



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 004-DETS-IETSI-2021

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE DAPAGLIFLOZINA EN PACIENTES
ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 MAL CONTROLADA A
PESAR DE TERAPIA CON INSULINA BASAL MÁS METFORMINA,
CON ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD CORONARIA Y EPISODIOS
DE HIPOGLICEMIA**



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Enero, 2021



IETSI | INSTITUTO DE
EsSalud | EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Beatriz Paulina Ayala Quintanilla – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente - Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
4. Guido Jean Pierre Bendezu Quispe - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.



REVISOR CLÍNICO

- Alberto Alejandro Teruya Gibu – Médico Endocrinólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y revisor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de dapagliflozina en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 mal controlada a pesar de terapia con insulina basal más metformina, con antecedente de enfermedad coronaria y episodios de hipoglicemia. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 004-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú, 2021.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ACV	Accidente cerebrovascular
ADA	American Diabetes Association
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DPP4	Dipeptidil peptidasa-4
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
ECV	Enfermedad cardiovascular
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de práctica clínica
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
MA	Metaanálisis
NICE	Instituto Nacional de Salud y Cuidado de Excelencia
NMA	Metaanálisis en red (<i>Network meta-analysis</i>)
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos
RS	Revisiones sistemáticas
SGLT2	Cotransportador de sodio-glucosa tipo 2
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
TFG	Tasa de filtración glomerular



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	9
A. ANTECEDENTES.....	9
B. ASPECTOS GENERALES.....	10
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: DAPAGLIFLOZINA	12
III. METODOLOGÍA.....	14
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	14
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	14
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	15
IV. RESULTADOS	16
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	17
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	21
I. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	21
II. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA	26
III. REVISIÓN SISTEMÁTICA.....	29
V. DISCUSIÓN.....	33
VI. CONCLUSIONES.....	38
VII. RECOMENDACIONES.....	41
VIII. REFERENCIAS	42
IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	47



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad que presenta una combinación de diversos grados de resistencia a la insulina y deficiencia relativa de insulina, asociados a una interacción compleja entre muchos genes y factores ambientales. En el mundo, 425 millones de personas presentan diabetes. En el Perú, la diabetes afectaría al 7 % de la población, con el 96.8 % del total afectado por DM2 y con menos del 30 % de los pacientes tratados con un adecuado control glicémico ($HbA1c < 7$).
- Dapagliflozina es un inhibidor selectivo y reversible muy potente del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), el cual se expresa de forma selectiva en el riñón y es responsable de la reabsorción de la glucosa tras la filtración glomerular para devolverla a la circulación. A pesar de la disponibilidad de diversos productos para tratar pacientes con DM2 en EsSalud (incluyendo glibenclamida, insulina rápida y empagliflozina), existe el interés de brindar terapias en pacientes en los que, a pesar de la terapia con insulina basal + metformina, no se ha alcanzado un control adecuado de la glicemia y, más aún, cuando el paciente tenga antecedente de enfermedad coronaria, condición que incrementa la morbilidad y mortalidad en esta población, y el paciente tenga riesgo de hipoglicemia por la intensificación terapéutica para el control de la DM2.
- Así, el objetivo del presente dictamen fue la evaluación de la eficacia y seguridad de dapagliflozina + insulina basal + metformina comparada con glibenclamida + insulina basal + metformina o insulina rápida + insulina basal + metformina o empagliflozina + insulina basal + metformina en pacientes adultos con diabetes mellitus mal controlada a pesar de terapia con insulina basal + metformina, con antecedente de enfermedad coronaria y que presenta episodios de hipoglicemia.
- En la búsqueda de la evidencia hasta octubre de 2020, no se identificó algún estudio que responda directamente a la pregunta PICO. Sin embargo, se logró identificar cinco documentos: dos guías de práctica clínica (GPC), una elaborada por la American Diabetes Association (ADA) y el otro por Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); dos evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) realizadas por Scottish Medicines Consortium (SMC) y Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); y una revisión sistemática (RS) con metaanálisis en red de Tsapas et al. Cabe precisar que esta RS fue incluida como evidencia indirecta dado que los ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA) que incluyó en su análisis no fueron diseñados para evaluar la tecnología de interés (dapagliflozina + insulina basal + metformina) versus algún comparador de interés (glibenclamida + insulina basal + metformina o insulina rápida + insulina basal + metformina) en la población propuesta para esta



evaluación, sino a la adición de dapagliflozina o empagliflozina comparada contra placebo, en regímenes terapéuticos basados en metformina.

- Sobre las GPC, tanto ADA y SIGN no establecen recomendaciones específicas para pacientes con DM2 y enfermedad coronaria que presentan mal control glicémico a la terapia con insulina basal + metformina. Ambos grupos señalan como pauta general que, en caso de mal control glicémico con metformina, se puede adicionar un fármaco hipoglicemiante de distinto grupo farmacológico (oral o insulina). ADA hace mención que, para pacientes con antecedente o alto riesgo de enfermedad cardiovascular, es preferible adicionar a la terapia con metformina, respecto a otros fármacos (que ADA no especifica), un medicamento hipoglicemiante que haya demostrado beneficio en pacientes con ECV como los SGLT2 (grupo farmacológico de dapagliflozina). Sin embargo, no hace una recomendación específica para paciente con antecedente de enfermedad coronaria que actualmente reciban un esquema basado en insulina (incluyendo el de interés para esta evaluación: insulina basal + metformina), ni hace una recomendación específica sobre el uso de dapagliflozina. Por su parte, SIGN señala que los medicamentos del grupo SGLT2 (que incluye a dapagliflozina y empagliflozina) pueden considerarse como alternativas de tratamiento a adicionarse a esquemas en base a metformina. SIGN también describe que medicamentos del grupo SGLT2 como la empagliflozina (no hace mención a la dapagliflozina), pueden considerarse como alternativas en pacientes con DM2 mal controlada y ECV establecida. Sin embargo, SIGN tampoco establece una recomendación específica para pacientes con DM2 mal controlada a pesar de un tratamiento en base a insulina y antecedente de enfermedad coronaria.
- Sobre las ETS incluidas, SMC no evaluó el uso de dapagliflozina en el esquema de interés para la pregunta PICO (adicionado a insulina basal + metformina). SMC acepta el uso restringido de dapagliflozina en combinación con insulina en caso de que el uso de insulina con dieta y ejercicio, no brinde un control glicémico adecuado. La evidencia evaluada por esta agencia incluyó a un ECA fase III, el cual evaluó el empleo de dapagliflozina comparado a placebo como terapia a adicionar a diferentes esquemas de tratamiento para la DM2 que podían incluir antidiabéticos orales o metformina, no pudiéndose determinar si una proporción de los participantes recibió la intervención de interés del presente estudio o alguna de las intervenciones consideradas como comparadores. Por su parte, CADTH recomienda el empleo de dapagliflozina asociado a insulina y metformina en caso el paciente no presente un adecuado control glicémico a pesar de la terapia con insulina y metformina. Esta recomendación se da a pesar de que la agencia señala falta de evidencia de comparaciones directas o indirectas entre la adición de dapagliflozina a un régimen de insulina y la intensificación del tratamiento con insulina para pacientes con mal control



glicémico; y de que ningún estudio realizó una evaluación del empleo de dapagliflozina en terapia triple. Adicionalmente, CADTH establece como condición para esta recomendación que el precio de dapagliflozina no debe exceder el plan de costo del esquema terapéutico menos costoso con un SGLT2 o un DPP4 para el sistema sanitario canadiense.



- Respecto a la RS con metaanálisis en red de Tsapas et al., esta tuvo como objetivo comparar los beneficios y la seguridad de medicamentos hipoglicemiantes en adultos con DM2. Comparado con agregar placebo a un esquema terapéutico basado en metformina, agregar dapagliflozina o empagliflozina mostró mejores resultados en la disminución de HbA1c, mortalidad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa en pacientes con riesgo cardiovascular incrementado. Sin embargo, al comparar dapagliflozina con empagliflozina, no se observó diferencia estadísticamente significativa en la disminución de HbA1c (diferencia media = -0.05; IC 95 %: -0.13 a 0.24). Por otro lado, se observó que agregar dapagliflozina, comparado con agregar empagliflozina, estuvo asociado con mayor mortalidad cardiovascular (OR = 1.49; IC 95 %: 1.14-1.96) y mayor mortalidad por cualquier causa en pacientes con riesgo cardiovascular incrementado (OR = 1.32; IC 95 %: 1.06 - 1.65). Con respecto a los episodios de hipoglicemia severos, la RS reportó que, comparado con agregar placebo, agregar dapagliflozina o empagliflozina no mostró diferencia estadísticamente significativa (resultados no reportados en la publicación ni en el material suplementario). Al comparar dapagliflozina con empagliflozina tampoco se observó diferencia estadísticamente significativa (OR = 0.88; IC95%: 0.54 - 1.42). No se evaluaron otros desenlaces de seguridad relevantes, como el perfil de eventos adversos serios. Cabe resaltar que las comparaciones entre dapagliflozina y empagliflozina reportadas en la RS con metaanálisis en red de Tsapas et al. son comparaciones indirectas; por lo tanto, no puede atribuirse una relación causal entre el medicamento utilizado (dapagliflozina o empagliflozina) y las diferencias reportadas.



- Así, no se dispone en la literatura de resultados sobre la eficacia y seguridad de la adición de dapagliflozina, empagliflozina, insulina rápida o glibenclamida al esquema de insulina basal + metformina al esquema terapéutico de pacientes en la población de interés (pacientes adultos con diabetes mellitus mal controlada a pesar de terapia con insulina basal + metformina, con antecedente de enfermedad coronaria. y episodios de hipoglicemia). Asimismo, no se dispone de evidencia respecto a la presencia de episodios de hipoglicemia en pacientes con DM2 mal controlada con un esquema de insulina basal + metformina a los que se les adiciona dapagliflozina o alguno de los comparadores de interés.
- De este modo, con la evidencia disponible, no es posible determinar el balance riesgo beneficio del empleo de dapagliflozina + insulina basal + metformina



comparada con glibenclamida + insulina basal + metformina, insulina rápida + insulina basal + metformina o empagliflozina + insulina basal + metformina en pacientes adultos con diabetes mellitus mal controlada a pesar de terapia con insulina basal + metformina, con antecedente de enfermedad coronaria y riesgo de hipoglicemia. Al respecto, las GPC revisadas señalan que, en pacientes con mal control glicémico de la DM2 y antecedente de ECV, se puede adicionar medicamentos hipoglicemiantes según evaluación previa del paciente, incluyendo alternativas terapéuticas actualmente disponibles en la institución. La evidencia indirecta disponible tampoco permite determinar si el balance riesgo-beneficio de dapagliflozina es superior al de otras alternativas actualmente disponibles en EsSalud. Por ello, se requieren estudios que evalúen específicamente la intervención de interés (dapagliflozina adicionado a insulina basal + metformina) para determinar el beneficio de uso de dapagliflozina y su perfil de seguridad, comparado con las alternativas actualmente disponibles en EsSalud, antes de poder recomendar su uso en pacientes con DM2 y antecedente de enfermedad coronaria (población de interés del presente dictamen).



