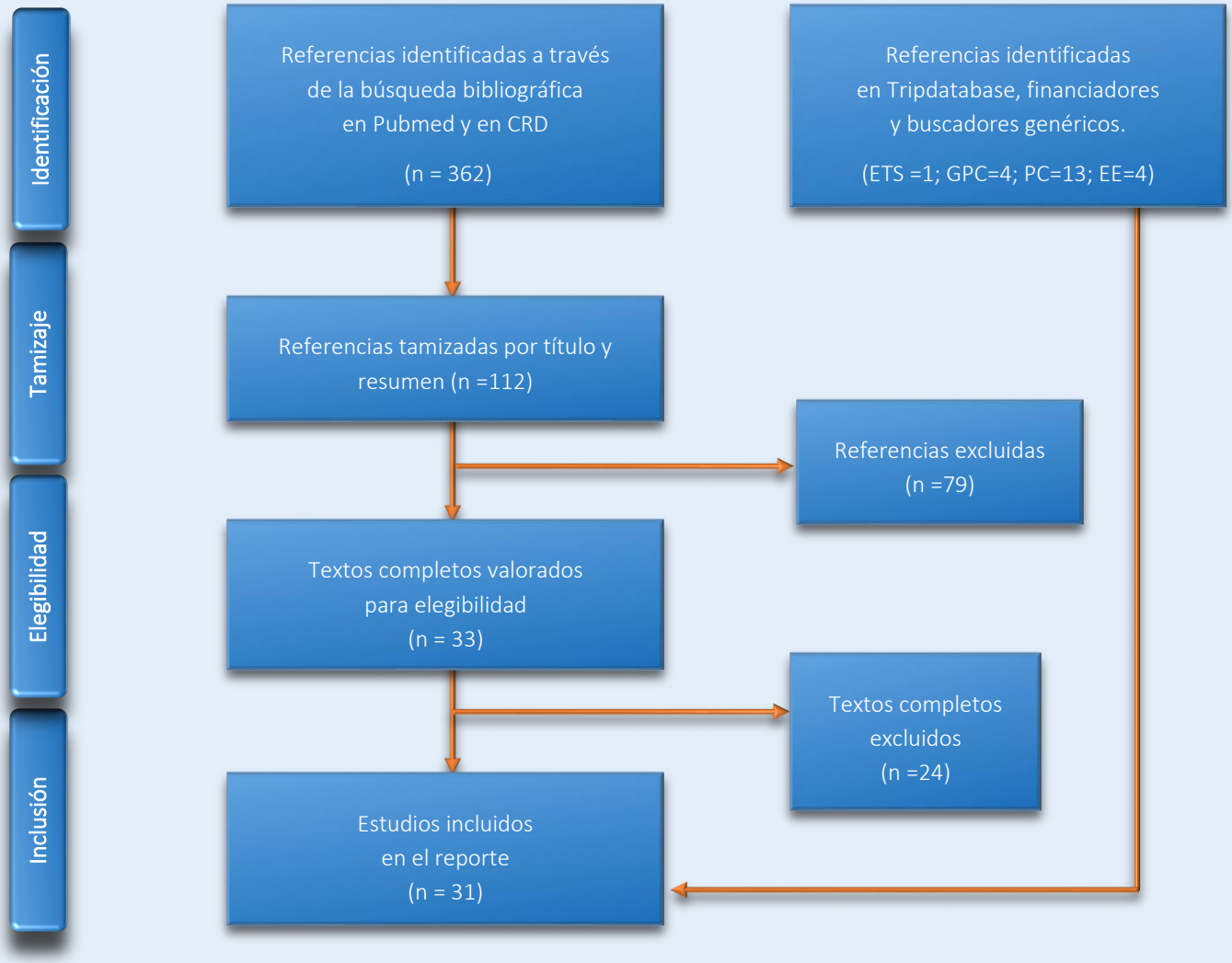
(Heart Failure[MeSH] OR Cardiac Failure[tiab] OR Heart Failure[tiab] OR Heart Decompensat*[tiab] OR Cardiac Decompensat*[tiab] OR Cardiac Decompansat*[tiab] OR Myocardial Failure[tiab] OR Myocardial Decompensat*[tiab] OR Cardiac Insufficiency[tiab] OR Heart Insufficiency[tiab]) AND (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors[Mesh] OR SGLT2[tiab] OR SGLT-2[tiab] OR Dapagliflozin[tiab] OR Gliflozin*[tiab] OR Empagliflozin*[tiab] OR Canagliflozin*[tiab]) AND (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 (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[all] OR Technology Appraisal[all] OR HTA[all] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))

