

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN DIABETES MELLITUS TIPO II

Fecha de realización: Octubre de 2019

Fecha de publicación: Noviembre de 2019

Este informe de evaluación de tecnologías sanitarias fue elaborado por la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de acuerdo a los procedimientos establecidos en el documento “Manual de Estructura y Funcionamiento”, y siguiendo los lineamientos establecidos en el “Manual metodológico para el desarrollo de reportes evaluación de tecnologías sanitarias”.

Para citar este informe: Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud - CONETEC. Tratamiento farmacológico en Diabetes Mellitus tipo II. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°08, Buenos Aires, República Argentina. Noviembre 2019. Disponible en www.argentina.gob.ar/salud/conetec.

Los profesionales que intervinieron en la elaboración de este informe declararon no tener conflictos de interés con relación a los contenidos de este documento y firmaron la Declaración Jurada de Conflicto de Interés de las Comisiones Nacionales convocadas por la Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación.

Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC)

Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación

Ministerio de Salud y Desarrollo Social.

www.argentina.gob.ar/salud/conetec

RESUMEN EJECUTIVO

La Diabetes Mellitus es un desorden metabólico crónico caracterizado por niveles de glucosa en la sangre persistentemente elevados, debido a la alteración en la secreción y/o acción de la insulina. La Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) se caracteriza por resistencia insulínica, que habitualmente se acompaña de un déficit relativo de insulina. La DMT2 es una enfermedad muy prevalente y está entre las primeras causas de morbi-mortalidad a nivel mundial.

Para su tratamiento existen múltiples fármacos, que junto con medidas higiénico-dietéticas y actividad física, pueden reducir significativamente la morbi-mortalidad prematura y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Siempre que no esté contraindicada, la metformina es el agente farmacológico inicial de elección mientras que otros hipoglucemiantes alternativos son utilizados en monoterapia cuando existe intolerancia a la metformina o combinados cuando no se logran alcanzar los objetivos de tratamiento. Entre los hipoglucemiantes alternativos se encuentran las sulfonilureas, las tiazolidinedionas, los inhibidores de la enzima dipeptidil-peptidasa 4, los inhibidores del cotransportador-2 de sodio-glucosa y los agonistas del receptor del péptido-1 similar glucagón, insulinas y análogos de insulina.

El objetivo del presente informe es evaluar la eficacia, seguridad y costos de todos los tratamientos para DMT2. La evidencia incluida demostró que existe un beneficio menor entre los tratamientos, con diferencias poco importantes para mortalidad por cualquier causa o de origen cardiovascular, eventos adversos serios y complicaciones macrovasculares. El análisis de impacto presupuestario de elaboración propia demostró que el impacto sería no favorable a la incorporación de todos los tratamientos evaluados. El impacto en la equidad es probablemente positivo para las sulfonilureas y tiazolidinedionas, sin impacto para los inhibidores de la enzima dipeptidil-peptidasa 4 e inhibidores del cotransportador-2 de sodio-glucosa y probablemente negativo para los agonistas del receptor del péptido-1 similar glucagón, insulinas y análogos de insulina. El impacto en la salud pública se consideró que no tendría impacto para las sulfonilureas y tiazolidinedionas, y que sería probablemente negativo para el resto.

La mayoría de guías de práctica clínica nacionales e internacionales relevadas recomiendan los grupos de tecnologías evaluadas en indicaciones puntuales o restringido a grupos de pacientes. Las políticas de cobertura de Argentina y Latinoamérica relevadas no mencionan o incluyen la totalidad de las tecnologías, mientras que las provenientes de países de altos ingresos suelen incorporar algunos fármacos de cada grupo.

En pacientes adultos (no gestantes) con DMT2 en tratamiento con metformina y que no responden o no toleran el tratamiento, se recomienda la adición o reemplazo con otro fármaco. Su elección, ante la eficacia y seguridad similares de los diferentes fármacos evaluados, debe considerar las diferencias significativas de los mismos en el impacto en los costos, equidad y sustentabilidad del sistema de salud.

- Se recomienda mantener la cobertura de sulfonilureas.*
- Se recomienda mantener la cobertura de insulina humana regular, NPH y premezclas. †
- Se recomienda mantener la cobertura de análogos de insulina de acción prolongada

exclusivamente para aquellos pacientes para quienes las hipoglucemias, por circunstancias especiales, representen un riesgo adicional de significativa magnitud.

- Se recomienda la exclusión/desinversión de análogos de insulina de acción ultra rápida. †
- Se recomienda el reemplazo/desinversión de los inhibidores de DPP-4. §
- No se recomienda la inclusión/cobertura de tiazolidinedionas (rosiglitazona y pioglitazona).
- Se recomienda la inclusión/cobertura de los inhibidores de SGLT-2 (canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina) exclusivamente en el grupo de pacientes con enfermedad cardiovascular establecida en tratamiento con metformina y sulfonilureas o sulfonilureas solas, y que necesiten la adición de otro fármaco,
- Se recomienda la inclusión/cobertura de los inhibidores de SGLT-2 (canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina) exclusivamente para el grupo de pacientes tratados con sulfonilureas con intolerancia comprobada a metformina.
- Se recomienda la inclusión/cobertura de los análogos de GLP-1 (exenatida, lixisenatida, liraglutida) exclusivamente en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y obesidad en tratamiento con metformina y sulfonilureas o sulfonilureas solas, y que necesiten la adición de otro fármaco.¹

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad muy prevalente y está entre las primeras causas de morbi-mortalidad a nivel mundial.^{1,2} El tratamiento adecuado, junto con medidas higiénico-dietéticas y actividad física, pueden reducir significativamente la morbi-mortalidad prematura y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.¹ Sin embargo, existen múltiples tratamientos para esta condición con distintos niveles de eficacia, perfiles de seguridad y costos.

Nos propusimos desde CONETEC evaluar la eficacia, seguridad y costos asociados a todos los tratamientos para diabetes mellitus tipo 2.

**Las SU incluidas en la Resolución 764/18 del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación Argentina son la glicazida, glipizida y glimepirida.*

† Incluidas en la Resolución 764/18 del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación Argentina.

‡ Los análogos de insulina incluidos en la Resolución 764/18 del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación Argentina son las de acción prolongada (detemir, glargina y degludec) y acción ultra rápidas (lispro, aspártica y glulisina). Sin embargo, la resolución rige para pacientes con DMT1 y DMT2, y la misma no es clara en cuanto a qué población está dirigida estas tecnologías.

§ Los inhibidores de DPP-4 incluidos en la Resolución 764/18 del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación Argentina son la vildagliptina y sitagliptina.¹

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus es un desorden metabólico crónico caracterizado por niveles de glucosa en la sangre persistentemente elevados, debido a la alteración en la secreción y/o acción de la insulina. La Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) se caracteriza por resistencia insulínica, que habitualmente se acompaña de un déficit relativo de insulina.^{1,3}

Sin el adecuado tratamiento la misma puede provocar complicaciones e incrementar el riesgo de muerte prematura. Entre las posibles complicaciones se incluyen: ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares (ACV), insuficiencia renal, amputación de piernas, pérdida de visión y daños neurológicos.³

El tratamiento inicial consiste en medidas higiénico-dietéticas, actividad física, y posteriormente, en el agregado de un tratamiento farmacológico, dependiendo de los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c).⁴ Si embargo, si bien el adecuado control glucémico es prioridad en el seguimiento de pacientes con DMT2, su control intensivo todavía presenta dudas sobre su impacto a largo plazo en la reducción de la mortalidad global, eventos cardiovasculares o la calidad de éstos.^{5,6} Los tratamientos farmacológicos actuales tienen como objetivo aumentar la disponibilidad de insulina (ya sea a través de la administración directa de insulina o a través de agentes que promueven la secreción de insulina), mejorando la sensibilidad a la insulina, retrasando la administración y absorción de carbohidratos del tracto gastrointestinal, o bien, aumentando la excreción urinaria de glucosa. Siempre que no esté contraindicada, la metformina es el agente farmacológico de inicio de elección mientras que otros hipoglucemiantes alternativos son utilizados en monoterapia cuando existe intolerancia a la metformina (5-15%) o combinados cuando no se logran alcanzar los objetivos de tratamiento de HbA1c < de 7 a 7,5% con el tratamiento actual. Entre los hipoglucemiantes alternativos se encuentran las sulfonilureas (SU), las tiazolidinedionas (TZD), los inhibidores de la enzima *dipeptidil-peptidasa 4* (DPP4, su sigla del inglés dipeptidyl peptidase-4), los inhibidores del cotransportador-2 de sodio-glucosa (SGLT-2, por su sigla en inglés *Sodium Glucose Cotransporter-2*) y los agonistas del receptor del péptido-1 similar glucagón (GLP-1, su sigla del inglés *Glucagon-Like Peptide-1*), insulinas y análogos de insulina.^{4,7,8}

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

La DMT2 se encuentra entre las primeras cinco causas de mortalidad en Latinoamérica. El número de muertes atribuibles a la enfermedad en 2011 fue de 103.300 varones y 123.900 mujeres, siendo el responsable del 12,3% de todas las muertes en adultos en esta región. En Argentina se estima que la prevalencia de glucemia elevada o diabetes es 12,7%, y que para el 2045 los adultos de entre 20 y 79 años presentarán un incremento respecto al 2017 de la prevalencia de intolerancia a la glucosa de 10,5 a 11,4%.^{1,2,9}

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Las SU estimulan la secreción de insulina, por lo que son útiles solo en pacientes con alguna

función residual de células beta del páncreas. El receptor de SU en estas células es un componente del canal de potasio sensible al trifosfato de adenosina (canal K-ATP), el cual regula la liberación de insulina. La unión de las SU conduce a la inhibición de estos canales, lo que altera el potencial de reposo de la célula y conduce a la estimulación de la secreción de insulina. El efecto neto es una mayor capacidad de respuesta de las células beta a los secretagogos de glucosa y no glucosa (como los aminoácidos), lo que resulta en la liberación de más insulina en todas las concentraciones de glucosa en sangre. Las SU también pueden tener efectos extra pancreáticos, uno de los cuales es aumentar la sensibilidad de los tejidos a la insulina, pero la importancia clínica de estos efectos es mínima. La dosis diaria de glibenclamida inicia oscila entre 2,5 a 5 mg y la de mantenimiento de 1,25 a un máximo de 20 mg, la glipizida es de 2,5 mg por vía oral en ayunas, la glimepirida se administra en 1 a 2 mg con el desayuno y la gliclazida de 40 a 80 mg diarios.¹⁰ La Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) han aprobado la comercialización todos los fármacos mencionados.¹¹⁻¹⁹ En todos los casos las aprobaciones son en pacientes adultos con DMT2 en monoterapia o combinados cuando la dieta y el ejercicio físico no son suficientes para mantener el equilibrio glucémico.