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de dapagliflozina en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 mal controlada a pesar de terapia con insulina basal más metformina, con antecedente de enfermedad coronaria y que presenta episodios de hipoglicemia.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de dapagliflozina adicionado a insulina basal + metformina, comparada con insulina basal + metformina + glibenclamida o insulina basal + metformina + insulina rápida o insulina basal + metformina + empagliflozina, en pacientes adultos con diabetes mellitus mal controlada a pesar de la terapia con insulina basal + metformina, con antecedente de enfermedad coronaria. Esta evaluación se realiza a partir de la solicitud formulada por la Dra. María Pilar Churampi López, médico especialista en endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati quien, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de uso por fuera del petitorio del producto farmacéutico para ser evaluada, según la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Rebagliati

P	Paciente adulto con diagnóstico de DM2 mal controlada (HbA1c > 7.5) pese a insulina basal y metformina con antecedente de enfermedad coronaria TFG>60 y eventos de hipoglicemia.
I	Dapagliflozina 10mg c/24h
C	Glibenclamida Insulina rápida
O	Lograr control metabólico óptimo Evitar eventos de hipoglicemia

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO; se llevó a cabo una reunión técnica con la participación del Dr. Alberto Teruya Gibu, médico endocrinólogo, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y representantes del equipo evaluador del IETSI-EsSalud. La reunión sostenida permitió ajustar los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que motivó la solicitud y las necesidades de otros con la misma condición clínica; además, facilitó el desarrollo de la búsqueda de literatura y revisión de la evidencia. Así, la versión final de la pregunta PICO para la presente evaluación es la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

P	Paciente adulto con diagnóstico de diabetes mellitus mal controlada* a pesar de terapia con insulina basal + metformina, con antecedente de enfermedad coronaria.
I	Insulina basal + metformina + dapagliflozina 10mg.
C	Insulina basal + metformina + glibenclamida o insulina basal + metformina + insulina rápida o insulina basal + metformina + empagliflozina.
O	Sobrevida global Control glicémico Eventos cardiovasculares Calidad de vida Eventos adversos**

* Hemoglobina glicosilada (HbA1c) \geq 7.5%.

** Con énfasis en episodios de hipoglicemia.



B. ASPECTOS GENERALES

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es causada por una combinación de diversos grados de resistencia a la insulina y deficiencia relativa de insulina asociados a una interacción compleja entre diversos genes y factores ambientales a nivel poblacional y a nivel individual. En el mundo, 425 millones de personas presentan diabetes (American Diabetes Association 2020, International Diabetes Federation 2017). En el Perú, la diabetes afectaría al 7 % de la población, con el 96.8 % del total afectado por DM2. Menos del 30 % de los pacientes tratados tienen hemoglobina glicosilada (HbA1c) $<$ 7 %. La diabetes produciría el 31.5 % de los infartos de miocardio agudo (IMA) y el 25 % de los accidentes cerebrovasculares (ACV) en la población peruana (Villena 2015).

El diagnóstico de la DM2 corresponde a un paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia (sed, poliuria, pérdida de peso, visión borrosa) y la presencia de un valor de glucosa en sangre, en cualquier momento del día, mayor o igual a 200 mg/dL (\geq 11.1 mmol/L). En caso que el paciente sea asintomático, el diagnóstico de diabetes mellitus se puede establecer con cualquiera de los siguientes criterios de laboratorio: glucosa plasmática en ayuno \geq 126 mg/dL (7.0 mmol/L), glucosa plasmática a dos horas de la administración de 75 g de glucosa oral \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L) o valor de HbA1c \geq 6.5 % (48 mmol/mol) (American Diabetes Association 2020).



La literatura científica reporta asociación entre la diabetes mellitus y las enfermedades cardiovasculares (ECV). Esta última es la causa más frecuente de mortalidad y morbilidad en pacientes con diabetes mellitus (Centers for Disease Control 2014), siendo el riesgo relativo de presentar un evento cardiovascular fatal en adultos con diabetes mellitus de 3.69 en mujeres y de 2.16 en varones, respecto a individuos no diabéticos (Rivellese, Riccardi, and Vaccaro 2010).



Los pacientes con DM2, durante el curso de su enfermedad, pueden presentar mal control glicémico; a pesar de recibir una terapia que haya demostrado ser eficaz para el control glicémico. En EsSalud, los pacientes con DM2 disponen de insulina para el control de su enfermedad; contando con las siguientes opciones: insulina regular (cristalina), insulina NPH humana, insulina lispro e insulina glargina; además de hipoglicemiantes orales como metformina, glibenclamida, entre otros. En caso que el paciente no presente adecuado control glicémico, se puede brindar insulina asociada a metformina. En pacientes con ECV previa, las GPC recomiendan el empleo o la adición de hipoglicemiantes orales que hayan demostrado beneficio de reducción de mortalidad por ECV (American Diabetes Association 2020, SIGN 2017). Específicamente para pacientes con DM2 y alto riesgo de presentar eventos cardiovasculares, en EsSalud se dispone de empagliflozina para disminuir la mortalidad por todas las causas, particularmente de origen cardiovascular. A pesar de ello, algunos pacientes no logran un control glicémico adecuado; existiendo el interés de brindar terapias que logren esta meta mediante la adición de fármacos al esquema terapéutico con insulina basal + metformina. Esto cobra mayor importancia en pacientes con antecedente de enfermedad coronaria, siendo que esta condición los predispone a mayor morbilidad y mortalidad asociada a la DM2, y que puedan presentarse episodios de hipoglicemia debido a la intensificación de la terapia con insulina. Por ello, los médicos solicitan la aprobación de uso de dapagliflozina, producto farmacológico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, asociado a insulina basal + metformina con el fin de lograr mejor control glicémico, mayor sobrevida global y mejor calidad de vida, en comparación con el uso de insulina basal + metformina + glibenclamida o insulina basal + metformina + insulina rápida, que serían los esquemas disponibles a nivel institucional para los pacientes con esta condición clínica.



En ese sentido, el presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de dapagliflozina adicionado a insulina basal + metformina, comparada con insulina basal + metformina + glibenclamida o insulina basal + metformina + insulina rápida o insulina basal + metformina + empagliflozina, en pacientes adultos con diabetes mellitus mal controlada (con énfasis en episodios de hipoglicemia) a pesar de la terapia con insulina basal + metformina y con antecedente de enfermedad coronaria.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: DAPAGLIFLOZINA

Dapagliflozina es un inhibidor selectivo y reversible muy potente del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), el cual se expresa de forma selectiva en el riñón. El SGLT2 es el principal transportador responsable de la reabsorción de la glucosa, tras la filtración glomerular, para devolverla a la circulación (se debe tener en cuenta que, a pesar de la presencia de hiperglicemia en la DM2, la reabsorción de la glucosa filtrada a nivel renal continúa). Dapagliflozina mejora los niveles de glucosa plasmática (en ayunas y posprandial); reduciendo la reabsorción renal de la glucosa a través de un efecto glucosúrico (que conduce a la excreción de glucosa en orina). La excreción de glucosa producida por dapagliflozina se observa después de la primera dosis, continúa durante el intervalo de administración de 24 horas y se mantiene durante el tratamiento. El mecanismo de acción de la dapagliflozina depende de la concentración de glucosa en sangre y de la tasa de filtración glomerular (TFG). Dapagliflozina no altera la producción endógena normal de glucosa en respuesta a la hipoglicemia y su efecto es independiente de la secreción de insulina y de la acción de la insulina (European Medicines Agency 2019).

Dapagliflozina fue aprobado para su comercialización en el 2012 por la European Medicines Agency (EMA). En la última versión del etiquetado (26 de noviembre del 2019), EMA señala que dapagliflozina está indicada para pacientes con DM2 insuficientemente controlada, en combinación con dieta y el ejercicio, en los siguientes casos: 1) como monoterapia cuando no se considere adecuado el uso de la metformina debido a intolerancia y 2) en adición a otros medicamentos para el tratamiento de la DM2 (European Medicines Agency 2019). La Food and Drug Administration de los Estados Unidos (FDA) aprobó la comercialización de dapagliflozina en el 2014. La FDA señala en la última versión del inserto (octubre del 2019) que dapagliflozina puede usarse como: 1) complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en adultos con DM2 y 2) para reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo cardiovascular (Food and Drug Administration 2019).

En cuanto a la administración de dapagliflozina, este producto debe ser administrado a una dosis diaria de 10 mg. Si dapagliflozina es indicado en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina (como una sulfonilurea), puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina con la finalidad de disminuir el riesgo de hipoglicemia.

Dapagliflozina no está incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME). Asimismo, dapagliflozina no está incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Al 10 de noviembre de 2019, en el portal web de la Dirección General de Medicamentos, Insumos, y Drogas (DIGEMID), sección "Registro Sanitario",



figuran como vigente los siguientes registros sanitarios del compuesto activo dapagliflozina (Dirección General de Medicamentos 2020b):

Tabla 3. Registros sanitarios de dapagliflozina (DIGEMID – MINSA 2020).

Registro Sanitario	Nombre	Titular	Fecha de vencimiento
EE04997	Forxiga 5 mg	ASTRAZENECA PERU S.A.	01/06/2022
EE04998	Forxiga 10 mg	ASTRAZENECA PERU S.A.	01/06/2022

Respecto al costo de la tecnología, el precio de la tecnología dapagliflozina está únicamente indicado en el Observatorio de esta institución de DIGEMID para el sector privado. El precio comercial mínimo por comprimido recubierto es de 3.52 soles por cada comprimido y el precio máximo de 13.94 (Dirección General de Medicamentos 2020a). Con ello, en un esquema de seis meses de tratamiento, el precio por cada paciente sería de entre 633.6 y 2,509.2 soles.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se realizó una búsqueda bibliográfica de literatura científica con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de dapagliflozina en pacientes adultos con diabetes mellitus mal controlada a pesar de recibir terapia con insulina basal + metformina, con antecedente de enfermedad coronaria.

Para identificar documentos de interés para el presente dictamen, se buscó evidencia disponible en las siguientes bases de datos de bibliográficas: PubMed, The Cochrane Library y LILACS. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en sitios web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo: The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Haute Autorité de Santé (HAS), Institute for Clinical and Economic Review (ICER) el portal BRISA (Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas), y sitios web de organizaciones internacionales en endocrinología.

De igual forma, se llevó a cabo una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del *National Institutes of Health* y en el *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud (<http://apps.who.int/trialsearch/>) para la identificación de estudios en curso que emplearan la tecnología de interés. Finalmente, se revisaron protocolos para revisiones sistemáticas (RS) que pudieran contemplar el uso de la tecnología de interés en el portal PROSPERO del *Centre for Reviews and Dissemination de la University of York* (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>) y en el *Systematic Review Register del Joanna Briggs Institute Centre* (https://joannabriggs.org/resources/systematic_review_register).



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de obtener información para responder a la pregunta PICO, las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron términos en relación a la población e intervención de interés. Para ello, se usaron términos controlados y términos de lenguaje libre junto con operadores booleanos.

Se elaboraron estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos bibliográficas empleadas. Adicionalmente, se generó una alerta diaria vía correo electrónico en el portal PubMed con el objetivo de identificar estudios publicados

posterior al 19 de noviembre de 2019 (fecha original de las búsquedas realizadas en las diferentes bases de datos).

Las estrategias de búsqueda, según base de datos bibliográfica, y los resultados obtenidos para cada una de estas bases de datos, se describen en las tablas de la sección "IX. Material Suplementario".