Se realizó un esfuerzo adicional por obtener información de costo-efectividad, para ello se utilizó la siguiente búsqueda:

((Heart Failure[MeSH] OR Cardiac Failure[tiab] OR Heart Failure[tiab] OR Heart Decompensat*[tiab] OR Cardiac Decompensat*[tiab] OR Cardiac Decompansat*[tiab] OR Myocardial Failure[tiab] OR Myocardial Decompensat*[tiab] OR Cardiac Insufficiency[tiab] OR Heart Insufficiency[tiab]) AND (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors[Mesh] OR SGLT2[tiab] OR SGLT-2[tiab] OR Dapagliflozin[tiab] OR Gliflozin*[tiab] OR Empagliflozin*[tiab] OR Canagliflozin*[tiab])) AND ((Value of Life[Mesh] OR Economics, Dental[Mesh] OR Economics, Hospital[Mesh] OR Economics, Medical[Mesh] OR Economics, Pharmaceutical[Mesh] OR Economics, Nursing[Mesh] OR "Fees and Charges"[Mesh] OR Budgets[Mesh] OR Models, Economic[Mesh] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR Cost[tiab] OR Costs[tiab] OR Costed[tiab] OR Costly[tiab] OR Economic*[ti] OR Pharmacoeconomic*[tiab] OR Price*[tiab] OR Pricing[tiab] OR Contingent Valuat*[tiab] OR "Willingness to Pay"[tiab] OR Conjoint Analysis[tiab] OR DALY*[tiab] OR QALY*[tiab] OR Burden[tiab] OR Quality-Adjusted[tiab] OR Expenditure*[tiab] OR Out-of-Pocket[tiab]))

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

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



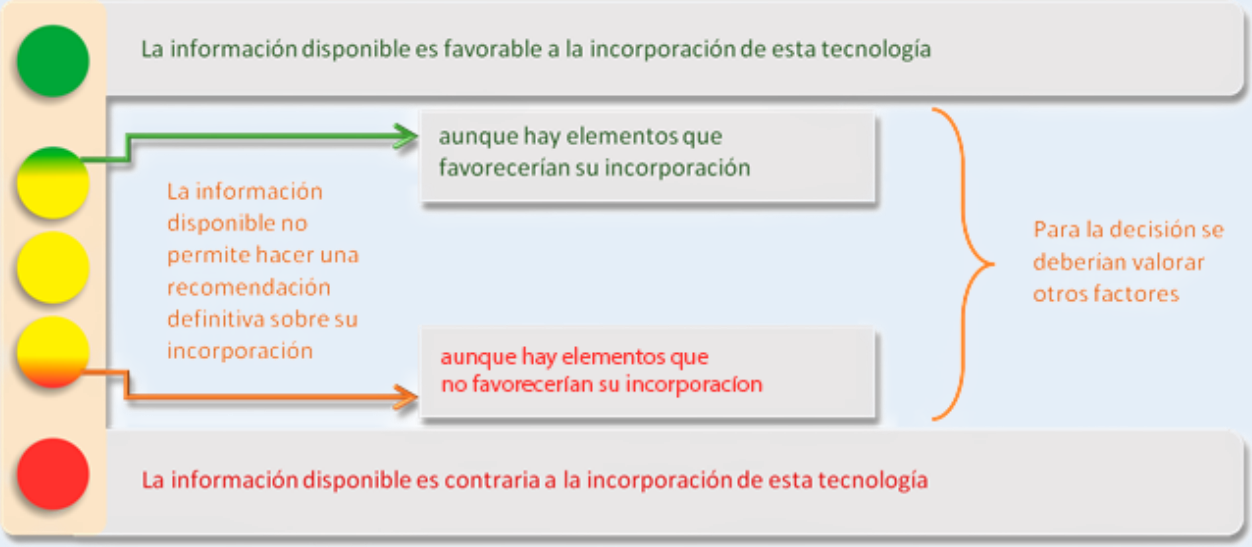
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

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 ≤0,85) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR ≤0,75)
Considerable	▪ Sobrevida (RR >0,85 y ≤ 0,95) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR >0,75 y ≤0,90) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR ≤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 ≤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 02/2020. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Inhibidores de SGLT2 en Insuficiencia Cardíaca

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

Pacientes adultos con insuficiencia cardíaca sintomática clase funcional II-IV con fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≤ 40% que reciban tratamiento estándar optimizado para insuficiencia cardíaca con IECAs, ARAs, Betabloqueantes, Antagonistas receptor mineralocorticoides y Diuréticos.

DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Empagliflozina 10 mg/dia, tratamiento crónico a evaluar mantenimiento en controles cardiológicos semestrales.

Dapagliflozina 10 mg/dia, tratamiento crónico a evaluar mantenimiento en controles cardiológicos semestrales.

REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Ej: Para la cobertura del tratamiento con SGLT2i el paciente deberá cumplir los siguientes requisitos:

Historia clínica con diagnóstico de insuficiencia cardíaca donde se documente que se encuentra con tratamiento estándar óptimo para insuficiencia cardíaca, y que presenta clase funcional II-IV.

Ecocardiograma actualizado que evidencie deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor a 40%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297-3317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641
2. Heidenreich PA, Fonarow GC, Breathett K, et al. 2020 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Adults With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(11):e000099. doi:10.1161/HCQ.0000000000000099
3. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JCJ, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194-202. doi:10.1001/jama.289.2.194
4. Consenso de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica. Argentina: Sociedad Argentina de Cardiología. https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2016/10/consenso-de-insuficiencia-cardiaca-cronica-2016-1.pdf. Accessed March 15, 2021.
5. De Santis A. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors For The Treatment Of Type 2 Diabetes Mellitus. UpToDate. uptodate.com. Published 2021. Accessed March 17, 2021.
6. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tenología Médica (A.N.M.A.T.). Disposición 9031. 2020. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2020/Dispo_9031-20.pdf. Accessed March 20, 2021.
7. Food and Drugs Administration. FDA approves new treatment for a type of heart failure. 2020. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-type-heart-failure. Accessed March 15, 2021.
8. European Medicines Agency. Forxiga (dapagliflozin). 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/forxiga-epar-medicine-overview_en.pdf. Accessed March 15, 2021.
9. Food and Drug Adminnistration. Approval Package for canagliflozin APPLICATION NUMBER: 204042Orig1s032. 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/204042Orig1s032Approv.pdf. Accessed March 17, 2021.
10. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information. Empagliflozin. 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/204629s018lbl.pdf. Accessed March 17, 2021.
11. Butler J, Usman MS, Khan MS, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis. *ESC Hear Fail*. 2020;7(6):3298-3309. doi:10.1002/ehf2.13169
12. Aimo A, Pateras K, Stamatelopoulos K, et al. Relative Efficacy of Sacubitril-Valsartan, Vericiguat, and SGLT2 Inhibitors in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cardiovasc drugs Ther*. October 2020. doi:10.1007/s10557-020-07099-2
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dapagliflozin for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction Technology appraisal guidance [TA679]. 2021. https://www.nice.org.uk/guidance/ta679. Accessed March 15, 2021.
14. National Institute for Health and Clinical Care Excellence (NICE). Empagliflozin for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction [GID-TA10719]. 2021. https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10719. Accessed March 15, 2021.
15. Vademecum Nacional de Medicamentos. A.N.M.A.T. Empagliflozina. 2021. https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/presentacion.zul.
16. Banco de la Nación Argentina. Cotización de divisas. https://www.bna.com.ar/Personas. Accessed March 15, 2021.
17. Vademecum Nacional de Medicamentos (A.N.M.A.T.). Dapagliflozina. https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/presentacion.zul. Accessed March 15, 2021.
18. Vademecum Nacional de Medicamentos (A.N.M.A.T.). Sacubitrilo/valsartan. 2021. https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul. Accessed March 17, 2021.
19. Yao Y, Zhang R, An T, Zhao X, Zhang J. Cost-effectiveness of adding dapagliflozin to standard treatment for heart failure with reduced ejection fraction patients in China. *ESC Hear Fail*. 2020;7(6):3582-3592. doi:10.1002/ehf2.12844
20. Savira F, Wang BH, Kompa AR, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin in chronic heart failure: an analysis from the Australian healthcare perspective. *Eur J Prev Cardiol*. July