Las TZD aumentan la sensibilidad a la acción de la insulina, aumentan la utilización periférica de la glucosa y disminuyen la producción hepática de la misma. El mecanismo de acción es desconocido, pero se cree que activan el receptor proliferador de peroxisomas (PPARs, su sigla del inglés *peroxisome proliferator activated receptors*), que regulan la expresión genética en respuesta a la unión del ligando en distintos tejidos. Esta activación resulta en una disminución de la resistencia a la insulina, se modifica la diferenciación del adipocito, se inhibe la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento endotelial vascular, los niveles de la leptina disminuyen, caen los niveles de algunas interleucinas y aumentan los niveles de adiponectina. Ambas se administran por vía oral, la rosiglitazona en una dosis de 4 mg a 8 mg por día, mientras que la pioglitazona en una dosis de 15 a 45 mg por día.²⁰ La FDA en 1999, la EMA en 2000 y la ANMAT en 2005, aprobaron la comercialización de rosiglitazona y pioglitazona.²¹⁻²⁶ La EMA suspendió en 2010 la comercialización de todos los productos que contengan rosiglitazona debido que consideraban que el riesgo de eventos adversos cardiovasculares superaba sus beneficios, mientras que la FDA la aprobó bajo un programa de acceso restringido.^{23,27} En todos los casos las aprobaciones son en pacientes adultos con DMT2 en monoterapia o combinados cuando la dieta y el ejercicio físico no son suficientes para mantener el equilibrio glucémico.

Los inhibidores de DPP-4 aumentan los niveles de incretinas activas como el péptido similar al glucagón 1 y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa, los cuales se liberan por el intestino durante el día y tras la ingesta. Esto aumenta la liberación de insulina reduciendo los niveles de glucagón con un comportamiento dependiente del nivel de glucemia. La dosis diaria recomendada de sitagliptina es de 100 mg, la de saxagliptina de 5 mg, la de linagliptina es de 5 mg, la de tenegliptina es 20 mg, la de vildagliptina es 100 mg en monoterapia o combinada en doble o triple terapia con metformina, TZD, SU o insulina; mientras que

cuando se combina en terapia doble con SU se recomienda la dosis de 50 mg/día.²⁸ La FDA, EMA y ANMAT aprobaron el uso de vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, sitagliptina y alogliptina.²⁹⁻³⁹ Sin embargo, la FDA 2014 emitió un aviso de seguridad advirtiendo la asociación entre el uso de inhibidores de DPP-4 en DM2 y dolor articular intenso, pancreatitis y hallazgos pre-cancerosos en páncreas.^{29,40} También la FDA en 2016 publicó un aviso de seguridad, en el que advierte que la saxagliptina y alogliptina pueden aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca, sobre todo en pacientes con comorbilidad cardíaca y renal.⁴¹ En todos los casos las aprobaciones son en pacientes adultos con DM2 en monoterapia o combinados cuando la dieta y el ejercicio físico no son suficientes para mantener el equilibrio glucémico.

Los inhibidores del SGLT-2 bloquean la reabsorción de glucosa del segmento S1 del túbulo contorneado proximal aumentando la excreción de glucosa renal. Ya que los inhibidores de SGLT-2 se encuentran en las células del hígado y el cerebro, también son capaces de prevenir potencialmente el ingreso de glucosa en estos tejidos. Los inhibidores de SGLT-2 evitan la reabsorción de más del 90% de glucosa filtrada a través de la membrana basal glomerular en comparación con alrededor del 10% de los desinhibidores de SGLT-1. Todas las presentaciones se administran por vía oral y la canagliflozina se administra en ayunas a una dosis inicial de 100 mg una vez al día, pudiéndose aumentar hasta 300 mg diarios para alcanzar los objetivos glucémicos. La empagliflozina se administra por la mañana con o sin alimentos a una dosis diaria inicial de 10 mg, y se puede aumentar a 25 mg una vez al día. La dapagliflozina se administra a una dosis diaria de 10 mg, en una sola toma en cualquier horario.⁴² La FDA y EMA aprobaron la canagliflozina en 2013 y la empagliflozina y dapagliflozina en 2014 como tratamiento complementario a un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en los adultos con DM2.⁴³⁻⁴⁸ Sin embargo, la FDA y EMA emitieron en 2018 un aviso sobre la asociación entre el uso de los SGLT-2 en pacientes con DM2 y el riesgo de amputación de miembros inferiores e infecciones urinarias.^{49,50} También la FDA emitió en 2016 un aviso sobre la asociación del uso de canagliflozina y el riesgo de fracturas óseas, y de canagliflozina y dapagliflozina y fallo renal.⁴⁹ En Argentina, la ANMAT autorizó la comercialización de canagliflozina en 2015, y en 2016 la empagliflozina y a dapagliflozina.⁵¹⁻⁵³ En todos los casos se aprobó como tratamiento complementario a un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en los adultos con DM2, solo en pacientes con intolerancia a metformina y combinado con otros hipoglucemiantes cuando con estos no se obtiene un adecuado control glucémico.

Los agonistas del receptor del GLP-1 o incretín-miméticos estimulan la liberación de insulina dependiente de glucosa de los islotes pancreáticos mediante mecanismos que implican AMP cíclico y/u otras vías de señalización intracelular. También se ha demostrado que disminuye el vaciado gástrico, inhibe la liberación inadecuada de glucagón después de la comida y reduce la ingesta de alimentos. Los agonistas del receptor del GLP-1 son de administración subcutánea y los conforman la exenatida, lixisenatida, liraglutida, albiglutida, dulaglutida y semaglutida. La exenatida cuenta con dos presentaciones que son de dos inyecciones diarias o una semanal, la lixisenatida y liraglutida tienen una presentación de una inyección al día, y albiglutida, dulaglutida y semaglutida de una inyección semanal.⁵⁴ La FDA y EMA aprobaron exenatida, lixisenatida, liraglutida, albiglutida, dulaglutida y semaglutida.⁵⁵⁻⁶⁶ Sin embargo, la

FDA publicó en 2015 un aviso sobre la asociación entre el uso de exenatida y liraglutida en pacientes con DMT2 y riesgo de pancreatitis y hallazgos pre-cancerosos en páncreas.⁴⁰ En Argentina, la ANMAT autorizó la comercialización de tres agonistas del receptor del GLP-1: exenatida en dos presentaciones, lixisenatida, y liraglutida.⁶⁷⁻⁷³ En todos los casos las aprobaciones han sido para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de DMT2 que no han alcanzado un control glucémico adecuado con el uso de hipoglucemiantes orales e/o insulina basal junto con dieta y el ejercicio.

Las insulinas y análogos de insulina utilizados en DMT2 son las de acción ultra rápidas (lispro, aspartica, glulisina), rápida (insulina humana regular), intermedia (Neutral Protamine Hagedorn o NPH), prolongadas (glargina, detemir, degludec) y las mezclas con diferentes proporciones de insulinas de acción prolongada con insulinas de acción rápida o ultra rápida (regular/NPH, lispro/Neutral Protamine Lispro o NPL, aspártica/aspártica cristalizada con protamina, etc).⁷⁴ La FDA, la EMA y ANMAT autorizaron la comercialización de todas la insulinas y análogos de insulina previamente mencionadas.⁷⁵⁻⁷⁷

OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA

El objetivo del presente informe es evaluar la eficacia, seguridad y costos de todos los tratamientos farmacológicos para diabetes mellitus tipo II.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Para los pacientes que pueden recibir metformina, de los tratamientos con SU, TZD, DPP-4, SGLT-2, GLP-1, insulinas o análogos de insulina, cuál es más efectiva para la primera, segunda o tercera intensificación?
- ¿Para los pacientes que no pueden recibir metformina, de los tratamientos con SU, TZD, DPP-4, SGLT-2, GLP-1, insulinas o análogos de insulinas, cuál es más segura para el inicio, primera, segunda o tercera intensificación?
- ¿Para los pacientes que pueden recibir metformina, de los tratamientos con SU, TZD, DPP-4, SGLT-2, GLP-1, insulinas o análogos de insulina, cuál es más segura para la primera, segunda o tercera intensificación?
- ¿Para los pacientes que no pueden recibir metformina, de los tratamientos con SU, TZD, DPP-4, SGLT-2, GLP-1, insulinas o análogos de insulina, cuál es más segura para el inicio, primera, segunda o tercera intensificación?

PREGUNTAS DE COBERTURA

- ¿Se debería incorporar a DPP-4, SGLT-2, GLP-1 y análogos de insulina la cobertura obligatoria del país?
- ¿Se debería quitar a las SU, TZD e insulinas del la cobertura obligatoria del país?

MÉTODOS

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se buscó en Pubmed, Lilacs, BRISA -redetsa-, CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), Cochrane; “buscadores genéricos de internet” y sociedades científicas. En lo que respecta a agencias de ETS, se buscó en: NICE (del inglés, *National Institute for Health and Clinical Excellence*); PBAC (del inglés, *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*); CADTH (del inglés, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) y CONITEC (*Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*).