C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se utilizó una metodología escalonada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen, realizada de la siguiente manera: GPC y ETS, estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos con o sin metaanálisis) y estudios primarios de tipo ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA). Los documentos incluidos debían responder directa o indirectamente a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

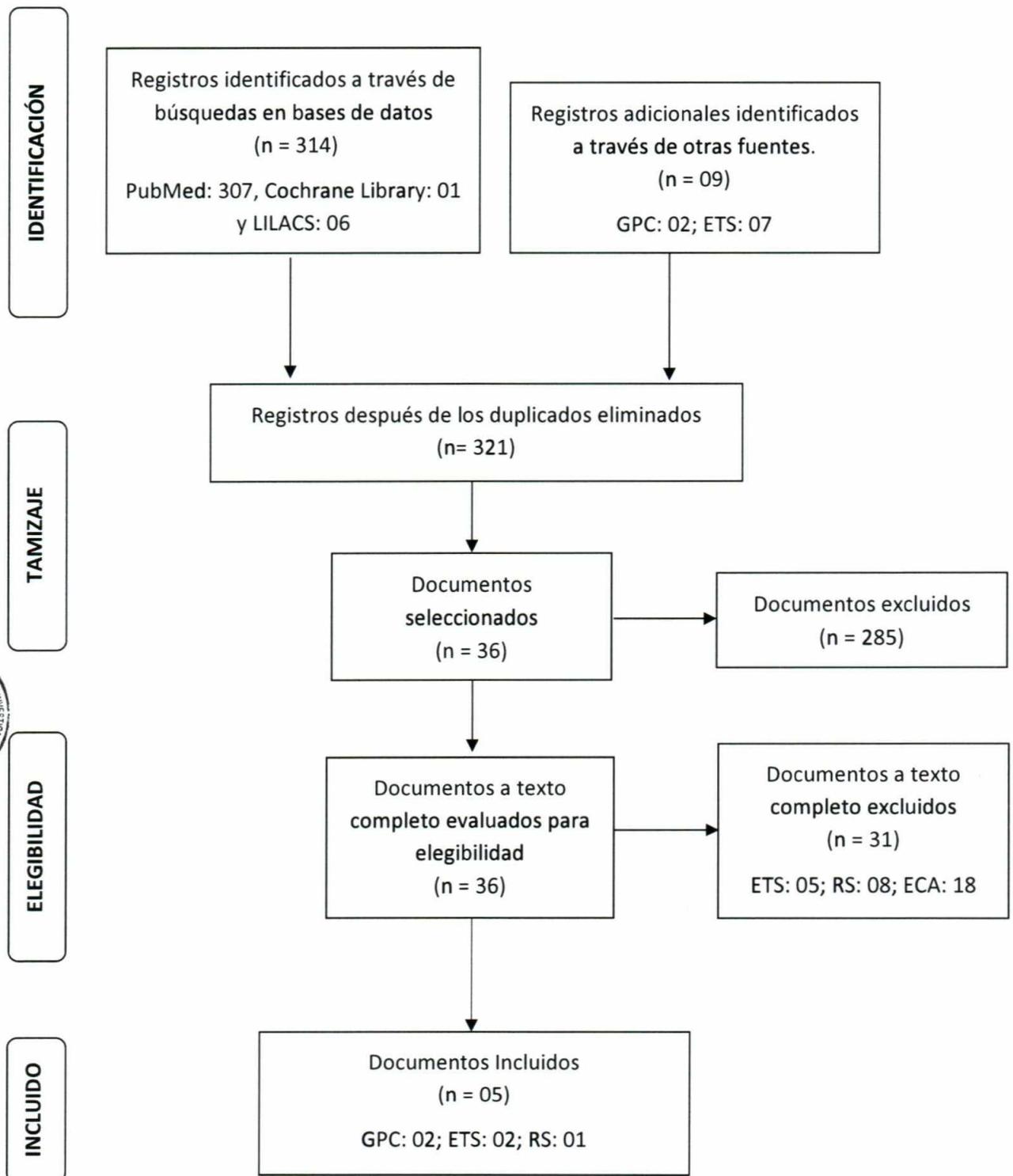
La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes. Esta fase permitió preseleccionar los estudios a incluir o los que requerían de mayor información para decidir su inclusión. En la segunda fase, los documentos seleccionados en la primera fase fueron revisados a texto completo. De esta forma, se seleccionarían GPC, ETS, revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis y estudios primarios que aportaran evidencia directa o indirecta para responder la pregunta PICO. La búsqueda fue restringida a documentos en inglés y español. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos como parte de la evidencia en la presente evaluación pueden observarse en el flujograma de selección de bibliografía disponible en la sección "IV. Resultados" del presente dictamen (Figura 1).

Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías más actualizadas que incluyeran la gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que basaron dichas recomendaciones. Sobre las ETS, se seleccionaron las más actuales y que incluyeran recomendaciones sobre la tecnología evaluada en el presente dictamen. Sobre los reportes de ensayos clínicos disponibles en el portal ClinicalTrials.gov, estos fueron incluidos siempre que aportaran datos sobre estudios no encontrados en la búsqueda previamente descrita o para complementar datos sobre eficacia y seguridad de los ensayos clínicos incluidos en el presente dictamen.



IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada.



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se presenta los documentos incluidos según su tipo.

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2020 (American Diabetes Association 2020).
- SIGN. Management of diabetes. A national clinical guideline (SIGN 2017).

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Scottish Medicines Consortium. dapagliflozin (Forxiga) (Scottish Medicines Consortium 2014a).
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION DAPAGLIFLOZIN (Forxiga — AstraZeneca Canada Inc.) Indication: Type 2 Diabetes (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015).

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Las siguientes ETS no fueron incluidas; dado que no realizaron una evaluación sobre el uso de la tecnología dapagliflozina para la población de interés:

- Scottish Medicines Consortium. dapagliflozin (Forxiga) (Scottish Medicines Consortium 2019).
- National Institute for Health and Care Excellence. Dapagliflozin in triple therapy for treating type 2 diabetes (National Institute for Health and Care Excellence 2016).
- Scottish Medicines Consortium. Dapagliflozin (Forxiga) (Scottish Medicines Consortium 2014b).
- National Institute for Health and Care Excellence. Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes (National Institute for Health and Care Excellence 2013).



- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Canadian drug expert committee final recommendation Dapagliflozin (Forxiga — AstraZeneca Canada Inc.) Indication: Type 2 Diabetes (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2016).



Revisiones sistemáticas

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

No se encontraron RS que evalúen el beneficio y seguridad de dapagliflozina comparada con glibenclamida, insulina rápida o metformina en pacientes con DM2 mal controlada con tratamiento en base a insulina basal y metformina.

Los ECA identificados en las bases de datos bibliográficas son estudios que comparan la eficacia de dapagliflozina o empagliflozina, comparada contra placebo, en pacientes con DM2 y mal control glicémico. Se decidió incluir la siguiente RS con metaanálisis en red dado que evaluó la eficacia de distintos medicamentos hipoglucemiantes, incluyendo dapagliflozina y empagliflozina en pacientes con DM2 y mal control glicémico. Se debe precisar que la población de estudio de los ECA incluidos en esta RS con metaanálisis en red no corresponde a la población de interés para el presente dictamen (pacientes adultos con diabetes mellitus mal controlada a pesar de terapia con insulina basal + metformina, con antecedente de enfermedad coronaria y episodios de hipoglicemia). Asimismo, no incluyó en el análisis a los otros comparadores de interés para este dictamen (insulina rápida o glibenclamida); dado que tampoco se encontraron ECA que evaluaran el empleo de insulina rápida o glibenclamida, comparado con empagliflozina o dapagliflozina. Por lo descrito previamente, esta RS con metaanálisis en red es considerada como evidencia indirecta para el presente dictamen.



- Tsapas et al., 2020. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis (Tsapas et al. 2020).

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Zang et al., 2014. Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: systematic review and meta-analyses (Zhang, Dou, and Lu 2014).
- Goring et al., 2014. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis (Goring et al. 2014).



- Zhang et al. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (Zhang et al. 2014).
- Sun et al., 2014. The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycaemic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trial (Sun et al. 2014).
- Tang et al., 2016. Meta-Analysis of Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (Tang et al. 2016).
- Shyangdan et al., 2016. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis (Shyangdan, Uthman, and Waugh 2016).
- Zou et al., 2019. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis (Zou et al. 2019).
- Sinha et al., 2019. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (SGLT-2i) Reduce Hospitalization for Heart Failure Only and Have No Effect on Atherosclerotic Cardiovascular Events: A Meta-Analysis (Sinha and Ghosal 2019).



Ensayos clínicos

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

No se identificaron ECA que evaluaran la eficacia de la intervención (dapagliflozina + insulina basal + metformina) o los comparadores (glibenclamida + insulina basal + metformina o insulina rápida + insulina basal + metformina o empagliflozina + insulina basal + metformina) en la población de interés del presente dictamen. De este modo, entre las razones de exclusión de los siguientes ensayos clínicos se tiene: la evaluación de pacientes sin antecedentes de enfermedad coronaria (población diferente a la población de interés del presente dictamen), el no empleo de insulina en los esquemas terapéuticos de base para la DM2 (intervención diferente a la intervención de interés del presente dictamen), el no empleo de comparadores de interés para el presente dictamen; así como el no reporte de eventos adversos de relevancia para el presente dictamen (como los episodios de hipoglicemia).

- Wilding et al., 2009. A Study of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Receiving High Doses of Insulin Plus Insulin Sensitizers: Applicability of a Novel Insulin-Independent Treatment (Wilding et al. 2009).

- Bailey et al., 2010. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (Bailey et al. 2010).
- Wilding et al., 2012. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial (Wilding et al. 2012).
- Henry et al., 2012. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial (Henry et al. 2012).
- Wilding et al., 2012. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial (Wilding et al. 2012).
- Bailey et al., 2013. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial (Bailey et al. 2013).
- Wilding et al., 2013. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years (Wilding et al. 2014).
- Leiter et al., 2014. Dapagliflozin Added to Usual Care in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus with Preexisting Cardiovascular Disease: A 24-week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With a 28-week Extension. NCT01042977 (Leiter et al. 2014).
- Cefalu et al., 2015. Dapagliflozin's Effects on Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in High-Risk Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With a 28-Week Extension (Cefalu et al. 2015).
- Nomoto et al., 2017. A randomized controlled trial comparing the effects of dapagliflozin and DPP-4 inhibitors on glucose variability and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus on insulin (Nomoto et al. 2017).
- Araki et al., 2017. Efficacy and safety of dapagliflozin over 1 year as add-on to insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: the DAISY (Dapagliflozin Added to patients under InSulin therapY) trial (Araki et al. 2017).



- Wiviott et al., 2019. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (Wiviott et al. 2019).
- Vilsbøll et al., 2019. Dapagliflozin Plus Saxagliptin Add-on Therapy Compared With Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Poorly Controlled by Metformin With or Without Sulfonylurea Therapy: A Randomized Clinical Trial (Vilsbøll et al. 2019).
- McMurray et al., 2019 Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (McMurray et al. 2019).
- Kato et al., 2019. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus (Kato et al. 2019).
- Lee et al., 2020. Effect of Dapagliflozin as an Add-on Therapy to Insulin on the Glycemic Variability in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus (DIVE): A Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Study (Lee et al. 2020).
- Jabbour et al., 2020. Efficacy and Safety Over 2 Years of Exenatide Plus Dapagliflozin in the DURATION-8 Study: A Multicenter, Double-Blind, Phase 3, Randomized Controlled Trial (Jabbour et al. 2020).
- Furtado et al., 2019. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction (Furtado et al. 2019).



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

I. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2020 (American Diabetes Association 2020)

La GPC de *American Diabetes Association (ADA)* sobre diabetes fue desarrollada por el *Professional Practice Committee* de la ADA, que incluye expertos multidisciplinarios y basa el desarrollo de su guía en los lineamientos del *National Academy of Medicine Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines*.

Para establecer recomendaciones, el sistema de la guía de ADA asigna las calificaciones de A, B o C según la calidad de la evidencia. La opinión de expertos (E)

es una categoría separada para recomendaciones en las que no hay evidencia de ensayos clínicos, en el que los ensayos clínicos pueden ser poco prácticos de realizar o en el que exista evidencia contradictoria. La evidencia evaluada, proviene de una búsqueda desde el 15 de octubre de 2018 (ADA señala que, por tiempos de producción, la evidencia publicada en 2019 no fue considerada para este documento).

Tabla 4. Sistema de gradación de la evidencia utilizado por ADA para el documento “*Standards of Medical Care in Diabetes*”

Nivel de evidencia	Descripción
A	<p>Evidencia clara de ensayos controlados, aleatorizados, con resultados generalizables, bien conducidos, con potencia adecuada, incluyendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia de un ensayo multicéntrico bien conducido. • Evidencia de un metaanálisis que incorporó una evaluación de la calidad en el análisis. <p>Evidencia convincente de ensayos no experimentales (i.e. regla del “todo o nada” desarrollada por el <i>Centre for Evidence-Based Medicine</i> de la <i>University of Oxford</i>).</p> <p>Evidencia de soporte proveniente de ensayos controlados aleatorizados bien conducidos con potencia adecuada, incluyendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia de un ensayo bien conducido en una o más instituciones. • Evidencia de un metaanálisis que incorporó una evaluación de la calidad en el análisis.
B	<p>Evidencia de soporte proveniente de estudios de cohorte bien realizados.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia de una cohorte prospectiva bien realizada. • Evidencia de un metaanálisis de cohortes. <p>Evidencia de soporte de un estudio caso-control bien realizado.</p>
C	<p>Evidencia de soporte de estudios pobremente controlados o estudios no controlados.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia de ensayos clínicos aleatorios con una deficiencia metodológica mayor o más de tres deficiencias metodológicas menores que podrían invalidar los resultados. • Evidencia de estudios observacionales con alto potencial de sesgo (como series de casos con comparación con controles históricos). • Evidencia de series de casos o reportes de casos. <p>Evidencia conflictiva con el peso de la evidencia que apoya la recomendación.</p>
E	<p>Consenso de expertos o experiencia clínica.</p>

Recomendaciones

- ADA señala que, dado que es esperable que los pacientes con DM2 presenten mal control glicémico con el pasar de los años, la adición de fármacos para el

control glicémico debe estar basada en consideraciones clínicas y preferencias del paciente (nivel de evidencia E).