2020:2047487320938272. doi:10.1177/2047487320938272
21. McEwan P, Darlington O, McMurray JJ V, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: a multinational health-economic analysis of DAPA-HF. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):2147-2156. doi:10.1002/ejhf.1978
22. Krittayaphong R, Permsuwan U. Cost-utility analysis of add-on dapagliflozin treatment in heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2021;322:183-190. doi:10.1016/j.ijcard.2020.08.017
23. Reifsnider OS, Kansal AR, Franke J, et al. Cost-effectiveness of empagliflozin in the UK in an EMPA-REG OUTCOME subgroup with type 2 diabetes and heart failure. *ESC Hear Fail*. 2020;7(6):3910-3918. doi:10.1002/ehf2.12985
24. Recomendaciones conjuntas de la Sociedad Argentina de Cardiología y la Federación Argentina de Cardiología para el manejo de la Insuficiencia Cardíaca. Uso de nuevas drogas antidiabéticas en insuficiencia cardíaca. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2020;49:1-33.
25. Maddox TM, Januzzi JLJ, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversi. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(6):772-810. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.022
26. O'Meara E, McDonald M, Chan M, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: Clinical Trial Update on Functional Mitral Regurgitation, SGLT2 Inhibitors, ARNI in HFpEF, and Tafamidis in Amyloidosis. *Can J Cardiol*. 2020;36(2):159-169. doi:10.1016/j.cjca.2019.11.036
27. Atherton JJ, Sindone A, De Pasquale CG, et al. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Australia 2018. *Heart Lung Circ*. 2018;27(10):1123-1208. doi:10.1016/j.hlc.2018.06.1042
28. Ministerio de Salud. Salud Pública. Resolución 310/2004. Programa Médico Obligatorio (PMO). Anexo II. Catálogo de prestaciones. https://www.sssalud.gob.ar/normativas/consulta/000595.pdf. Published 2004. Accessed March 17, 2021.
29. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Unico de Reintegro (S.U.R). Resolución 400/2016. Anexo IV. https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/152932/20161028. Published 2016. Accessed March 17, 2021.
30. CONITEC. Informe de recomendación. Empagliflozina y Dapagliflozina para el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. 2020. http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/ES2020/20200917_Informe524_EmpagliflozinayDapagliflozina_DiabetesMellitus_Tipo2.pdf. Accessed March 17, 2021.
31. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Pareceres Técnicos da ANS. Brasil. 2021. http://www.ans.gov.br/aans/transparencia-institucional/pareceres-tecnicos-da-ans. Accessed April 2, 2021.
32. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Listado de prestaciones específicas. Régimen de Garantías Explícitas en Salud 2016 - 2018. https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/03/Lep_incluye-Decreto-8-de-2018.pdf. Published 2016. Acces.
33. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Obligatorio de Salud (POS). Colombia. https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/plan-obligatorio-de-salud-pos.aspx. Accessed March 17, 2021.
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. http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2017.
35. Fondo Nacional de Recursos de Uruguay. http://www.fnr.gub.uy/search/node/upadacitinib. Accessed March 12, 2021.
36. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients According to Section 35a SGB. https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-4088/2019-12-19_AM-RL-XII_D-461_Dapagliflozin_EN.pdf. Accessed March 15, 2021.
37. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. https://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=upadacitinib. Accessed March 12, 2021.
38. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation Dapagliflozin. 2020. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0642 Forxiga - CDEC Final Recommendation January 21%2C 2021_revised_redacted_for posting.pdf.
39. Haute Autorité de Santén(HAS). Opinions on medicines. France; 2021. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1455081/Home-page. Accessed March 15, 2021.
40. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). https://www.cms.gov/search/cms?keys=upadacitinib Accessed March 20, 2021.

41. Aetna. Pharmacy Clinical Policy Bulletins Aetna Non-Medicare Prescription Drug Plan. 2021. http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2020/Destination/Antidiabetic_Agents.html. Accessed March 20, 2021.
42. Anthem, Inc. Estados Unidos. 2021. https://www.anthem.com/. Accessed March 17, 2021.
43. Cigna. https://www.cigna.com/search?query=SGLT. Accessed March 12, 2021.