Se buscó en Pubmed con la siguiente estrategia de búsqueda:

Sulfonilureas: La fecha de búsqueda de información fue hasta el 15 Agosto de 2019 con los filtros de un máximo de cinco años desde su fecha de publicación, Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis: (Diabetes Mellitus [Mesh] OR Diabet*[tiab] OR Diabetic*[tiab]) AND (“Sulfonilurea Compounds”[Mesh]).

Tiazolidinedionas: La fecha de búsqueda de información fue hasta el 21 de Agosto de 2019 con filtro de un máximo de cinco años desde su fecha de publicación: (Diabetes Mellitus [Mesh] OR Diabet*[tiab] OR Diabetic*[tiab]) AND (Thiazolidinediones [Mesh] OR Thiazolidinedion*[tiab] OR Glitazonas [tiab] OR Pioglitazone [tiab] OR Rosiglitazone [tiab]).

Inhibidores de DPP-4: La fecha de búsqueda de información fue hasta el 9 de Octubre de 2019 el filtro de un máximo de cinco años desde su fecha de publicación: (Diabetes Mellitus[Mesh] OR Diabet*[tiab] OR Diabetic*[tiab] OR DBT [tiab]) AND (Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[Mesh] OR Dipeptidyl-Peptidase[tiab] OR DPP[tiab] OR Gliptin*[tiab] OR Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[Pharmacological Action] OR Linagliptin[Mesh] OR Linagliptin[tiab] OR Sitagliptin Phosphate[Mesh] OR Sitagliptin[tiab] OR Vildagliptin[Supplementary Concept] OR Vildagliptin[tiab] OR Saxagliptin[Supplementary Concept] OR Saxagliptin[tiab] OR Tenzeligliptin[tiab]).

Inhibidores de SGLT-2: La fecha de búsqueda de información fue hasta el 9 de Octubre de 2019 con los filtros de un máximo de cinco años desde su fecha de publicación, Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis:(Diabetes Mellitus[Mesh] OR Diabetes[tiab] OR Diabetic*[tiab]) AND (Sodium-Glucose Transporter 2[Mesh] OR SGLT2[tiab] OR Glucose-Transporter2[tiab] OR Canagliflozin[Mesh] OR Canagliflozin*[tiab] OR Invokana[tiab] OR Vokanamet[tiab] OR Empagliflozin[Supplementary Concept] OR Empagliflozin*[tiab] OR Glyxambi[tiab] OR Synjardy[tiab] OR Jardiance[tiab] OR Dapagliflozin*[tiab] OR Farxiga[tiab] OR Forxiga[tiab]) .

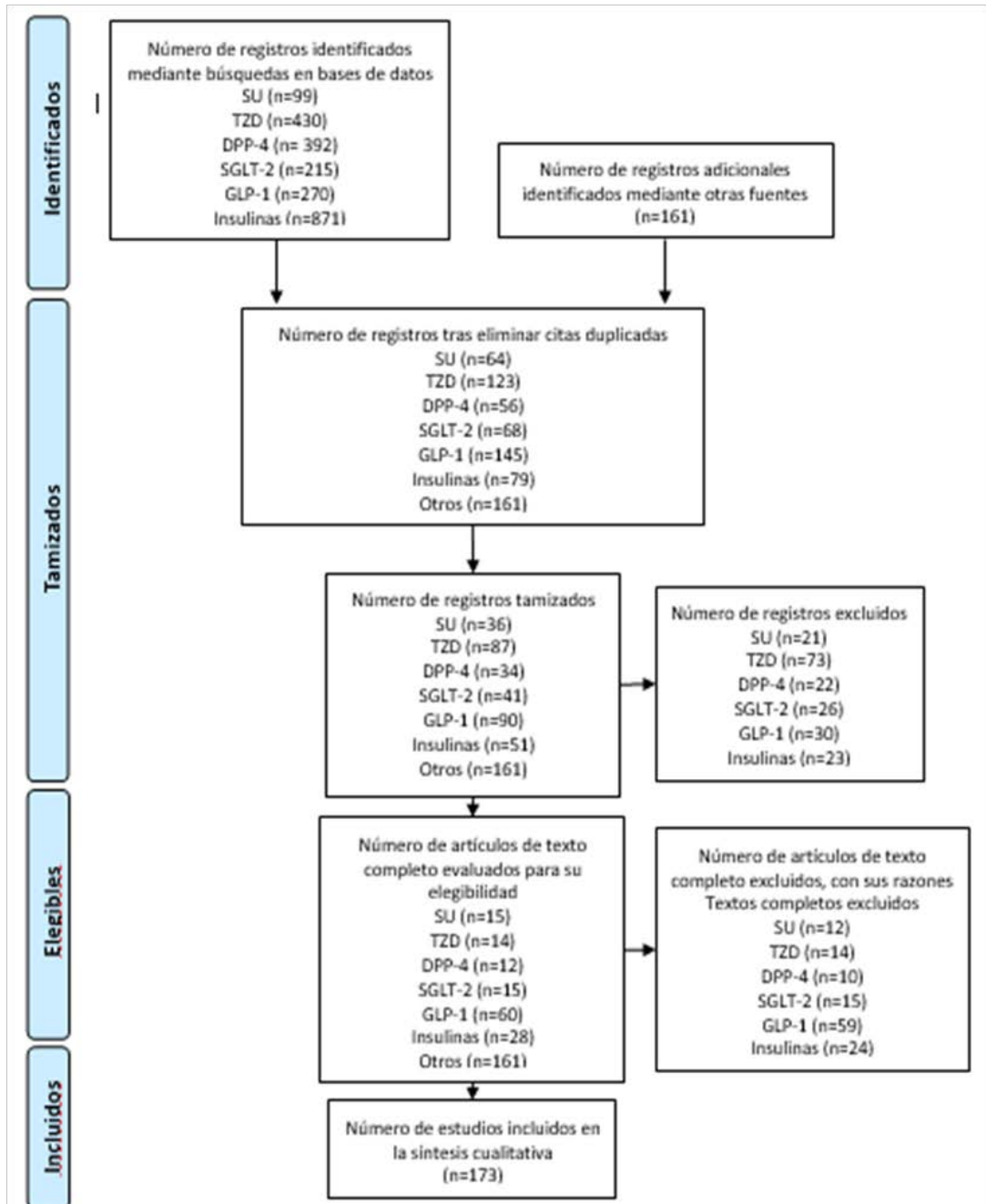
Agonistas del receptor de GLP-1: La fecha de búsqueda de información fue hasta el 26 de Julio 2019 con los filtros de Revisiones Sistemáticas, Meta-análisis y un máximo de cinco años desde su fecha de publicación: (DiabetesMellitus[Mesh] OR Diabet*[tiab] OR Diabetic*[tiab]) AND (Glucagon-Like Peptide 1[Mesh] OR “Glucagon-Like Peptide 1”[tiab] OR GLP1R Receptor*[tiab] OR GLP-1 Receptor*[tiab] OR GLP-1R[tiab] OR GLP1R Protein*[tiab] OR Liraglutide[Mesh] OR Liraglutide[tiab] OR Victoza [tiab] OR Saxenda[tiab] OR Exenatide[Supplementary Concept] OR Exenatide [tiab] OR Bydureon [tiab] OR Byetta[tiab] OR Exendin[tiab]

OR Lixisenatide[tiab] OR Lyxumia[tiab] OR Adlyxin[tiab] OR rGLP-1 protein[Supplementary Concept] OR rGLP-1 protein[tiab] OR Albiglutide[tiab] OR Tanzeum[tiab] OR Eperzan[tiab] OR Dulaglutide[Supplementary Concept] OR Dulaglutide[tiab] OR Trulicity[tiab] OR Semaglutide[Supplementary Concept] OR Semaglutide[tiab] OR Ozempic[tiab]).

Insulinas y análogos de insulina: La fecha de búsqueda de información fue hasta el 26 de Julio 2019 con los filtros de Revisiones Sistemáticas, Meta-análisis y un máximo de cinco años desde su fecha de publicación: (Diabetes Mellitus, Type 2[Mesh] OR Diabet*[tiab] OR Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus[tiab] OR Type 2 Diabetes*[tiab]) AND (Insulin[Mesh] OR Insulin*[tiab] OR Regular Insulin[tiab] OR Soluble Insulin[tiab] OR Sodium Insulin[tiab] OR Novolin[tiab] OR Isophane Insulin, Human[Mesh] OR Isophane Insulin, Human[tiab] OR Human Isophane Insulin[tiab] OR Protophan*[tiab] OR NPH Insulin, Human[tiab] OR Human NPH Insulin[tiab] OR Humulin[tiab] OR Insulatard[tiab] OR Biphasic Insulins[Mesh] OR Biphasic Insulin[tiab] OR Mixed Insulins[tiab] OR Insulin, Long-Acting[Mesh] OR Long-Acting Insulin[tiab] OR Semilente*[tiab] OR Detemir*[tiab] OR Basal Insulin Detemir[tiab] OR Levemir[tiab] OR Glargine*[tiab] OR Lantus*[tiab] OR Basaglar[tiab] OR Lente Insulin*[tiab] OR Monotard*[tiab] OR Ultralente Insulin[tiab] OR Insulin, Short-Acting[Mesh] OR Short-Acting Insulin[tiab] OR Rapid-Acting Insulin[tiab] OR Aspart, Insulin[tiab] OR NovoLog[tiab] OR NovoRapid[tiab] OR Lispro*[tiab] OR LYSPRO[tiab] OR Humalog*[tiab] OR Kwikpen*[tiab] OR Glulisine[tiab])

Adicionalmente se buscó en CRD, Tripdatabase y en buscadores genéricos de internet y en sitios específicos de agencias de ETS utilizando los términos "Diabetes Mellitus, Type 2", "Sulfonylurea", "Thiazolidinediones", "Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors", "Sodium Glucose Transporter 2", "Glucagon-Like Peptide 1", "Insulin" acompañado de los términos "clinical practice guideline" "guía de práctica clínica" y "coverage policy".