- ADA recomienda que, una vez que el control glicémico no se alcance con la terapia en base a metformina, se adicione otro fármaco para el control de la glicemia, incluyendo a la insulina (nivel de evidencia A).
- Respecto a los pacientes con DM2 y ECV aterosclerótica establecida o indicadores de alto riesgo de ECV aterosclerótica establecida (edad ≥ 55 años con estenosis coronaria, carotídea o de miembro inferior), ADA señala que, para pacientes que requieren mejorar el control de la glicemia a pesar de la terapia con metformina (medicamento oral recomendado de inicio para el control glicémico en pacientes con DM2) e independientemente del nivel de HbA1c o de la meta de HbA1c propuesta, es preferible la adición de un inhibidor del SGLT2 o un agonista del receptor GLP-1 que hayan demostrado beneficio en enfermedades cardiovasculares, independientemente del nivel de HbA1c y considerando factores específicos del paciente, respecto a fármacos de otros grupos farmacológicos (Nivel de evidencia A). ADA no hace mención específica sobre los otros grupos farmacológicos sobre los que un inhibidor del SGLT2 o un agonista del receptor de GLP-1 son preferibles.

En relación al uso de esquemas que incluyan insulina en pacientes con DM2, la GPC de ADA no emite recomendaciones específicas respecto a esquemas terapéuticos que incluyan insulina basal + metformina u otros agentes hipoglicemiantes orales. Adicionalmente, ADA no hace recomendaciones específicas para pacientes con antecedente de ECV en esquemas terapéuticos que incluyan insulina.

De este modo, ADA no realiza una recomendación específica para pacientes con tratamiento actual en base a insulina basal + metformina. ADA menciona que pacientes con altas dosis de insulina podrían adicionar a su esquema terapéutico una tiazolidinediona o un inhibidor del SGLT2 para un mejor control glicémico; teniendo presente la posibilidad de eventos adversos al adicionar estos medicamentos. Cabe mencionar que, para hacer estas recomendaciones, ADA no incluye, dentro de la evidencia evaluada para emitir esta recomendación, el ECA de Leiter et al.; documento incluido en el cuerpo de evidencia del presente dictamen. Se debe precisar también que, en la GPC de ADA, no se hicieron recomendaciones específicas respecto al empleo de la tecnología dapagliflozina.

Análisis crítico

En cuanto a la calidad metodológica de la GPC de ADA, tomando en cuenta los criterios considerados en el dominio III (rigor metodológico) del instrumento AGREE II, esta guía empleó métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, mencionando los



criterios que emplearon los autores para incluir documentos como parte de la evidencia al igual que los métodos utilizados para formular recomendaciones. Adicional a ello, la GPC describe de forma simple las fortalezas y debilidades de los estudios; mencionando explícitamente la evidencia empleada para emitir las recomendaciones. Finalmente, se describe que la guía se actualiza de forma anual y que el documento pasará por proceso de revisión externa.

De este modo, la GPC de ADA no brinda una recomendación específica sobre la adición de dapagliflozina a un esquema terapéutico que incluya insulina basal + metformina; dado que, la GPC no brinda recomendaciones sobre la adición de terapias orales para el control de la glicemia en pacientes con DM2 con terapia de insulina basal. La guía solo hace una recomendación sobre la adición de un inhibidor de SGLT2 (grupo farmacológico de dapagliflozina) al tratamiento con metformina en pacientes con DM2 y mal control glicémico con antecedente de ECV. Con ello, ADA no hace una recomendación específica sobre la adición específica de dapagliflozina como parte de la intervención en evaluación. Por lo tanto, esta GPC de ADA es considerada evidencia indirecta para la presente evaluación.

SIGN. Management of diabetes. A national clinical guideline (SIGN 2017)

La GPC de SIGN tuvo como objetivo emitir recomendaciones basadas en la evidencia disponible acerca del manejo terapéutico de pacientes con diabetes por parte de profesionales de salud, pacientes y cuidadores. Para ello, empleó el siguiente sistema de clasificación de la evidencia:

Tabla 5. Sistema de gradación de la evidencia empleado por SIGN para el documento “Management of diabetes. A national clinical guideline”.

Nivel de evidencia	Descripción
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con muy bajo riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis, revisiones sistemáticas o ECA bien realizados con bajo riesgo de sesgo.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas o ECA con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles de casos. Casos y controles o de cohortes de alta calidad o estudios de cohorte con un riesgo muy bajo de confusión o sesgo y una alta probabilidad de que la relación es causal.



2+	Estudios de Casos y controles o estudios de Cohorte bien realizados con un bajo riesgo de confusión o sesgo y una probabilidad moderada de que la relación es causal.
2-	Estudios de Casos y controles o estudios de Cohorte bien realizados con un alto riesgo de confusión o sesgo y un riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, por ejemplo, informes de casos, series de casos.
4	Opinión de expertos.

Recomendaciones

- La GPC de SIGN señala que los medicamentos del grupo inhibidores del SGLT2 (que incluye a dapagliflozina y empagliflozina) pueden considerarse como alternativas de tratamiento a adicionarse a esquemas en base a metformina (nivel de recomendación 1++).
- Asimismo, señala que los medicamentos del grupo inhibidores del SGLT2, como empagliflozina (no hace mención a dapagliflozina), pueden considerarse como alternativas en pacientes con DM2 mal controlada y ECV establecida (nivel de recomendación 1++).



Se debe precisar que la GPC de SIGN no realiza recomendaciones específicas para los pacientes con DM2 mal controlada y antecedente de enfermedad coronaria. Tampoco realiza recomendaciones para pacientes en quienes la terapia con insulina basal + metformina no esté alcanzando el objetivo terapéutico; siendo que esta población es la de interés para el presente dictamen.



Análisis crítico

En cuanto a la calidad metodológica de la GPC de SIGN, considerando los criterios del dominio III (rigor metodológico) del instrumento AGREE II, esta GPC empleó métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, mencionando los criterios que emplearon los autores para incluir documentos como parte de la evidencia al igual que los métodos utilizados para formular recomendaciones. Adicionalmente, la guía menciona las fortalezas y debilidades de los estudios, aunque de manera limitada. La GPC señala explícitamente la evidencia empleada para emitir las recomendaciones. Finalmente, se describe que la guía se debe actualizar cada tres años y pasar por proceso de revisión externa.

De esta manera, para fines del presente dictamen, SIGN no realiza recomendaciones específicas para pacientes con DM2 y antecedente de enfermedad coronaria que presenten mal control glicémico con terapia de insulina basal + metformina. La GPC de SIGN describe el empleo de empagliflozina en pacientes con ECV establecida y con mal

control glicémico dentro de las alternativas a brindar a estos pacientes. De este modo, no se cuenta con una recomendación específica para la población de interés de la presente evaluación, siendo lo analizado de la GPC de SIGN una evidencia indirecta para la presente evaluación.

II. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA



Scottish Medicines Consortium. dapagliflozin (Forxiga) (Scottish Medicines Consortium 2019)

SMC realizó una ETS para evaluar el uso de dapagliflozina en adultos mayores de 18 años con DM2, para mejorar el control glicémico con su uso como terapia en combinación con otros reductores de glucosa, incluyendo a la insulina, cuando estos (junto con la dieta y el ejercicio) no proporcionan un control glicémico adecuado. La agencia señala que previamente ha aprobado el uso de dapagliflozina (en combinación con metformina) para el sistema sanitario escocés, en pacientes en los que metformina en monoterapia con dieta y ejercicio no proporciona un control glicémico adecuado y el empleo de una sulfonilurea es inapropiado.

SMC acepta el uso restringido de dapagliflozina, en combinación con insulina, en caso que el uso de insulina + dieta y ejercicio, no brinda un control glicémico adecuado. La evidencia evaluada por SMC fue un ECA fase III realizado por Wilding et al. En este ECA, el desenlace primario fue el cambio en la HbA1c desde el inicio del tratamiento hasta la semana 24; evaluado en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento. Al inicio del estudio, el nivel de HbA1c fue 8.57 % en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 8.47 % en el grupo placebo. A las 24 semanas, el cambio en la HbA1c en el grupo de dapagliflozina 10 mg fue del -0,96 %, comparado al -0,39 % para el grupo placebo, siendo la diferencia de tratamiento significativa (-0,57 %; IC95 %: -0,72 a -0,42, $p < 0,001$). Esta diferencia también se observó en la semana 48 (-0,54 %, IC95 %: -0,70 a -0,38) y en la semana 104 (-0,35 %, IC95 %: -0,55 a -0,15).

En cuanto a la seguridad, a la semana 104, SMC señala que se presentaron proporciones similares de pacientes que notificaron presentar al menos un evento adverso: 80 % (157/196) en el grupo dapagliflozina 10 mg y 78 % (154/197) en el grupo de placebo. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento ocurrieron en 32 % de los pacientes en el grupo de dapagliflozina y en el 23 % de los pacientes del grupo placebo, reportándose eventos serios en un paciente de cada grupo (estreñimiento en el grupo de dapagliflozina 10 mg y cáncer renal en el grupo de placebo). Respecto a los episodios de hipoglicemia, se reportaron tasas similares entre los grupos dapagliflozina 10 mg y placebo (61 % y 62 %, respectivamente); siendo que solo una pequeña

proporción de pacientes tuvo un episodio de hipoglicemia grave (1.5 % y 1.0 %, respectivamente).



El análisis económico presentado por la compañía fabricante a SMC fue un análisis de minimización de costos (CMA, por sus siglas en inglés) comparando dapagliflozina oral con dos agonistas de GLP-1 para el tratamiento de la DM2. Dapagliflozina fue evaluado como un medicamento a adicionar a un esquema en base a insulina, cuando la insulina en monoterapia + dieta y ejercicio, no proporciona un control glicémico adecuado. Para este análisis se utilizó un horizonte temporal de un año y el análisis se llevó a cabo desde la perspectiva del sistema sanitario de Escocia. Se debe precisar que los comparadores empleados (exenatida y lixisenatida) se consideraron apropiados para el sistema sanitario escocés según SMC. Los resultados obtenidos con estos comparadores no son útiles para el sistema sanitario de EsSalud, en el cual no son alternativas para la población de interés del presente dictamen. Como resultados, se señala que, para el primer año, los resultados indicaron ahorros asociados con dapagliflozina de £ 460 y £ 289 por paciente sobre exenatida y lixisenatida, respectivamente. Para los años siguientes, los ahorros asociados con dapagliflozina fueron de £ 456 y £ 275 sobre exenatida y lixisenatida, respectivamente. Estos resultados, según SMC, se deben a los costos de enfermería incurridos, en el primer año, para enseñar a los pacientes, la técnica de administración de exenatida y lixisenatida. Asimismo, SMC señala que se realizaron análisis de sensibilidad alrededor de la duración del caso económico, mostrándose que los ahorros potenciales por paciente, en la comparación entre dapagliflozina versus exenatida, oscilan entre £ 444 y £ 375 y para la comparación entre dapagliflozina y lixisenatida oscilan entre £ 279 y £ 2312, desde el primer año hasta el quinto año de tratamiento.



De esta forma, SMC recomienda el empleo de dapagliflozina, adicionado a insulina, para el tratamiento de pacientes con DM2 con mal control glicémico a pesar del tratamiento con insulina + dieta y ejercicio. Se debe precisar que esta ETS no evaluó el uso de dapagliflozina en el esquema de interés para la pregunta PICO (insulina basal + metformina). Adicionalmente, se debe tomar en cuenta que el análisis económico no incluyó entre sus comparadores a medicamentos que son alternativas disponibles en EsSalud. Por todo ello, esta ETS brinda evidencia indirecta para el presente dictamen.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Canadian drug expert committee final recommendation Dapagliflozin (Forxiga — AstraZeneca Canada Inc.) Indication: Type 2 Diabetes (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015)

CADTH realizó una ETS para establecer una recomendación final sobre el empleo de dapagliflozina en pacientes con DM2. CADTH recomienda el empleo de dapagliflozina para los siguientes escenarios clínicos:

- Agregado a metformina para pacientes con control glicémico inadecuado de metformina, contraindicación o intolerancia a una sulfonilurea o en quienes la insulina no es una opción.
- Agregado a una sulfonilurea para pacientes con un control glicémico inadecuado, que tienen contraindicación o intolerancia a la metformina o para quienes la insulina no es una opción.
- Agregado a insulina en combinación con metformina para pacientes con control glicémico inadecuado en el régimen con insulina + metformina.
- Agregado a insulina sin metformina para pacientes con control glicémico inadecuado con insulina o contraindicación o intolerancia a la metformina.

CADTH establece como condición para estas recomendaciones que el precio de dapagliflozina no debe exceder el plan de costo del esquema terapéutico menos costoso con un inhibidor SGLT2 o un DPP4. Con respecto a la información de interés para nuestra pregunta PICO, CADTH establece la recomendación de uso de dapagliflozina adicionada a la terapia con insulina más metformina para pacientes con mal control glicémico.

Para la recomendación de adicionar dapagliflozina a un esquema con insulina, CADTH evaluó la evidencia de un ECA denominado Estudio 6 (N = 598), que reportó que la adición de dapagliflozina fue superior a adicionar placebo para mejorar el control glicémico (reducción significativa de la HbA1c a las 24 semanas), tanto en la dosis de dapagliflozina 5mg (-0.52%; IC95%: -0.66 to -0.38) como a la de dapagliflozina 10 mg (-0.60%; IC 95%: -0.74 to -0.45).

Los resultados del modelo farmacoeconómico (desarrollado por el fabricante) señalan que dapagliflozina se asocia con razones incrementales de costo-efectividad de \$ 25,939 a \$ 342,374 por año de vida ajustado por calidad (AVAC), en comparación con una sulfonilurea como complemento de metformina; de \$ 12,453 a \$ 1,021,404 por AVAC, en comparación con un inhibidor de DPP4 como complemento de una sulfonilurea; y de \$ 2,486 a \$ 53,123 por AVAC, en comparación con un inhibidor de DPP-4 como complemento de insulina (con o sin metformina). Cabe precisar que CADTH señala que este modelo económico tiene limitaciones; dado que se basa en resultados de un metaanálisis en red (NMA) que no tuvo en cuenta las dosis de los medicamentos incluidos en los estudios (incluyendo dos dosis diferentes de dapagliflozina).

Adicionalmente, CADTH señaló la falta de evidencia de comparaciones directas o indirectas entre la adición de dapagliflozina a un régimen de insulina y/o de intensificación del tratamiento con insulina, comparado con otros hipoglicemiantes, para la prevención de complicaciones macro y microvasculares relacionadas a la diabetes.



De igual forma, CADTH señala que existe falta de información sobre comparaciones directas e indirectas sobre la adición de dapagliflozina a un esquema de insulina o a un esquema intensificado de insulina para pacientes con mal control glicémico. Este último punto es importante dado que, si bien CADTH recomienda el uso de dapagliflozina adicionado a regímenes de insulina + metformina, la misma agencia señala que no disponía de evidencia para estudiar esta condición de uso de dapagliflozina.



De este modo, CADTH recomienda el empleo de dapagliflozina, asociado a insulina y metformina, en caso que el paciente no presente un adecuado control glicémico a pesar de la terapia con insulina y metformina, sin mención de algún antecedente de enfermedad coronaria, siendo de este modo, una recomendación dada para una población más amplia que la del presente dictamen. Cabe precisar que la evidencia empleada por CADTH para esta recomendación no incluye estudios que hayan evaluado específicamente el empleo de dapagliflozina en terapia triple (comparado con otras alternativas). La evidencia evaluada por CADTH realiza comparaciones del empleo de dapagliflozina respecto a otras terapias y frente a placebo en terapias dobles y no en esquemas triples, siendo que, el esquema de dapagliflozina asociado a insulina basal + metformina (esquema triple) es el esquema de interés para el presente dictamen. Con ello, la recomendación dada por CADTH no estuvo basada en estudios que evaluaran el uso de dapagliflozina en terapia triple, sino en estudios que evaluaron un esquema doble. Por lo tanto, la recomendación estaría dada por la posible utilidad de la tecnología evaluada de forma indirecta en estudios que comparaban la utilidad de dapagliflozina en esquemas dobles frente a otros fármacos hipoglicemiantes o placebo.



III. REVISIÓN SISTEMÁTICA

Tsapas et al., 2020. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis (Tsapas et al. 2020)

El objetivo de la RS de Tsapas et al. fue comparar los beneficios y la seguridad de medicamentos hipoglicemiantes en adultos con DM2. Se señala que la *European Foundation for the Study of Diabetes*, con el apoyo de AstraZeneca, financió el estudio, pero no tuvo ningún papel en la concepción, el diseño, la recopilación de datos, la realización, el análisis o presentación de informes, revisión del manuscrito o la decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

En cuanto a la metodología, se realizaron búsquedas en MEDLINE, EMBASE y *Cochrane Central Register of Controlled Trials* hasta el 18 de diciembre de 2019, sin restricciones de idioma. Los autores señalan que también revisaron resúmenes de congresos publicados en números complementarios de revistas y el portal web *ClinicalTrials.gov* hasta el 10 de abril de 2020. Para la selección de estudios, se



incluyeron ECA publicados en inglés, en adultos con DM2 que tenían una duración de la intervención de al menos 24 semanas, que reportaron datos para al menos un desenlace de interés y que evaluaron medicamentos aprobados para reducir la glucosa o que tenían solicitudes pendientes de autorización reglamentaria en Europa o Estados Unidos. Se incluyeron comparaciones entre las siguientes intervenciones: metformina, sulfonilureas, pioglitazona, dipeptidil peptidasa-4 (DPP4), AR de GLP-1, inhibidores de SGLT2, insulina basal, regímenes de insulina basal-bolo, insulinas premezcladas, inhibidores de la glucosidasa, meglitinidas y placebo. Los medicamentos que fueron retirados, que ya no están disponibles, o no se utilizan en la práctica clínica (i.e., rosiglitazona, taspoglutida, albiglutida, sulfonilureas de primera generación e insulina lenta) no fueron incluidos. Las terapias de base elegibles fueron: sin tratamiento de base (monoterapia) y tratamiento basado en metformina (metformina sola o metformina + cualquier otro medicamento antidiabético). La selección de la evidencia fue realizada por revisores pares independientes que examinaron los títulos y resúmenes de los registros recuperados; así como el texto completo de los registros potencialmente elegibles. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión con otro revisor. Para la extracción de datos y evaluación de la calidad, se extrajeron los datos del estudio y se evaluó el riesgo de sesgo por revisores pares independientes. Las discrepancias se resolvieron mediante consenso con otro revisor. Se señala que, si un estudio informó resultados en diferentes puntos de tiempo, los autores extrajeron los datos del informe con la mayor duración de la intervención para cada resultado.



Respecto al análisis, los autores describen que realizaron metaanálisis por pares en primera instancia y luego exploraron el supuesto de transitividad para evaluar si el enfoque de metaanálisis en red era apropiado. Luego de ello, realizaron el metaanálisis en red de efectos aleatorios frecuentistas y calcularon las diferencias de medias para el cambio en el nivel de HbA1c y los *odds ratio* (OR) e IC al 95 % para los resultados dicotómicos. Los autores señalan que evaluaron la heterogeneidad comparando la magnitud de la varianza común entre estudios para cada resultado con distribuciones empíricas de varianzas de heterogeneidad. Asimismo, evaluaron la consistencia en las redes tanto a nivel local (mediante la comparación de evidencia directa con evidencia indirecta) como a nivel global (usando un modelo de interacción según el tratamiento)¹ (Higgins et al. 2012). La presencia de sesgo de publicación se evaluó mediante gráficos *funnel plot*. La mortalidad y los resultados cardiovasculares fueron analizados en subredes separadas basadas en el riesgo cardiovascular de los pacientes al inicio del estudio (una subred incluyó solo estudios que reclutaron exclusivamente pacientes con mayor riesgo cardiovascular, según lo definido en cada estudio, mientras que los estudios restantes comprendieron la segunda subred). Los resultados acerca de la glucemia (cambio en el nivel de HbA1c e incidencia de hipoglucemia severa) se analizaron independientemente del riesgo cardiovascular inicial. Finalmente, los autores



¹ Modelo que asume que el efecto relativo del tratamiento "B" con respecto al tratamiento "A" más el efecto relativo del tratamiento "C" con respecto al tratamiento "B" es igual al efecto relativo del tratamiento "C" con respecto al tratamiento "A".

describen que evaluaron la confianza de los efectos obtenidos en el metaanálisis en red utilizando la metodología CINeMA (Confidence In Network Meta-Analysis).

Los desenlaces primarios del metaanálisis en red fueron: el cambio en el nivel de HbA1c desde el inicio hasta el final del estudio (la RS únicamente incluyó ECA con duración mínima de 24 semanas de seguimiento) y la mortalidad por todas las causas. Los resultados secundarios fueron: hipoglucemia grave, muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, hospitalización para insuficiencia cardíaca, retinopatía diabética y amputación. Se incluyeron 453 ensayos que evaluaron 21 esquemas terapéuticos para la diabetes con 9 clases de fármacos. Entre ellas, hubo monoterapias (134 ensayos), complementos a terapias basadas en metformina (296 ensayos) y monoterapias versus complementos de terapias basadas en metformina (23 ensayos).



Resultados

Para fines de este dictamen, se incluyen únicamente los resultados en relación a la tecnología de interés (dapagliflozina) en pacientes que reciben un tratamiento de base con metformina; no presentándose los resultados en pacientes que no habían recibido terapia previamente.



Control glicémico

En cuanto al control glicémico, se reportó que la adición de dapagliflozina (diferencia media = -0.51 ; IC95 %: -0.63 a -0.40) o empagliflozina (diferencia media = -0.57 ; IC95%: -0.71 to -0.42), comparada con placebo, a un esquema terapéutico basado en metformina, presentó disminución estadísticamente significativa del valor de HbA1c. En la comparación entre dapagliflozina y empagliflozina no se observó diferencia estadísticamente significativa en la reducción de HbA1c (diferencia media = -0.05 ; IC95%: -0.13 a 0.24).



Mortalidad por cualquier causa

Esta RS reportó que, comparado con agregar placebo, agregar dapagliflozina (OR = 0.89; IC95 %: 0.80-0.99) o empagliflozina (OR = 0.67; IC95 %: 0.55-0.81) a esquemas terapéuticos basados en metformina, disminuye significativamente la muerte por cualquier causa en el grupo específico de pacientes con riesgo cardiovascular incrementado. En la comparación entre dapagliflozina y empagliflozina del régimen explicado anteriormente, se encontró un OR = 1.32 (IC95 %: 1.06 - 1.65), lo que indica que, la adición de dapagliflozina estuvo asociado a mayor mortalidad por cualquier causa en comparación con la adición de empagliflozina; siendo este resultado estadísticamente significativo.