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



PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

Tabla 1. Pregunta PICO.

Población	Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, refractarios o intolerantes a metformina en monoterapia.
Intervención y comparadores	Intervención: SU, TZD, DPP-4, SGLT-2, GLP-1, insulina y análogos de insulina, en monoterapia o combinadas entre ellas o con metformina. Comparadores: Metformina más alguna de las intervenciones mencionadas, placebo.
Puntos finales relevantes	Eficacia: disminución de mortalidad global y de origen cardiovascular, disminución de complicaciones macro y microvasculares, calidad de vida, disminución de la concentración de HbA1c (en orden decreciente de importancia). Seguridad: incidencia de eventos adversos graves, incidencia de hipoglucemias frecuentes y/o severas
Diseño de estudios	Revisiones sistemáticas (RS) y meta-análisis (MA), informes de evaluación de tecnologías sanitaria (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.
Criterios de Exclusión	Otro tipo de diseño.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Para la evaluación de la calidad de la RS que incluyeran comparaciones directas se utilizó la metodología GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).⁷⁸ En el caso de MA en red se valoró la calidad de reporte de los mismos con la herramienta PRISMA-NMA (su sigla del inglés, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyse*), y confianza en la evidencia se describió de acuerdo a la nomenclatura GRADE.^{79,80}

ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

Se procedió a realizar dos estimaciones del impacto presupuestario para el subsistema público de salud en Argentina con un horizonte temporal de tres años. Uno es un análisis para la incorporación y financiamiento de pioglitazona (TZD), sitagliptina (DPP-4), empagliflozina (SGLT-2) y liraglutida (GLP-1) respecto a la glicazida (SU) en adultos con DMT2 refractarios a metformina, y otro para insulina degludec, glargina y detemir (análogos de insulina de acción prolongada) frente a lapiceras de insulina NPH en adultos con DMT2. Se decidió utilizar la glicazida como intervención base por la interpretación de la evidencia científica hallada, debido a que es el fármaco más utilizado en los sistemas de salud pública provinciales, es la única (junto con metformina) cubierta por la guía de medicamentos esenciales para el primer nivel de atención de Argentina y por el listado de medicamentos esenciales de la OMS 2019.^{81,82} No se realizó una estimación que incluyera la insulina humana rápida y sus análogos de acción

rápida o ultrarrápida, debido a que la tasa de uso en esta población no se consideró relevante. No se incluyeron los costos del tratamiento de los eventos adversos serios asignados a los tratamientos, debido a que no habría diferencias entre éstos según la evidencia incluida en este informe.

En todos los casos se utilizó la dosis diaria definida (DDD) en base a la metodología del centro colaborador de OMS.⁸³ Los datos poblacionales se obtuvieron de proyecciones nacionales del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC) y prevalencia de la DMT2, junto con la población con exclusiva cobertura de salud pública, fue tomada de la encuesta nacional de factores de riesgo 2018.^{9,84} Para la estimación de costos se usaron los precios de venta al público en pesos argentinos (ARS) para octubre de 2019 en Argentina a través de la página Kairos web.⁸⁵ De cada familia de medicamentos se tomó el precio máximo (correspondiente a la marca más costosa por DDD), el precio mínimo (correspondiente a la marca menos costosa por DDD) y a un promedio entre ambas. La inflación futura fue estimada a partir del relevamiento de expectativas de Mercado del Banco Central de la República Argentina (BCRA).⁸⁶ Se incluyó un análisis de sensibilidad la inflación, la prevalencia de pacientes resistentes o intolerantes a metformina, la prevalencia de DMT2 y la tasa de difusión de la tecnología.

RESULTADOS

EVIDENCIA CLÍNICA

Se incluyeron al presente informe siete RS con MA, cinco MA en red, siete GPC, un consenso de expertos, doce informes de ETS, tres evaluaciones económicas, un análisis de impacto presupuestario (AIP) de elaboración propia, 138 políticas de coberturas para el tratamiento farmacológico de adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Mortalidad global y cardiovascular, y seguridad

Sulfonilureas

SU en combinación con metformina vs otros hipoglucemiantes en combinación con metformina

Madsen y cols. publicaron en 2019 una RS con MA Cochrane con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de metformina con SU frente a metformina, en combinación con placebo, otros hipoglucemiantes e insulinas, en adultos con DMT2.⁸⁷ En total se incluyeron 32 ECAs (n=28.746) con un seguimiento mínimo de un año donde los participantes presentaban una concentración media basal de HbA1c de 7,3 a 9,3%, con algunos de reciente diagnóstico y otros con más de 10 años desde el mismo, donde el porcentaje de mujeres incluidas varió de un 29 a 65% y la media de edad de 52 a 73 años. Las SU incluidas fueron la glibenclamida, glimepirida, glicazida y glipizida; los GLP-1 incluidos fueron albiglutida, exenatida y liraglutida; los DPP-4 incluidos fueron sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, linagliptina, saxagliptina y omarigliptina; las TZD incluidas fueron rosiglitazona y pioglitazona; y las SGLT-2 incluidas fueron la dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina.

Para las comparaciones de metformina con SU frente a metformina con placebo, con un GLP-1, con DPP-4, con TZD, SGLT-2 no hubo diferencias estadísticamente significativas para mortalidad por cualquier causa, mortalidad de origen cardiovascular y eventos adversos serios. No se hallaron estudios que comparen metformina con SU frente a metformina e insulina.

SU solas o en combinación con otros hipoglucemiantes vs otros hipoglucemiantes

Zhuang y cols. publicaron en 2018 un MA en red con el objetivo de evaluar la seguridad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa asociadas a todos los tratamientos disponibles para adultos con DMT2.⁸⁸ Se incluyeron 170 ECAs, con 166.371 participantes de entre 44 a 75 años de edad media y donde 65.650 (39%) presentaban un alto riesgo cardiovascular. El tipo de SU incluidas fueron las glipizida, glibemipirida y glibenclamida solas o en combinación con metformina o insulina. Para las SU, evidencia proveniente de comparaciones directas e indirectas, obtuvo un aumento en la mortalidad por cualquier causa frente a las SGLT-2 (empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina) e insulinas con un OR 0,58 (IC 95%: 0,41 a 0,83) y 0,70 (IC 95%: 0,50 a 0,97) respectivamente, mientras que no se observaron diferencias frente a la metformina, TZD, DPP-4, GLP-1 y placebo. Sin embargo, cuando se analiza a las SU frente a fármacos individuales, solo la exenatida (GLP-1) obtuvo una reducción significativa en mortalidad con OR 0,57 (IC 95%: 0,38 a 0,87). A excepción de la metformina, el grupo de las SU obtuvo el peor lugar por grupos y el anteúltimo lugar por fármaco individual, después de la linagliptina (DPP-4), en la clasificación por reducción en la mortalidad por cualquier causa frente a los demás tratamientos. La clasificación de las SU no varió en el análisis de sensibilidad cuando se excluyeron estudios con pacientes con alto riesgo cardiovascular o cuando se excluyeron estudios con pacientes con alto riesgo o con enfermedad renal.

Tiazolidinedionas

TZD en combinación con metformina vs SU en combinación con metformina

Madsen y cols. publicaron en 2019 una RS con MA Cochrane, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de metformina con SU frente a metformina, en combinación con placebo, otros hipoglucemiantes e insulinas, en adultos con DMT2.⁸⁷ Se incluyeron once ECAs para la comparación entre metformina con SU (n=3.626) y metformina con pioglitazona o rosiglitazona TZD (n=3.685). No se encontraron diferencias en mortalidad por todas las causas en seis ensayos (n=6.654) con 123 eventos en 3.300 participantes (3,7%) para metformina con SU versus 114/3.354 (3,4%) para metformina con TZD. Tampoco hubo diferencias para mortalidad de origen cardiovascular (4 ensayos; n=5.940) hubo 37/2.946 (1,3%) versus 41/2.994 (1,4%), y para los eventos adversos serios (6 ensayos; n=6654) hubo 666/3.300 (20,2%) versus 671/3.354 (20%).

TZD solas o en combinación con otros hipoglucemiantes vs otros hipoglucemiantes

Zhuang y cols. publicaron en 2018 un MA en red, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar la seguridad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa asociadas a todos los tratamientos disponibles para adultos con DMT2.⁸⁸ Se incluyeron 170 ECAs, con

166.371 participantes de entre 44 a 75 años de edad media y donde 65.650 (39%) presentaban un alto riesgo cardiovascular. Las TZD incluidas fueron las pioglitazona y rosiglitazonasolas o en combinación con metformina y/o insulina. Para las TZD, evidencia proveniente de comparaciones directas e indirectas, obtuvo un aumento en la mortalidad por cualquier causa frente a las SGLT-2 con un OR 0,64 (IC 95%: 0,42 a 0,97), mientras que no se observaron diferencias frente a DPP-4, GLP-1, insulinas, SU y placebo, y no se comparó frente a metformina. Sin embargo, cuando se analiza a las TZD frente a fármacos individuales, solo la exenatida (GLP-1) obtuvo una reducción significativa en mortalidad con OR 0,62 (IC 95%: 0,40 a 0,97). El grupo de las TZD obtuvo el sexto lugar por grupos, antes que SU y metformina, y el 14° lugar frente a fármacos individuales (no se analizó la metformina), superando a la linagliptina (DPP-4), SU y saxagliptina (DPP-4) en la clasificación por reducción en la mortalidad por cualquier causa frente a los demás tratamientos. La clasificación de las TZD mejoró dos lugares, superando a los DPP-4, placebo, SU y metformina, en el análisis de sensibilidad cuando se excluyeron estudios con pacientes con alto riesgo cardiovascular o cuando se excluyeron estudios con pacientes con alto riesgo o con enfermedad renal.

Pladevall y cols. publicaron en 2016 una RS y MA de estudios observacionales con el objetivo de evaluar el riesgo cardiovascular asociado al tratamiento de TZD, metformina y SU en DMT2.⁸⁹ Se incluyeron 20 ensayos (n=2.552.892), donde la rosiglitazona sola o combinada con otros hipoglucemiantes se asoció a un aumento del riesgo de IAM y ACV frente a pioglitazona sola o combinada con otros hipoglucemiantes con un RR 1,13 (IC 95%: 1,04 a 1,24; I²=55%) y RR 1,18 (IC 95%: 1,02 a 1,36; I²=42%) respectivamente. La rosiglitazona sola o combinada con otros hipoglucemiantes también se asoció con un aumento del riesgo de IAM frente a metformina con un RR 1,42 (IC 95%: 1,03 a 1,98; I²=86%). El resto de las comparaciones fueron estadísticamente no significativas.

Inhibidores de DPP-4

DPP-4 en combinación metformina vs SU en combinación metformina

Madsen y cols. publicaron en 2019 una RS con MA Cochrane, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de metformina con SU frente a metformina, en combinación con placebo, otros hipoglucemiantes e insulinas, en adultos con DMT2.⁸⁷ Se incluyeron nueve ECAs para la comparación entre metformina con SU (n=5.414) y metformina con DPP-4 (n=6.346). Los DPP-4 incluidos fueron la sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, linagliptina, saxagliptina y omarigliptina. No se encontraron diferencias en mortalidad por todas las causas en nueve ensayos (n=11.694) con 33 eventos en 5387 participantes (0,6%) para metformina con SU versus 26/6.307 (0,4%) para metformina con DPP-4. Tampoco hubo diferencias para mortalidad de origen cardiovascular (seis ensayos; n=6.874) con 11/2.989 (0,4%) versus 9/3.885 (0,2%), y para los eventos adversos serios (nueve ensayos; n=11.694) hubo 735/5.387 (13,6%) versus 779/6.307 (12,4%).

DPP-4 solas o en combinación con otros hipoglucemiantes vs otros hipoglucemiantes

Zhuang y cols. publicaron en 2018 un MA en red, ya mencionado en el presente informe, con

el objetivo de evaluar la seguridad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa asociadas a todos los tratamientos disponibles para adultos con DMT2.⁸⁸ Se incluyeron 170 ECAs, con 166.371 participantes de entre 44 a 75 años de edad media y donde 65.650 (39%) presentaban un alto riesgo cardiovascular. Los inhibidores de DPP-4 incluidos fueron las sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina y vildagliptina, solas o en combinación con metformina y/o insulina, TZD o SU. Para las DPP-4, evidencia proveniente de comparaciones directas e indirectas, obtuvo un aumento en la mortalidad por cualquier causa frente a las SGLT-2 e insulinas con un OR 0,71 (IC 95%: 0,60 a 0,87) y OR 0,87 (IC 95%: 0,77 a 0,97), respectivamente. No se observaron diferencias frente a GLP-1, TZD, SU y placebo, y no se comparó frente a metformina. Sin embargo, en el análisis por fármaco individual la sitagliptina y saxagliptina aumentaron la mortalidad por cualquier causa solamente frente a las GLP-1 lixisenatida (OR 0,83; IC 95%: 0,69 a 1,00 y OR 0,77 IC 95%: 0,63 a 0,94) y que la exenatida (OR 0,68; IC 95%: 0,54 a 0,84 y OR 0,62 (IC 95%: 0,49 a 0,79). La linagliptina presentó un aumento de la mortalidad por cualquier causa frente a exenatida con un OR 0,55 (IC 95%: 0,35 a 0,87), mientras que la vildagliptina y la alogliptina no obtuvieron diferencia alguna. El grupo de las DPP-4 obtuvo el tercer lugar por grupos (después de SGLT-2 e insulina) en la clasificación por reducción en la mortalidad por cualquier causa frente a los demás tratamientos. Cuando se hace el análisis por fármaco individual (no se analizó la metformina), la DPP-4 mejor posicionada fue la alogliptina en la segunda posición (después de exenatida), vildagliptina en la séptima, sitagliptina en la 12ª, saxagliptina en la 15ª y linagliptina última entre los tratamientos. La clasificación de las DPP-4 empeoró dos lugares (superado por insulina, GLP-1, SGLT-2 y TZD) en el análisis de sensibilidad cuando se excluyeron estudios con pacientes con alto riesgo cardiovascular o cuando se excluyeron estudios con pacientes con alto riesgo o con enfermedad renal.

Zheng y cols. publicaron en 2018 un MA en red en el que evaluó los agonistas del receptor de GLP-1, SGLT-2 y DPP-4 en DMT2.⁹⁰ Incluyeron 236 ECAs donde los participantes (n=176.310) incluidos presentaban una media de evolución de su diabetes de 13 años y una concentración media de HbA1c de 8,2%. Se incluyeron estudios de seguridad cardiovascular que representaban del 43 al 54% de la totalidad de los participantes, y donde el 81% de ellos tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular. En su gran mayoría los pacientes estaban recibiendo tratamiento con otros hipoglucemiantes (metformina [74%], SU [41%], TZD [4%] o insulina [46%]). El tratamiento con DPP-4 (alogliptina, saxagliptina, sitagliptina, linagliptina y vildagliptina) no obtuvo diferencias estadísticamente significativas en mortalidad por cualquier causa o de origen cardiovascular frente a placebo. Sin embargo, mostró mayor de mortalidad por cualquier causa y mortalidad cardiovascular frente a SGLT-2 (diferencia de riesgo absoluto de 1,0; IC 95%: 0,4 a 1,7; HR 1,28; IC 95%: 1,11 a 1,47 y una diferencia de riesgo absoluto: 0,8; IC 95%: 0,2 a 1,5; HR 1,27; IC 95%: 1,07 a 1,51, respectivamente). También mostró mayor mortalidad por cualquier causa y de origen cardiovascular que los GLP-1 con una diferencia de riesgo absoluto de 0,7; IC 95%: 0,2 a 1,3; HR 1,17; IC 95%: 1,04 a 1,30 y una diferencia de riesgo absoluto de 0,5; IC 95%: 0,1 a 1,1; HR 1,18; IC 95%: 1,02 a 1,36, respectivamente. El uso de DPP-4 no se asoció a hipoglucemias mayores frente a los GLP-1 y SGLT-2, pero se asoció a mayor riesgo de eventos adversos serios en comparación con SGLT-2 (HR 1,10; IC 95%: 1,02 a 1,19), y a menor riesgo de eventos adversos que llevan el abandono del estudio en comparación con

GLP-1 (HR 0,52; IC 95%: 0,43 - 0,63).

DPP-4 en pacientes con insuficiencia renal

Chen y cols. publicaron en 2018 una RS y MA para evaluar la eficacia y seguridad de los inhibidores DPP-4 en pacientes con enfermedad renal moderada y severa frente a placebo o grupo control.⁹¹ Se incluyeron 13 ECAs (n=2.940) con participantes con una media de edad de entre 58,5 a 70,2 años, con diez años de desde el diagnóstico, y la media de HbA1c de entre 6,7% y 8,4%. Los DPP-4 (linagliptina, vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina y gemigliptina) en pacientes con enfermedad renal moderada a severa no se asociaron a diferencias significativas en mortalidad por cualquier causa, ocurrencia de eventos adversos serios, discontinuación del tratamiento debido a un evento adverso serio frente a placebo o grupo control.

Inhibidores de SGLT-2

SGLT-2 en combinación con metformina vs SU en combinación con metformina

Madsen y cols. publicaron en 2019 una RS con MA Cochrane, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de metformina con SU frente a metformina, en combinación con placebo, otros hipoglucemiantes e insulinas, en adultos con DMT2.⁹⁷ Se incluyeron cuatro ECAs para la comparación entre metformina con SU (n=2.109) y metformina con DPP-4 (n=3.032). Los SGLT-2 incluidos fueron la dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina. No se encontraron diferencias en mortalidad por todas las causas en cuatro ensayos (n=5.134) con 13 eventos en 2.107 participantes (0,6%) para metformina con SU versus 19/3.027 (0,6%) para metformina con SGLT-2. Tampoco hubo diferencias para mortalidad de origen cardiovascular (tres ensayos; n=3.589) con 4/1.327 (0,3%) versus 6/2.262 (0,3%), y para los eventos adversos serios (cuatro ensayos; n=5.134) hubo 315/2.107 (15,5%) versus 375/3.027 (12,4%).

SGLT-2 solas o en combinación con otros hipoglucemiantes vs otros hipoglucemiantes

Zhuang y cols. publicaron en 2018 un MA en red, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar la seguridad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa asociadas a todos los tratamientos disponibles para adultos con DMT2.⁹⁸ Se incluyeron 170 ECAs, con 166.371 participantes de entre 44 a 75 años de edad media y donde 65.650 (39%) presentaban un alto riesgo cardiovascular. Los inhibidores de SGLT-2 incluidos fueron empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina solas o en combinación con metformina y/o TZD, y/o insulina, y/o SU. Para las SGLT-2, evidencia proveniente de comparaciones directas e indirectas, obtuvo una disminución en la mortalidad por cualquier causa frente a las GLP-1 (OR 0,72; IC 95%: 0,57 a 0,91), DPP-4 (OR 0,72; IC 95%: 0,60 a 0,87), TZD (OR 0,64; IC 95%: 0,42 a 0,97) y SU (OR 0,58; IC 95%: 0,41 a 0,83). No se observaron diferencias frente a insulinas y placebo, y no se comparó frente a metformina. Sin embargo, en el análisis por fármaco individual las empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina no obtuvieron diferencias en la mortalidad por cualquier causa frente a los demás tratamientos. El grupo de las SGLT-2 obtuvo el primer lugar por grupos en la clasificación por reducción en la mortalidad por cualquier causa frente a los demás tratamientos. Cuando se hace el análisis por fármaco individual (no se analizó la

metformina), la SGLT-2 mejor posicionada fue la empagliflozina en el tercer lugar (después de exenatida y alogliptina), la canagliflozina fue sexta y la dapagliflozina octava entre los tratamientos. La clasificación de las SGLT-2 empeoró dos lugares (superado por insulina y GLP-1) en el análisis de sensibilidad cuando se excluyeron estudios con pacientes con alto riesgo cardiovascular o cuando se excluyeron estudios con pacientes con alto riesgo o con enfermedad renal.