Mortalidad cardiovascular

Para muerte cardiovascular, comparado con adicionar placebo, la adición de dapagliflozina (OR = 0.75; IC95 %: 0.66-0.86) o empagliflozina (OR = 0.65; IC95 %: 0.50-0.85) a un esquema basado en metformina, disminuyó estadísticamente la mortalidad por muerte cardiovascular. Sin embargo, para la adición de dapagliflozina, comparada a la adición de empagliflozina a un esquema terapéutico basado en metformina se obtuvo un OR = 1.49 (IC95 %: 1.14-1.96); es decir, hubo mayor mortalidad cardiovascular en los pacientes a quienes se les adicionó dapagliflozina, comparado a quienes se les adicionó empagliflozina.



Eventos adversos

Específicamente sobre los episodios de hipoglicemia severos, los autores indican que no existió diferencia significativa entre la adición de dapagliflozina o empagliflozina, comparada con placebo. Se debe precisar que ni en la publicación de los resultados del estudio ni en el material suplementario se reportan los resultados específicos, únicamente se hace mención a ello. En la comparación entre dapagliflozina con empagliflozina, se encontró un OR = 0.88 (IC95 %: 0.54 - 1.42), lo que indica que no existiría una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en los episodios de hipoglicemia severa.



V. DISCUSIÓN



El presente dictamen evaluó la evidencia disponible, hasta octubre de 2020, con respecto a la eficacia y seguridad de dapagliflozina + insulina basal + metformina, comparada con los esquemas: glibenclamida + insulina basal + metformina o insulina rápida + insulina basal + metformina o insulina basal + metformina + empagliflozina, en pacientes adultos con diabetes mellitus mal controlada a pesar de terapia con insulina basal + metformina, con antecedente de enfermedad coronaria y que presenta episodios de hipoglicemia. Como resultado de la búsqueda, se encontraron cinco documentos: dos GPC elaboradas por la *American Diabetes Association* (ADA) y *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), dos ETS realizadas por *Scottish Medicines Consortium* (SMC) y *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y una RS realizada por Tsapas et al. Este ECA fue incluido como evidencia indirecta para la evaluación de la tecnología de interés (dapagliflozina) de la pregunta PICO del presente dictamen.



En cuanto a las GPC de ADA y SIGN, ninguna establece recomendaciones específicas para pacientes con DM2 y enfermedad coronaria que presentan mal control glicémico a la terapia con insulina basal + metformina. Ambos grupos señalan que, en caso se presente un mal control glicémico con metformina, se puede adicionar un fármaco hipoglicemiante oral o insulina. La GPC de ADA señala que, para pacientes con ECV establecida y en tratamiento con metformina, se puede adicionar un medicamento antihiperlipidémico (incluyendo a los inhibidores del SGLT 2, grupo farmacológico de la dapagliflozina) que haya demostrado reducir los eventos cardiovasculares mayores y la mortalidad cardiovascular. Sin embargo, la GPC no hace recomendaciones específicas para pacientes con DM2 y ECV en un esquema terapéutico basado en insulina, como el esquema de insulina basal + metformina (esquema de interés del presente dictamen). Específicamente sobre el uso de dapagliflozina, ADA no emite una recomendación en particular. Por su parte, la GPC de SIGN no hace mención a dapagliflozina u otra tecnología de su grupo farmacológico, dentro de las alternativas a brindar a pacientes con DM2 y enfermedad coronaria. Adicionalmente, esta GPC no brinda una recomendación específica sobre la adición de fármacos para el control glicémico en pacientes con ECV y esquemas terapéuticos en base a insulina (como el de insulina basal + metformina). En cuanto a la evidencia empleada, ninguna de las GPC incluyó al ECA de Leiter et al. como evidencia para el desarrollo de sus recomendaciones.

Las ETS de SMC y CADTH señalan haber evaluado y/o analizado los datos de ECA brindados por las compañías. SMC señala que si el esquema dapagliflozina + otros hipoglicemiantes (incluyendo a la insulina) + dieta y ejercicio no proporciona el control glicémico adecuado en adultos mayores de 18 años con DM2, recomienda únicamente el uso restringido de dapagliflozina en terapia triple en combinación con metformina y sulfonilurea, como alternativa a un inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (tecnología no disponible en el medio sanitario de EsSalud). De esta forma, SMC en su evaluación de

dapagliflozina como medicamento a adicionar a regímenes establecidos para pacientes con DM2 y mal control glicémico, no brinda una recomendación que pueda ser aplicable para la población de interés del presente dictamen.



En cuanto a CADTH, la agencia recomienda el empleo de dapagliflozina, asociado a insulina y metformina, en caso que el paciente no presente un adecuado control glicémico a pesar de la terapia con insulina y metformina. CADTH señaló la falta de evidencia de comparaciones directas o indirectas entre la adición de dapagliflozina a un régimen de insulina y/o de intensificación del tratamiento con insulina para pacientes con mal control glicémico, siendo que ningún estudio que CADTH evaluó, midió el beneficio del empleo de dapagliflozina en terapia triple, respecto a otras alternativas. La evidencia evaluada por CADTH corresponde a estudios que compararon el empleo de dapagliflozina respecto a otras terapias y frente a placebo en esquemas dobles, por lo que la recomendación dada por la agencia sobre el uso de dapagliflozina en pacientes en terapia con insulina y metformina con mal control glicémico proviene de estudios que aportan evidencia indirecta para esta condición. Además, CADTH establece como condición para esta recomendación que el precio de dapagliflozina no debe exceder el plan de costo del esquema terapéutico menos costoso con un inhibidor del SGLT2 o un DPP4 para el sistema sanitario canadiense. Se debe precisar que este tipo de acuerdos comerciales respecto al precio de tecnologías no es aplicable para el sistema sanitario de EsSalud.



En relación a la RS con metaanálisis en red de Tsapas et al., esta tuvo como objetivo comparar los beneficios y la seguridad de medicamentos hipoglicemiantes en adultos con DM2. Se debe precisar que esta RS no incluyó en su análisis algún ECA que evaluara la intervención o los comparadores de interés de relevancia para el presente dictamen. Esta RS es considerada como evidencia indirecta porque incluye ECA que han evaluado el empleo de dapagliflozina o empagliflozina en pacientes con diabetes y mal control glicémico con un tratamiento terapéutico en base a metformina; a pesar que ninguno de estos ECA haya evaluado la eficacia y seguridad de la intervención (dapagliflozina + insulina basal + metformina) o los comparadores de interés (glibenclamida + insulina basal + metformina o insulina rápida + insulina basal + metformina o empagliflozina + insulina basal + metformina) en la población de interés del presente dictamen (pacientes adultos con diabetes mellitus mal controlada a pesar de terapia con insulina basal + metformina, con antecedente de enfermedad coronaria y que presenta episodios de hipoglicemia).

Como resultados de la RS, en cuanto al control glicémico, se reportó que la adición de dapagliflozina o empagliflozina, comparada con adicionar placebo, a un esquema terapéutico basado en metformina, presentó una disminución estadísticamente significativa del valor de HbA1c; aunque, en la comparación entre dapagliflozina con empagliflozina en la reducción de HbA1c, no se encontró una diferencia media estadísticamente significativa entre ambos grupos. Respecto a la muerte por cualquier

causa, específicamente en el grupo de pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, se encontró que, comparada con la adición de placebo, agregar dapagliflozina o empagliflozina a esquemas terapéuticos basados en metformina, disminuye significativamente este desenlace. Específicamente sobre la muerte cardiovascular, la adición de dapagliflozina o empagliflozina a un esquema basado en metformina, también disminuyó estadísticamente la mortalidad por muerte cardiovascular comparada con adicionar un placebo. Sin embargo, la adición de dapagliflozina comparada a la adición de empagliflozina al esquema terapéutico anterior basado en metformina, mostró mayor mortalidad cardiovascular (estadísticamente significativa) en los pacientes a los que se les adicionó dapagliflozina. En otras palabras, aunque dapagliflozina y empagliflozina presentan menor mortalidad que placebo, esta evidencia indirecta sugiere que la menor mortalidad se observaría con empagliflozina (alternativa actualmente disponible en EsSalud). Sin embargo, esto debe corroborarse mediante ensayos clínicos controlados que comparen ambos medicamentos (dapagliflozina y empagliflozina).



En cuanto a los episodios de hipoglicemia severa, la RS reportó que no existió una diferencia significativa entre la adición de dapagliflozina o empagliflozina comparada con placebo en la presencia de este evento adverso. En la comparación entre dapagliflozina con empagliflozina, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en los episodios de hipoglicemia severa.



La RS de Tsapas et al., evaluó el cambio medio de HbA1c entre el valor basal y el final del seguimiento. Aunque se observó una diferencia estadísticamente significativa con el empleo de dapagliflozina o empagliflozina, comparada a placebo, no se encontró diferencia en la comparación entre dapagliflozina con empagliflozina. En los últimos años se viene estudiando la utilidad que tendría el cambio medio en HbA1c como subrogado de desenlaces clínicos en pacientes con DM2. Por ejemplo, la FDA no demanda estudios posteriores a la comercialización para garantizar que los medicamentos utilizados para el tratamiento de la DM2 no estén aumentando los eventos microvasculares, considerando que es razonable esperar que los medicamentos que reducen los niveles de HbA1c reduzcan el riesgo a largo plazo de complicaciones microvasculares. Bajo esta suposición la FDA considera que el uso de HbA1c sería un criterio apropiado como desenlace primario para la aprobación de medicamentos que buscan una indicación para tratar hiperglicemia secundaria a DM (FDA 2008). Sin embargo, la evidencia disponible no es concluyente respecto a la validez de la HbA1c como subrogado desenlaces cardiovasculares en pacientes con DM2; siendo que reducciones similares de HbA1c presentan distintos resultados a nivel de desenlaces cardiovasculares (Scirica et al. 2013, Green et al. 2015, Marso, Daniels, et al. 2016, Zinman et al. 2015, Marso, Bain, et al. 2016, Bejan-Angoulvant et al. 2015). Estos hallazgos indicarían que establecer un beneficio en cuanto a la reducción en HbA1c para pacientes con DM2 no estaría completamente demostrado; por lo que se recomiendan, en línea con lo señalado actualmente en la literatura sobre el empleo de



subrogados, que los ECA empleen desenlaces finales de relevancia clínica para los pacientes, como los desenlaces de mortalidad por cualquier causa o de origen cardiovascular.

La aprobación de dapagliflozina, en combinación con clorambucil, dada por la EMA para autorizar la comercialización de esta tecnología en adición a otros medicamentos para el tratamiento de la DM2 se basa en estudios previos donde se adiciona dapagliflozina a otras terapias para la DM2 y se le compara contra placebo, no describiéndose evidencia sobre el uso de dapagliflozina en el esquema terapéutico propuesto en el presente dictamen (European Medicines Agency 2019). Este punto es de destacar porque, con la evidencia disponible, no se pueden formular conclusiones respecto al beneficio de la adición de fármacos hipoglicemiantes en pacientes con DM2 y mal control glicémico en terapia con insulina basal + metformina; dado que la evidencia actual no brinda resultados respecto al beneficio de esta adición tanto para el control glicémico como para la disminución de desenlaces severos, como por ejemplo los de tipo cardiovasculares, para la población de interés del dictamen. Por ello, son necesarios estudios que evalúen las intervenciones que se pretenden adicionar a terapias de base para la DM2 para poder determinar su beneficio y seguridad. Según lo reportado en la RS incluida en el presente dictamen, se tendría que la adición de empagliflozina (producto actualmente disponible en el petitorio de EsSalud) comparada con dapagliflozina, disminuye la mortalidad por todas las causas y la mortalidad de origen cardiovascular, en pacientes con mal control glicémico y tratamiento terapéutico en base metformina. Este resultado indicaría que empagliflozina ofrece beneficio por sobre dapagliflozina en un desenlace clínico de relevancia (desde la perspectiva del paciente) en pacientes con DM2.

En cuanto a la seguridad, la RS reporta que no hay diferencia en la incidencia de eventos de hipoglicemia severa entre los pacientes a los que se les adicionó dapagliflozina o empagliflozina a un esquema terapéutico basado en metformina. En relación a ello, en la revisión individual de los ECA que evalúan el empleo de dapagliflozina frente a placebo, no se reporta diferencia estadísticamente significativa sobre los episodios de hipoglicemia. Aunque estos resultados no son directamente aplicables a la población de interés del presente dictamen; dado que no se dispone de datos en pacientes con DM2 que presentan mal control glicémico con la terapia de insulina basal + metformina, la evidencia disponible sugiere que no existe diferencia entre la intervención en estudio y los comparadores evaluados en el presente dictamen. Por otro lado, esta RS no incluyó el reporte de resultados de eventos adversos serios, desenlace de seguridad de relevancia para el adecuado estudio del balance riesgo-beneficio en la evaluación de tecnologías sanitarias. Asimismo, en relación a la seguridad, la FDA ha reportado alertas sobre medicamentos del grupo SGLT2 (e.g. dapagliflozina) como posible asociación causal de fallo renal agudo, amputación no traumática de miembros inferiores, fracturas óseas y cetoacidosis diabética (AEMPS 2016, Farjo, Kidd, and Reece 2016, FDA 2016). De este modo, si bien los SGLT2 se presentan como un grupo farmacológico con



beneficios para la terapia de pacientes con DM, se requieren más estudios que confirmen la seguridad de estas tecnologías para la población de interés (pacientes con DM) dada su corta experiencia de uso al ser una familia farmacológica de reciente uso (Scheen 2019).

En conclusión, la evidencia disponible en torno a la eficacia y seguridad de dapagliflozina procede de ECA que comparan esta tecnología contra placebo. De este modo, no existe evidencia directa que permita evaluar la eficacia y seguridad de dapagliflozina comparada con empagliflozina, glibenclamida o insulina rápida en pacientes con DM2 y mal control glicémico pese a un tratamiento de base con insulina basal + metformina. Por ello, la evidencia existente a la fecha es de tipo indirecta, no pudiéndose concluir a partir de los resultados disponibles, los beneficios de la terapia de dapagliflozina + insulina basal + metformina para la población de interés en los desenlaces propuestos para la presente evaluación. Dado que se viene debatiendo la utilidad del uso de HbA1c como desenlace para evaluar el beneficio clínico de la terapia hipoglicemiante, el beneficio en desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente de la adición de dapagliflozina, más aún, comparándolo con placebo, sería incierto. Por lo expuesto, se requieren más estudios, de preferencia, que evalúen específicamente la intervención de interés (dapagliflozina adicionado a insulina basal + metformina) para determinar el beneficio de uso de dapagliflozina y su perfil de seguridad para recomendar su uso en pacientes con DM2 y antecedente de enfermedad coronaria (población de interés). Hasta la fecha, la evidencia disponible, aunque indirecta, sugiere mayor beneficio en reducción de la mortalidad con el empleo de empagliflozina (alternativa actualmente disponible en EsSalud) que con el uso de dapagliflozina. Sin embargo, esta diferencia debe corroborarse con ensayos clínicos que comparen directamente la eficacia y seguridad entre dapagliflozina y empagliflozina. Finalmente, se debe tener en cuenta el precio de adquisición de dapagliflozina. El IETSI toma esto como un perfil de costo-oportunidad que no es posible asumir como favorable para cumplir el objetivo de EsSalud de maximizar los beneficios que otorgue a los asegurados con los recursos con los que cuenta. Esto es importante porque financiar una tecnología que no ha probado ser más eficaz o segura que la alternativa actualmente disponible se traduciría en un gasto que hasta el momento no es posible justificar técnicamente.

En consecuencia, actualmente se desconoce si la adición de dapagliflozina a una terapia de insulina basal + metformina comparada con adicionar glibenclamida, insulina rápida o empagliflozina al esquema base de insulina basal + metformina aporta un beneficio adicional en pacientes adultos con diabetes mellitus mal controlada a pesar de terapia con insulina basal + metformina, con antecedente de enfermedad coronaria y riesgo de hipoglicemia por intensificación de la terapia con insulina. Por lo tanto, no existen argumentos técnicos para recomendar el uso de dapagliflozina para pacientes en EsSalud pertenecientes a la población específicamente evaluada en este dictamen.



VI. CONCLUSIONES

- En el presente documento, se evaluó la mejor evidencia científica disponible hasta la actualidad sobre la eficacia y seguridad de adicionar dapagliflozina comparado con adicionar glibenclamida, insulina rápida o metformina, al esquema terapéutico de pacientes adultos con diabetes mellitus mal controlada a pesar de terapia con insulina basal + metformina, con antecedente de enfermedad coronaria y riesgo de hipoglicemia. La evidencia identificada para la presente evaluación corresponde a dos GPC (ADA y SIGN), dos ETS (SMC y CADTH) y una RS de Tsapas et al.
- Las GPC de ADA y SIGN no emiten recomendaciones específicas para pacientes con mal control glicémico y antecedente de enfermedad coronaria en terapia con insulina basal + metformina. ADA señala que en pacientes con antecedente de ECV, se puede adicionar un medicamento antihiperlipémico que haya demostrado reducir eventos cardiovasculares mayores o mortalidad de origen cardiovascular en pacientes con ECV (incluyendo a los inhibidores SGLT2, aunque no haciendo una recomendación específica para el uso de dapagliflozina). Asimismo, SIGN también describe que medicamentos del grupo SGLT2 como la empagliflozina (no hace mención a la dapagliflozina), pueden considerarse como alternativas en pacientes con DM2 mal controlada y ECV establecida.
- Sobre las ETS incluidas, SMC acepta el uso restringido de dapagliflozina en combinación con insulina si el uso de insulina con dieta y ejercicio no brinda un control glicémico adecuado. Esto en base a un ECA fase III, el cual evaluó el empleo de dapagliflozina, comparado a placebo, como terapia a adicionar a diferentes esquemas de tratamiento para la DM2 que podían incluir antidiabéticos orales o metformina. Sin embargo, no es posible determinar si una proporción de los participantes de este ECA recibió la intervención de interés del presente dictamen ni la eficacia o seguridad de dapagliflozina en estos pacientes.
- CADTH recomienda el empleo de dapagliflozina asociado a insulina y metformina en caso que el paciente no presente un adecuado control glicémico a pesar de la terapia con insulina y metformina. Esta recomendación de uso se describe a pesar de que la agencia señala falta de evidencia de comparaciones directas o indirectas entre la adición de dapagliflozina a un régimen de insulina y o de intensificación del tratamiento con insulina para pacientes con mal control glicémico, habiendo únicamente evidencia indirecta de uso de dapagliflozina en esquemas dobles comprados contra otros hipoglicemiantes o placebo y que CADTH establece como condición para esta recomendación que el precio de



dapagliflozina no debe exceder el plan de costo del esquema terapéutico menos costoso con un SGLT2 o un DPP4 (siendo este tipo de acuerdo en el precio no aplicable para el medio sanitario de EsSalud).

- En la RS de Tsapas et al., se reportó que la adición de dapagliflozina o empagliflozina comparada con placebo, a un esquema terapéutico basado en metformina, presentó una disminución estadísticamente significativa del valor de HbA1c. Sin embargo, en la comparación entre dapagliflozina con empagliflozina en la reducción de HbA1c, no se encontró una diferencia media estadísticamente significativa entre ambos grupos. Respecto a la muerte por cualquier causa en pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, se encontró que, comparada con la adición de placebo, agregar dapagliflozina o empagliflozina a esquemas terapéuticos basados en metformina, disminuye significativamente este desenlace. En cuanto a la comparación entre dapagliflozina con empagliflozina, se encontró mayor mortalidad por cualquier causa en el grupo de dapagliflozina. Sobre la muerte de origen cardiovascular, la adición de dapagliflozina o empagliflozina a un esquema basado en metformina, disminuyó estadísticamente la mortalidad por muerte cardiovascular comparada con adicionar un placebo. En la comparación de la adición de dapagliflozina comparada a la adición de empagliflozina a un esquema terapéutico basado en metformina, se encontró una mayor mortalidad cardiovascular los pacientes a los que se les adicionó dapagliflozina comparada a los que se les adicionó empagliflozina.
- Respecto a la seguridad, en cuanto a los episodios de hipoglicemia severa, la RS reportó que no existió una diferencia significativa entre la adición de dapagliflozina o empagliflozina comparada con placebo en la presencia de este evento adverso. En la comparación entre dapagliflozina con empagliflozina, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en los episodios de hipoglicemia severa. No se reportaron resultados sobre eventos adversos serios como parte de esta RS.
- Entre las principales limitaciones de la RS analizada como evidencia para la presente evaluación, se debe señalar que esta incluyó ECA que compararon la eficacia de adicionar dapagliflozina a un esquema de tratamiento previo para la DM2 frente a placebo, siendo los resultados para la comparación entre la adición de dapagliflozina con la adición de empagliflozina no procedentes de estudios de comparación directa. Esto se explica porque, en la literatura, no se dispone de ECA que hayan comparado el empleo de dapagliflozina frente a los comparadores de interés como terapia a adicionar a un esquema de tratamiento para la DM2 en la población de estudio. Asimismo, la RS no presentó resultados sobre otros desenlaces de interés como calidad de vida u el número de eventos adversos serios en los pacientes que recibieron dapagliflozina o empagliflozina,



por lo que no es posible concluir un beneficio de la adición de dapagliflozina para la población de interés en torno a la disminución de eventos de hipoglicemia, aunque la evidencia sugiere que no habría diferencia en la presencia de episodios de hipoglicemia severos.

- De este modo, con la evidencia disponible, no es posible determinar el balance riesgo beneficio del empleo de dapagliflozina + insulina basal + metformina en pacientes adultos con DM2 mal controlada a pesar de terapia con insulina basal + metformina, con antecedente de enfermedad coronaria y que presenta episodios de hipoglicemia. Se debe mencionar que las GPC tampoco hacen recomendaciones específicas para los pacientes en actual régimen terapéutico con insulina basal + metformina ni brindan una recomendación específica respecto al uso de dapagliflozina, por lo que no se dispone de evidencia que oriente el uso de esta tecnología desde su eficacia o seguridad.
- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de dapagliflozina en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 mal controlada a pesar de terapia con insulina basal más metformina, con antecedente de enfermedad coronaria y riesgo de hipoglicemia.



VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda que los especialistas utilicen los productos farmacéuticos disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud; para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 mal controlada a pesar de terapia con insulina basal más metformina, con antecedente de enfermedad coronaria y episodios de hipoglicemia.



Asimismo, se recomienda que, en caso de identificar nueva evidencia que responda a la pregunta PICO de interés, los especialistas envíen sus propuestas para ser evaluadas en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS

AEMPS. 2016. "Canagliflozina: posible incremento del riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores." from https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_10-canagliflozina.pdf."

American Diabetes Association. 2020. "Standards of medical care in diabetes 2020."

Araki, Eiichi, Yukiko Onishi, Michiko Asano, Hyosung Kim, and Toshitaka Yajima. 2017. "Efficacy and safety of dapagliflozin over 1 year as add-on to insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: the DAISY (Dapagliflozin Added to patients under Insulin therapy) trial." *Diabetes, Obesity and Metabolism* 19 (4):562-570.

Bailey, Clifford J, Jorge L Gross, Delphine Hennicken, Nayyar Iqbal, Traci A Mansfield, and James F List. 2013. "Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial." *BMC medicine* 11 (1):43.

Bailey, Clifford J, Jorge L Gross, Anne Pieters, Arnaud Bastien, and James F List. 2010. "Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." *The Lancet* 375 (9733):2223-2233.

Bejan-Angoulvant, T, Catherine Cornu, P Archambault, B Tudrej, P Audier, Y Brabant, F Gueyffier, and R Boussageon. 2015. "Is HbA1c a valid surrogate for macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes?" *Diabetes & metabolism* 41 (3):195-201.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2015. "CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION. DAPAGLIFLOZIN (Forxiga — AstraZeneca Canada Inc.) Indication: Type 2 Diabetes." https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0428_complete_Foxiga_Nov-24-15_e.pdf.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2016. "CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION. DAPAGLIFLOZIN (Forxiga — AstraZeneca Canada Inc.) Indication: Type 2 Diabetes." https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0445_complete_Foxiga-May_2_16-e.pdf.