Zheng y cols. publicaron en 2018 un MA en red, ya mencionado en el presente informe, en el que evaluó los agonistas del receptor de GLP-1, SGLT-2 y DPP-4 en DMT2.⁹⁰ Se incluyeron 236 ECAs (176.310; 310.166 participantes-año) con participantes de 10 años de evolución de la enfermedad y una HbA1c de 8%. El estudio también incluyó estudios de seguridad cardiovascular que representaban del 43 al 54% de la totalidad de los participantes, y donde el 81% de ellos tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular. En su gran mayoría los pacientes estaban recibiendo tratamiento con otros antidiabéticos (metformina [74%], SU [41%], TZD [4%] o insulina [45%]). El grupo SGLT-2 (empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina, ipragliflozin, luseogliflozin y ertugliflozin) mostró una mortalidad por cualquier causa menor que placebo (diferencia de riesgo absoluto -1,0 %; IC 95%: -1,5 a -0,6 y HR: 0,80; IC95%: 0,71 a 0,89) y que DPP-4 (diferencia de riesgo absoluto -0,9; IC 95%: -1,2 a -0,4 y HR: 0,78; IC 95%: 0,68 a 0,90), mientras que no tuvo diferencias con GLP-1. Con respecto a mortalidad de origen cardiovascular, las SGLT-2 fue mejor que placebo (diferencia de riesgo absoluto -0,8%; IC 95%: -1,1 a -0,3 y HR: 0,79; IC95%: 0,69 a 0,91), que DPP-4 (diferencia de riesgo absoluto -0,7; IC 95%: -1,1 a -0,2 y HR: 0,79; IC 95%: 0,69 a 0,91), y sin diferencias con GLP-1. En los rankings para mortalidad el grupo SGLT-2 estuvo primero, GLP-1 segundo, placebo tercero y DPP-4 cuarto. En el análisis de la mortalidad global según cada droga individual, la empagliflozina fue mejor que canagliflozina (HR: 0,78; IC 95%: 0,62 a 0,99) y sin diferencias con dapagliflozina. Los SGLT-2 mostró menos eventos serios que placebo con un HR: 0,90 (IC95%: 0,85 a 0,96), que DPP-4 con un HR: 0,91 (IC 95%: 0,84 a 0,98) y que GLP-1 HR: 0,92 (IC 95%: 0,85 a 0,99).

Agonistas del receptor de GLP-1

GLP-1 en combinación con metformina vs SU en combinación con metformina

Madsen y cols. publicaron en 2019 una RS con MA Cochrane con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de metformina y SU frente a metformina, sola o en combinación con otros hipoglucemiantes e insulinas, en adultos con DMT2.⁸⁷ En total se incluyeron 32 ECAs con 28.746 participantes, donde cinco estudios (n=2.869) correspondían a la comparación de metformina con SU frente a metformina con un GLP-1. Para esta comparación los participantes presentaron una concentración media basal de HbA1c de 7 a 11% y los GLP-1 incluidos fueron la albiglutida (30 a 50 mg una vez por semana), exenatida (10 a 20 Qg/día) y liraglutida (0,6 a 1,8 mg/día). La combinación de metformina con SU frente a GLP-1 con metformina no tuvo diferencias en la mortalidad por todas las causas (RR 1,15; IC 95%: 0,49 a 2,67) a los 15 meses de seguimiento, con 11 eventos en 1.057 participantes (1%) y 11 en 1.537 (0,7) respectivamente. Tampoco se observó diferencias en la mortalidad cardiovascular con

(RR 0,98; IC 95%: 0,06 a 15,66) con un evento en 307 participantes (0,3%) y un evento en 302 (0,3%) respectivamente. Se reportaron 128 eventos adversos graves en 1.057 participantes (12,1%) para la combinación de metformina con SU y 194 en 1.537 (12,6%) para metformina con GLP-1, con un RR 0,90 (IC 95%: 0,73 a 1,11).

GLP-1 solas o en combinación con otros hipoglucemiantes vs otros hipoglucemiantes

Zhuang y cols. publicaron en 2018 un MA en red, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar la seguridad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa asociadas a todos los tratamientos disponibles para adultos con DMT2.⁸⁸ Se incluyeron 170 ECAs, con 166.371 participantes de entre 44 a 75 años de edad media y donde 65.650 (39%) presentaban un alto riesgo cardiovascular. Los inhibidores de GLP-1 incluidos fueron lixisenatida, exenatida, liraglutida, dulaglutida y albiglutida solos o en combinación con metformina y/o TZD, y/o insulina, y/o SU, y SU e insulina. Para las GLP-1, evidencia proveniente de comparaciones directas e indirectas, obtuvo un aumento en la mortalidad por cualquier causa frente a las SGLT-2 (OR 0,72; IC 95%: 0,57 a 0,91), mientras que no se observaron diferencias frente a los demás tratamientos, y no se comparó frente a metformina. Sin embargo, en el análisis por fármaco individual las lixisenatida fue mejor que albiglutida y saxagliptina (DPP-4) con un OR 0,84 (IC 95%: 0,73 a 0,97) y OR 0,77 (IC 95%: 0,63 a 0,94), respectivamente. Por su parte, la exenatida disminuyó la mortalidad frente los DPP-4 sitagliptinacon OR 0,68 (IC 95%: 0,54 a 0,84), saxagliptina con un OR 0,62 (IC 95%: 0,49 a 0,79) y linagliptina con un OR 0,55 (IC 95%: 0,35 a 0,87), la albiglutida con un OR 0,68 (IC 95%: 0,57 a 0,82), las TZD con un OR 0,62 (IC 95%: 0,40 a 0,97) y las SU con un OR 0,57 (IC 95%: 0,38 a 0,85). La liraglutida, dulaglutida y albiglutida no obtuvieron diferencias en la mortalidad por cualquier causa frente a los demás tratamientos. El grupo de las GLP-1 obtuvo el cuarto lugar (después de SGLT-2, insulinas y DPP-4) por grupos en la clasificación por reducción en la mortalidad por cualquier causa frente a los demás tratamientos. Cuando se hace el análisis por fármaco individual (no se analizó la metformina), la GLP-1 mejor posicionada fue la exenatida en el primer lugar, lixisenatida fue cuarta, liraglutida quinta, dulaglutida novena, albiglutida 11° entre todos los tratamientos. La clasificación de las GLP-1 mejoró dos lugares (superado solo por las insulinas) en el análisis de sensibilidad cuando se excluyeron estudios con pacientes con alto riesgo cardiovascular o cuando se excluyeron estudios con pacientes con alto riesgo o con enfermedad renal.

Zheng y cols. publicaron en 2018 un MA en red, ya mencionada en el presente informe, en el que evaluó los agonistas del receptor de GLP-1, SGLT-2 y DPP-4 en DMT2.⁹⁰ Se incluyeron 236 ECAs (176.310; 310.166 participantes-año) con participantes de 10 años de evolución de la enfermedad y una HbA1c de 8%. El estudio también incluyó estudios de seguridad cardiovascular que representaban del 43 al 54% de la totalidad de los participantes, y donde el 81% de ellos tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular. En su gran mayoría los pacientes estaban recibiendo tratamiento con otros hipoglucemiantes (metformina [74%], SU [41%], TZD [4%] o insulina [46%]). El grupo GLP-1 (exenatida, dulaglutida, semaglutida, liraglutida, lixisenatida, taspoglutida y albiglutida) mostró una mortalidad global de 4,4%, que fue menor que placebo (5,2%, con diferencia de riesgo absoluto -0,6% [IC 95%: -1,0 a -0,3]; HR: 0,88 [IC 95%: 0,81 a 0,94]). También fue menor respecto a los inhibidores de DPP-4 (3,9% de morta-

lidad global para DPP-4, con diferencia de riesgo absoluto -0,5% [IC 95%: -0,9 a - 0,2]; HR: 0,86 [IC 95%: 0,77 a 0,96]) y sin diferencias frente a los inhibidores de SGLT-2. Asimismo, el GLP-1 mostró menor riesgo de mortalidad cardiovascular que placebo (diferencia de riesgo absoluto -0,5% [IC 95%: -0,8 a -0,1]; HR: 0,85 [IC 95%: 0,77 a 0,94]) y que DPP-4 (diferencia de riesgo absoluto -0,5 [IC 95%: -0,8 a -0,1]; HR: 0,85 [IC 95%: 0,74 a 0,98]), y sin diferencias con SGLT-2. En los rankings de disminución de mortalidad global y cardiovascular, el grupo SGLT-2 estuvo primero, GLP-1 segundo, placebo tercero y DPP-4 cuarto. En el análisis de la mortalidad global según cada droga individual exenatida y liraglutida presentaron mayor riesgo que el SGLT-2 empagliflozina (HR: 1,26; IC 95%: 1,02 a 1,57 y HR: 1,25; IC 95%: 1,01 a 1,57) y menor riesgo que el control o el DPP-4 saxagliptina (HR: 0,86; IC 95%: 0,77 a 0,97, HR: 0,85; IC 95%: 0,75 a 0,98 y HR: 0,78; IC 95%: 0,66 a 0,94, HR: 0,78; IC 95%: 0,64 a 0,94 respectivamente). Lixisenatida y semaglutida también presentaron mayor riesgo que el SGLT-2 empagliflozina (HR: 1,34; IC 95%: 1,04 a 1,73 y HR: 1,61; IC 95%: 1,29 a 2,02). Con respecto a los eventos adversos serios, GLP-1 mostró mayor riesgo que SGLT-2 HR: 1,08 (IC 95%: 1,01 a 1,17) y tuvo un mayor riesgo de eventos adversos que llevaron al retiro del ensayo en comparación con los grupos control (HR, 2,00 [IC 95%: 1,70 a 2,37]), SGLT-2 (HR: 1,80 [IC 95%: 1,44 a 2,25]) y DPP-4 (HR: 1,93 [IC 95% 1,59 a 2,35]). No hubo diferencias en el riesgo de presentar pancreatitis y retinopatías con respecto a placebo. Tampoco hubo diferencias en hipoglucemias mayores, definido como cualquier episodio que resulte en hospitalización, asistencia médica o retirada del ensayo, hipoglucemia grave o grave definida por el investigador, frente a DPP-4.