Cefalu, William T, Lawrence A Leiter, Tjerk WA de Bruin, Ingrid Gause-Nilsson, Jennifer Sugg, and Shamik J Parikh. 2015. "Dapagliflozin's effects on glycemia and cardiovascular risk factors in high-risk patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension." *Diabetes care* 38 (7):1218-1227.

Centers for Disease Control. 2014. *National diabetes statistics report: estimates of diabetes and its burden in the United States, 2014*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services 2014.

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2020a. "Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos." <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>.



Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2020b. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos."
<http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

European Medicines Agency. 2019. "FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO."
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_es.pdf.



Farjo, Peter D, Kacie M Kidd, and Josephine L Reece. 2016. "A case of euglycemic diabetic ketoacidosis following long-term empagliflozin therapy." *Diabetes Care* 39 (10):e165-e166.

FDA. 2008. "Guidance for Industry: Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>."

FDA. 2016. "FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR). from <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-strengthens-kidney-warnings-diabetes-medicines-canagliflozin>."

Food and Drug Administration. 2019. "FARXIGA® (dapagliflozin) tablets, for oral use ".
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/202293s018bl.pdf.

Furtado, Remo HM, Marc P Bonaca, Itamar Raz, Thomas A Zelniker, Ofri Mosenzon, Avivit Cahn, Julia Kuder, Sabina A Murphy, Deepak L Bhatt, and Lawrence A Leiter. 2019. "Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and previous myocardial infarction: subanalysis from the DECLARE-TIMI 58 trial." *Circulation* 139 (22):2516-2527.

Goring, S, Neil Hawkins, G Wygant, M Roudaut, R Townsend, I Wood, and AH Barnett. 2014. "Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis." *Diabetes, Obesity and Metabolism* 16 (5):433-442.

Green, Jennifer B, M Angelyn Bethel, Paul W Armstrong, John B Buse, Samuel S Engel, Jyotsna Garg, Robert Josse, Keith D Kaufman, Joerg Koglin, and Scott Korn. 2015. "Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes." *New England Journal of Medicine* 373 (3):232-242.

Henry, RR, AV Murray, MH Marmolejo, D Hennicken, A Ptaszynska, and JF List. 2012. "Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial." *International journal of clinical practice* 66 (5):446-456.

Higgins, JPT, D Jackson, JK Barrett, G Lu, AE Ades, and IR White. 2012. "Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies." *Research synthesis methods* 3 (2):98-110.

International Diabetes Federation. 2017. "IDF Diabetes Atlas - 8th Edition."

Jabbour, Serge A, Juan P Frías, Azazuddin Ahmed, Elise Hardy, Jasmine Choi, C David Sjöström, and Cristian Guja. 2020. "Efficacy and Safety Over 2 Years of Exenatide Plus Dapagliflozin in the DURATION-8 Study: A Multicenter, Double-Blind, Phase 3, Randomized Controlled Trial." *Diabetes Care* 43 (10):2528-2536.



Kato, Eri T, Michael G Silverman, Ofri Mosenzon, Thomas A Zelniker, Avivit Cahn, Remo HM Furtado, Julia Kuder, Sabina A Murphy, Deepak L Bhatt, and Lawrence A Leiter. 2019. "Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus." *Circulation* 139 (22):2528-2536.

Lee, Seung-Hwan, Kyung-Wan Min, Byung-Wan Lee, In-Kyung Jeong, Soon-Jib Yoo, Hyuk-Sang Kwon, Yoon-Hee Choi, and Kun-Ho Yoon. 2020. "Effect of Dapagliflozin as an Add-on Therapy to Insulin on the Glycemic Variability in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus (DIVE): A Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Study." *Diabetes & Metabolism Journal* 44.

Leiter, Lawrence A., William T. Cefalu, Tjerk W. A. de Bruin, Ingrid Gause-Nilsson, Jennifer Sugg, and Shamik J. Parikh. 2014. "Dapagliflozin added to usual care in individuals with type 2 diabetes mellitus with preexisting cardiovascular disease: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension." *Journal of the American Geriatrics Society* 62 (7):1252-1262. doi: 10.1111/jgs.12881.

Marso, Steven P, Stephen C Bain, Agostino Consoli, Freddy G Eliaschewitz, Esteban Jódar, Lawrence A Leiter, Ildiko Lingvay, Julio Rosenstock, Jochen Seufert, and Mark L Warren. 2016. "Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes." *N Engl J Med* 375:1834-1844.

Marso, Steven P, Gilbert H Daniels, Kirstine Brown-Frandsen, Peter Kristensen, Johannes FE Mann, Michael A Nauck, Steven E Nissen, Stuart Pocock, Neil R Poulter, and Lasse S Ravn. 2016. "Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes." *New England Journal of Medicine* 375 (4):311-322.

McMurray, John JV, Scott D Solomon, Silvio E Inzucchi, Lars Køber, Mikhail N Kosiborod, Felipe A Martinez, Piotr Ponikowski, Marc S Sabatine, Inder S Anand, and Jan Bělohávek. 2019. "Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction." *New England Journal of Medicine* 381 (21):1995-2008.

National Institute for Health and Care Excellence. 2013. "Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes." <https://www.nice.org.uk/guidance/ta288/resources/dapagliflozin-in-combination-therapy-for-treating-type2-diabetes-pdf-82600679642821>.

National Institute for Health and Care Excellence. 2016. "Dapagliflozin in triple therapy for treating type 2 diabetes." <https://www.nice.org.uk/guidance/ta418/resources/dapagliflozin-in-triple-therapy-for-treating-type-2-diabetes-pdf-82604609944261>.

Nomoto, Hiroshi, Hideaki Miyoshi, Hajime Sugawara, Kota Ono, Shingo Yanagiya, Mayuko Oita, Akinobu Nakamura, and Tatsuya Atsumi. 2017. "A randomized controlled trial comparing the effects of dapagliflozin and DPP-4 inhibitors on glucose variability and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus on insulin." *Diabetology & metabolic syndrome* 9 (1):54.

Rivellese, AA, G Riccardi, and O Vaccaro. 2010. "Cardiovascular risk in women with diabetes." *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 20 (6):474-480.

Scirica, Benjamin M, Deepak L Bhatt, Eugene Braunwald, P Gabriel Steg, Jaime Davidson, Boaz Hirshberg, Peter Ohman, Robert Frederich, Stephen D Wiviott, and Elaine B Hoffman. 2013. "Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus." *New England Journal of Medicine* 369 (14):1317-1326.



Scottish Medicines Consortium. 2014a. "dapagliflozin 5mg and 10mg film-coated tablets (Forxiga®) SMC No. (799/12)." https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2653/dapagliflozin_forxiga_resubmission_final_february_2014_for_website.pdf.

Scottish Medicines Consortium. 2014b. "dapagliflozin (Forxiga)." <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dapagliflozin-forxiga-resubmission-79912/>.

Scottish Medicines Consortium. 2019. "dapagliflozin (Forxiga)." <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dapagliflozin-forxiga-full-smc2185/>.

Shyangdan, Deepson S, Olalekan A Uthman, and Norman Waugh. 2016. "SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis." *BMJ open* 6 (2):e009417.

SIGN. 2017. "Management of diabetes. A national clinical guideline." <https://www.sign.ac.uk/media/1090/sign154.pdf>.

Sinha, Binayak, and Samit Ghosal. 2019. "Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (SGLT-2i) reduce hospitalization for heart failure only and have no effect on atherosclerotic cardiovascular events: a meta-analysis." *Diabetes Therapy* 10 (3):891-899.

Sun, Yu-nan, Yi Zhou, Xi Chen, Weng-si Che, and Siu-wai Leung. 2014. "The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycaemic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials." *BMJ open* 4 (4):e004619.

Tang, Huilin, Zhenwei Fang, Tiansheng Wang, Wei Cui, Suodi Zhai, and Yiqing Song. 2016. "Meta-analysis of effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular outcomes and all-cause mortality among patients with type 2 diabetes mellitus." *The American journal of cardiology* 118 (11):1774-1780.

Tsapas, Apostolos, Ioannis Avgerinos, Thomas Karagiannis, Konstantinos Malandris, Apostolos Manolopoulos, Panagiotis Andreadis, Aris Liakos, David R Matthews, and Eleni Bekiari. 2020. "Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis." *Annals of Internal Medicine* 173 (4):278-286.

Willena, Jaime E. 2015. "Diabetes mellitus in Peru." *Annals of global health* 81 (6):765-775.
Vilsbøll, Tina, Ella Ekholm, Eva Johnsson, Nalina Dronamraju, Serge Jabbour, and Marcus Lind. 2019. "Dapagliflozin plus saxagliptin add-on therapy compared with insulin in patients with type 2 diabetes poorly controlled by metformin with or without sulfonylurea therapy: a randomized clinical trial." *Diabetes care* 42 (8):1464-1472.

Wilding, John P. H., Paul Norwood, Caroline T'Joel, Arnaud Bastien, James F. List, and Fred T. Fiedorek. 2009. "A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment." *Diabetes care* 32 (9):1656-1662. doi: 10.2337/dc09-0517.

Wilding, John PH, Vincent Woo, Norman G Soler, Andrea Pahor, Jennifer Sugg, Katja Rohwedder, and Shamik Parikh. 2012. "Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial." *Annals of internal medicine* 156 (6):405-415.



Wilding, JPH, V Woo, K Rohwedder, J Sugg, S Parikh, and Dapagliflozin 006 Study Group. 2014. "Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years." *Diabetes, Obesity and Metabolism* 16 (2):124-136.

Wiviott, Stephen D, Itamar Raz, Marc P Bonaca, Ofri Mosenzon, Eri T Kato, Avivit Cahn, Michael G Silverman, Thomas A Zelniker, Julia F Kuder, and Sabina A Murphy. 2019. "Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes." *New England Journal of Medicine* 380 (4):347-357.

Zhang, Mei, Lin Zhang, Bin Wu, Haolan Song, Zhenmei An, and Shuangqing Li. 2014. "Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Diabetes/metabolism research and reviews* 30 (3):204-221.

Zhang, Qian, Jingtao Dou, and Juming Lu. 2014. "Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: systematic review and meta-analyses." *Diabetes research and clinical practice* 105 (3):313-321.

Zinman, Bernard, Christoph Wanner, John M Lachin, David Fitchett, Erich Bluhmki, Stefan Hantel, Michaela Mattheus, Theresa Devins, Odd Erik Johansen, and Hans J Woerle. 2015. "Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes." *New England Journal of Medicine* 373 (22):2117-2128.

Zou, Cai-Yan, Xue-Kui Liu, Yi-Quan Sang, Ben Wang, and Jun Liang. 2019. "Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis." *Medicine* 98 (49).



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 6. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 19 de noviembre de 2019	Resultado
Estrategia	#1 "2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol" [Supplementary Concept] OR dapagliflozin[tiab] OR "(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol"[tiab] OR forxiga[tiab] OR BMS 512148[tiab] OR BMS512148[tiab] OR BMS-512148[tiab])	1044
	#2 ("Diabetes Mellitus" [Mesh] OR "Diabetes Mellitus"[tiab] OR "diabetes"[tiab] OR "DM"[tiab] OR "type II diabetes"[tiab])	647659
	(Controlled Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab])	1027551
	(Systematic[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR Cochrane[tw] OR MEDLINE[tw] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])	320288
	("Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti])	317841
	(Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab])	16129
	#3 OR #4 OR #5 OR #6	1575904
	#1 AND #2 AND #7	307

Tabla 7. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library (http://www.cochranelibrary.com/) Fecha de búsqueda: 19 de noviembre de 2019	Resultado
Estrategia	#1 "2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol" OR "dapagliflozin" OR "(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol" OR "forxiga" OR "BMS 512148" OR "BMS512148" OR "BMS-512148"	1

Tabla 8. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/advanced/?lang=es) Fecha de búsqueda: 19 de noviembre de 2019	Resultado
Estrategia	#1 (tw:("2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol" OR "dapagliflozin" OR "(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol" OR "forxiga" OR "BMS 512148" OR "BMS512148" OR "BMS-512148"))	6