Insulinas

Insulinas en combinación con metformina vs SU en combinación con metformina

Madsen y cols. publicaron en 2019 una RS con MA Cochrane, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de metformina y SU frente a metformina, sola o en combinación con otros hipoglucemiantes e insulinas, en adultos con DMT2.⁸⁷ El estudio no identificó evidencia que compare la metformina y SU frente a metformina e insulina.

Insulinas y análogos de insulina solas o en combinación vs otros hipoglucemiantes

Zhuang y cols. publicaron en 2018 un MA en red con el objetivo de evaluar la seguridad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa asociadas a todos los tratamientos disponibles para adultos con DMT2.⁸⁸ Se incluyeron 170 ECAs, con 166.371 participantes de entre 44 a 75 años de edad media y donde 65.650 (39%) presentaban un alto riesgo cardiovascular. El tipo de insulinas incluidas fueron las lispro, lispro bifásica, glargina, aspártica, aspártica bifásica, degludec, NPH y regular. Para las insulinas, la mayoría de la evidencia directa provino de su comparación con las GLP-1 y DPP-4, principalmente frente a exenatida y sitagliptina, mientras no hubo evidencia directa para la comparación de insulinas frente a SGLT-2 y frente a metformina. Para estos estudios la insulina fue utilizada principalmente en doble o triple terapia con metformina, SU, TZD u otra insulina. Para el grupo de las insulinas, evidencia proveniente de comparaciones directas e indirectas, obtuvo una reducción en la mortalidad por cualquier

causa solamente frente a las SU y DDP-4 con un OR 0,70 (IC 95%: 0,50 a 0,97) y 0,87 (IC 95%: 0,77 a 0,97) respectivamente. Sin embargo, en el análisis por fármaco individual las insulinas no fueron diferentes a ninguna de las alternativas para el desenlace mencionado. El grupo de insulinas obtuvo el segundo lugar en clasificación por reducción en la mortalidad por cualquier causa frente a los demás tratamientos, pero son las mejores cuando se excluyen los estudios con pacientes con alto riesgo cardiovascular o con enfermedad renal.

Insulinas solas o combinadas con hipoglucemiantes vs otros hipoglucemiantes

Vos y cols. publicaron en 2016 una RS con MA Cochrane con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la insulina en monoterapia frente a la combinación de insulina y un hipoglucemiante oral en pacientes con DMT2 e inadecuado control glucémico con tratamiento con insulina.⁹² Entre los desenlaces principales se evaluó la mortalidad por cualquier causa y relacionada con diabetes, definido como mortalidad cardiovascular, mortalidad por enfermedad renal en etapa terminal o por amputación en estudios con un seguimiento mínimo de dos meses, sin embargo no se halló evidencia alguna que evalúe estos desenlaces.

Análogos de insulina vs otros análogos de insulina o insulinas humanas

Fullerton y cols. publicaron en 2018 una RS con MA Cochrane con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de los análogos de insulina de acción rápida frente a insulina humana regular en adultos con DMT2.⁹³ Se incluyeron diez ECAs, con 2.751 participantes con una edad media de 57 años, una evolución de DMT2 promedio de 13 años de (siete ensayos) a un seguimiento medio de 41 semanas. Con una evidencia calificada como moderada por los autores, no se hallaron diferencias en mortalidad por cualquier causa con las insulinas lispro, aspártica y glulisina (cinco eventos en 1272 participantes) frente a la insulina humana regular (dos eventos en 1247 participantes) con un OR 1.66 (IC 95%: 0,41 a 6,64).

Madenidou y cols. publicaron en 2018 un MA en red con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de los análogos de insulina en adultos con DMT2.⁹⁴ Se incluyeron 39 ECAs con 26.195 participantes y una mediana de edad de 58,4 años (rango intercuartílico [RIC]: 56,7 a 60,2), una mediana de evolución de DMT2 de 10,6 años (RIC: 9,1 a 12,7) y una mediana de seguimiento de los estudios de 24 semanas (RIC: 24 a 26 semanas). Entre los análogos de insulina detemir, degludec y glargina en diferentes presentaciones (30 estudios) no se encontraron diferencias en los episodios de hipoglucemia severa (cualquiera que requiera asistencia). Sin embargo, el análogo lisproprotamina neutra (NPL, su sigla del inglés neutral protaminelispro) presentó más episodios de hipoglucemia severa que la insulina degludec 100 UI/ml (ORO, 28; IC 95%: 0,09 a 0,86), detemir (OR 0,26; IC 95%: 0,09 a 0,74), glargina 100 UI/ml (OR 0,32; IC 95%: 0,12 a 0,85) y glargina 300 UI/ml (OR 0,29 IC 95%: 0,09 a 0,90).

Análogos de insulina de acción lenta vs insulina NPH

Horvath y cols. publicaron en 2009 una RS con MA Cochrane con el objetivo de evaluar los análogos de insulina de acción lenta frente a la insulina NPH en adultos con DMT2.⁹⁵ Se incluyeron ocho estudios clasificados como de baja calidad, donde seis utilizaban insulina glargina y dos detemir. Los participantes presentaban una edad promedio de entre 55 a 62 años, una evolución promedio de la enfermedad de 8 a 14 años y con una concentración de HbA1c de

entre 7,9% a 9,5% en la línea base. Como desenlace secundario se evaluó la mortalidad por cualquier causa y mortalidad de origen cardiovascular, sin embargo, no se halló evidencia alguna que evalúe estos desenlaces. Para la hipoglucemia severa no hubo diferencias entre la glargina y la NPH (OR 0,70; IC 95%: 0,40 a 1,23; $I^2=26\%$) con 20 eventos sobre 1077 participantes y 30 eventos sobre 1130, respectivamente. Tampoco se observaron diferencias entre la comparación entre detemir y NPH (OR 0,50; IC 95%: 0,18 a 1,38; $I^2=44\%$) con siete eventos sobre 578 y nueve eventos sobre 402, respectivamente.

Complicaciones macro y microvasculares

Sulfonilureas

SU en combinación con metformina vs otros hipoglucemiantes en combinación con metformina

Madsen y cols. publicaron en 2019 una RS con MA Cochrane, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de metformina con SU frente a metformina, en combinación con placebo, otros hipoglucemiantes e insulinas, en adultos con DMT2.⁸⁷ En total se incluyeron 32 ECAs (n=28.746) con un seguimiento mínimo de un año donde los participantes presentaban una concentración media basal de HbA1c de 7,3 a 9,3%, con algunos de reciente diagnóstico y otros con más de 10 años desde el mismo, donde el porcentaje de mujeres incluidas varió de un 29 a 65% y la media de edad de 52 a 73 años. Las SU incluidas fueron la glibenclamida, glimepirida, glicazida y glipizida; los GLP-1 incluidos fueron albiglutida, exenatida y liraglutida; los DPP-4 incluidos fueron sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, linagliptina, saxagliptina y omarigliptina; las TZD incluidas fueron rosiglitazona y pioglitazona; y las SGLT-2 incluidas fueron la dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina. Para las comparaciones de metformina con SU frente a metformina con placebo, con un GLP-1, con DPP-4, con TZD, SGLT-2 no hubo diferencias estadísticamente significativas para IAM no fatal, falla cardíaca y ACV no fatal (solo estudiado versus DPP-4 y TZD). Solamente se halló un aumento del riesgo de falla cardíaca con la comparación de metformina con SGLT-2 con un OR 9,21 (IC 95%: 1,26 a 67,24; $I^2=0\%$). No se hallaron estudios que comparen metformina con SU frente a metformina e insulina.

SU solas o en combinación con otros hipoglucemiantes vs otros hipoglucemiantes

Zhuang y cols. publicaron en 2018 un MA en red, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar la seguridad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa asociadas a todos los tratamientos disponibles para adultos con DMT2.⁸⁸ Se incluyeron 170 ECAs, con 166.371 participantes de entre 44 a 75 años de edad media y donde 65.650 (39%) presentaban un alto riesgo cardiovascular. Como resultado cardiovascular de interés se evaluó el desenlace combinado los “eventos adversos cardiovasculares mayores” (MACE, del inglés *major adverse cardiovascular events*), que incluye la muerte de origen cardiovascular, IAM no fatal, ACV no fatal, angina inestable u hospitalización por angina inestable. El tipo de SU incluidas fueron las glipizida, glimepirida y glibenclamida solas o en combinación con metformina o insulina. Para las SU, evidencia proveniente de comparaciones directas e indirectas, obtuvo

un aumento de MACE frente a las SGLT-2 con un OR 0,70 (IC 95%: 0,55 a 0,90), insulinas con un OR 0,71 (IC 95%: 0,57 a 0,90), GLP-1 con un OR 0,76 (IC 95%: 0,61 a 0,94) y DPP-4 con un OR 0,77 (IC 95%: 0,62 a 0,96), mientras que no se observaron diferencias frente a la metformina, TZD y placebo. Sin embargo, cuando se analiza a las SU frente a fármacos individuales, solo obtuvieron una reducción significativa en MACE, la DPP-4 vildagliptina con un OR 0,47 (IC 95%: 0,25 a 0,90), las GLP-1 exenatida y lixisenatida con un OR 0,74 (IC 95%: 0,56 a 0,99) y OR 0,72 (IC 95%: 0,55 a 0,95), respectivamente. El grupo de las SU obtuvo el peor lugar por grupos y por fármaco individual en la clasificación por reducción de MACE frente a los demás tratamientos. La clasificación de las SU no varió en el análisis de sensibilidad cuando se excluyeron estudios con pacientes con alto riesgo cardiovascular o cuando se excluyeron estudios con pacientes con alto riesgo o con enfermedad renal.

Tiazolidinedionas

TZD en combinación con metformina vs SU en combinación con metformina

Madsen y cols. publicaron en 2019 una RS con MA Cochrane, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de metformina con SU frente a metformina, en combinación con placebo, otros hipoglucemiantes e insulinas, en adultos con DMT2.⁸⁷ Se incluyeron once ECSs para la comparación entre metformina con SU (n=3626) y metformina con pioglitazona o rosiglitazona TZD (n=3685). Para estas comparaciones no se encontraron diferencias para IAM no fatal, falla cardíaca, IAM no fatal, mientras que no se informaron complicaciones microvasculares.

TZD o en combinación con otros hipoglucemiantes vs otros hipoglucemiantes

Zhuang y cols. publicaron en 2018 un MA en red, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar la seguridad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa asociadas a todos los tratamientos disponibles para adultos con DMT2.⁸⁸ Se incluyeron 170 ECAs, con 166.371 participantes de entre 44 a 75 años de edad media y donde 65.650 (39%) presentaban un alto riesgo cardiovascular. Las TZD incluidas fueron las pioglitazona y rosiglitazona solas o en combinación con metformina y/o insulina. Para las TZD, evidencia proveniente de comparaciones directas e indirectas, obtuvo un aumento de MACE frente a las SGLT-2 e insulinas con un OR 0,72 (IC 95%: 0,54 a 0,97) y OR 0,73 (IC 95%: 0,56 a 0,97), respectivamente. No se observaron diferencias frente a DPP-4, GLP-1, SU y placebo, y no se comparó frente a metformina. Sin embargo, cuando se analiza a las TZD frente a fármacos individuales, solo la vildagliptina (DPP-4) obtuvo una reducción significativa en mortalidad con OR 0,49 (IC 95%: 0,25 a 0,94). El grupo de las TZD obtuvo el séptimo lugar por grupos, solo superando a las SU, y el 16° lugar frente a fármacos individuales (no se analizó la metformina) también solo superando a las SU en la clasificación por reducción de MACE frente a los demás tratamientos. La clasificación de las TZD mejoró tres lugares, superado solo por SGLT-2, GLP-1 e insulinas, en el análisis de sensibilidad cuando se excluyeron estudios con pacientes con alto riesgo cardiovascular o cuando se excluyeron estudios con pacientes con alto riesgo o con enfermedad renal.

Inhibidores de DPP-4

DPP-4 en combinación metformina vs SU en combinación metformina

Madsen y cols. publicaron en 2019 una RS con MA Cochrane, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de metformina con SU frente a metformina, en combinación con placebo, otros hipoglucemiantes e insulinas, en adultos con DMT2.⁸⁷ Se incluyeron nueve ECSs para la comparación entre metformina con SU (n=5.414) y metformina con DPP-4 (n=6.346). Los DPP-4 incluidos fueron la sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, linagliptina, saxagliptina y omarigliptina. Para estas comparaciones no se encontraron diferencias en IAM no fatal, falla cardíaca y ACV no fatal.

DPP-4 solas o en combinación con otros hipoglucemiantes vs otros hipoglucemiantes

Zhuang y cols. publicaron en 2018 un MA en red, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar la seguridad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa asociadas a todos los tratamientos disponibles para adultos con DMT2.⁸⁸ Se incluyeron 170 ECAs, con 166.371 participantes de entre 44 a 75 años de edad media y donde 65.650 (39%) presentaban un alto riesgo cardiovascular. Los inhibidores de DPP-4 incluidos fueron las sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina y vildagliptina, solas o en combinación con metformina y/o insulina, TZD o SU. Para las DPP-4, evidencia proveniente de comparaciones directas e indirectas, obtuvo un aumento de MACE frente a las SU con un OR 0,77 (IC 95%: 0,62 a 0,96). No se observaron diferencias frente a SGLT-2, insulina, GLP-1, TZD, SU y placebo, y no se comparó frente a metformina. Sin embargo, en el análisis por fármaco individual la vildagliptina disminuyeron significativamente la MACE frente a las TZD y SU (OR 0,49; IC 95%: 0,25 a 0,94 y OR 0,47 IC 95%: 0,25 a 0,90). Las demás integrantes de DPP-4 no obtuvieron diferencia alguna frente a los tratamientos individuales. El grupo de las DPP-4 obtuvo el cuarto lugar por grupos (después de SGLT-2, insulina y GLP-1) en la clasificación por reducción de MACE frente a los demás tratamientos. Cuando se hace el análisis por fármaco individual (no se analizó la metformina) la DPP-4 mejor posicionada fue la vildagliptina en el primer lugar entre todos los fármacos, seguido de alogliptina en la sexta posición, sitagliptina en la 10°, saxagliptina en la 12° y linagliptina 15° entre los tratamientos. La clasificación de las DPP-4 empeoró un lugar (superado por insulina, GLP-1, SGLT-2 y TZD) en el análisis de sensibilidad cuando se excluyeron estudios con pacientes con alto riesgo cardiovascular y dos lugares cuando se excluyeron estudios con pacientes con alto riesgo o con enfermedad renal.

Zheng y cols. publicaron en 2018 un MA en red en el que evaluó los agonistas del receptor de GLP-1, SGLT-2 y DPP-4 en DMT2.⁹⁰ Incluyeron 236 ECAs donde los participantes (n=176.310) incluidos presentaban una media de evolución de su diabetes de 13 años, una concentración media de HbA1c de 8,2%. Se incluyeron estudios de seguridad cardiovascular que representaban del 43 al 54% de la totalidad de los participantes, y donde el 81% de ellos tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular. En su gran mayoría los pacientes estaban recibiendo tratamiento con otros hipoglucemiantes (metformina [74%], SU [41%], TZD [4%] o insulina [46%]). El tratamiento con DPP-4 (alogliptina, saxagliptina, sitagliptina, linagliptina y vildagliptina) no obtuvo diferencias estadísticamente significativas en la aparición de insuficiencia

cardiaca frente a placebo, aunque sí tuvo mayor riesgo frente a SGLT-2 (HR 1,81; IC 95%: 1,50 a 2,18) y GLP-1 (HR 1,22; IC 95%: 1,05 a 1,42).

Inhibidores de SGLT-2

SGLT-2 en combinación con metformina vs a SU en combinación con metformina

Madsen y cols. publicaron en 2019 una RS con MA Cochrane, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de metformina con SU frente a metformina, en combinación con placebo, otros hipoglucemiantes e insulinas, en adultos con DMT2.⁸⁷ Se incluyeron cuatro ECAs para la comparación entre metformina con SU (n=2.109) y metformina con DPP-4 (n=3.032). Los SGLT-2 incluidos fueron la dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina. Para estas comparaciones no se encontraron diferencias para IAM no fatal y ACV no fatal, mientras que no se informaron complicaciones microvasculares. Solamente se halló un aumento del riesgo de falla cardíaca con la comparación de metformina frente a SGLT-2 con un OR 9,21 (IC 95%: 1,26 a 67,24; I²=0%).

SGLT-2 solas o en combinación con otros hipoglucemiantes vs otros hipoglucemiantes

Zhuang y cols. publicaron en 2018 un MA en red, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar la seguridad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa asociadas a todos los tratamientos disponibles para adultos con DMT2.⁸⁸ Se incluyeron 170 ECAs, con 166.371 participantes de entre 44 a 75 años de edad media y donde 65.650 (39%) presentaban un alto riesgo cardiovascular. Los inhibidores de SGLT-2 incluidos fueron empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozinasolas o en combinación con metformina y/o TZD, y/o insulina, y/o SU. Para las SGLT-2, evidencia proveniente de comparaciones directas e indirectas, obtuvo una disminución en MACE frente a las TZD (OR 0,72; IC 95%: 0,54 a 0,97) y SU (OR 0,70; IC 95%: 0,55 a 0,90). No se observaron diferencias frente a insulinas, GLP-1, DPP-4 y placebo, y no se la comparó con metformina. Sin embargo, en el análisis por fármaco individual las empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina no obtuvieron diferencias en MACE frente a los demás tratamientos. El grupo de las SGLT-2 obtuvo el primer lugar por grupos en la clasificación por reducción de MACE frente a los demás tratamientos. Cuando se hace el análisis por fármaco individual (no se analizó la metformina), la SGLT-2 mejor posicionada fue la empagliflozina en el segundo lugar (después del DPP-4 vildagliptina), la canagliflozina fue séptima y la dapagliflozina octava entre los tratamientos. La clasificación de las SGLT-2 se mantuvo en el primer lugar en el análisis de sensibilidad cuando se excluyeron estudios con pacientes con alto riesgo cardiovascular o cuando se excluyeron estudios con pacientes con alto riesgo o con enfermedad renal.

Zheng y cols. publicaron en 2018 un MA en red, ya mencionado en el presente informe, en el que evaluó los agonistas del receptor de GLP-1, SGLT-2 y DPP-4 en DMT2.⁹⁰ Incluyeron 236 ECAs (176.310; 310.166 participantes-año) con participantes de 10 años de evolución de la enfermedad y una HbA_{1c} de 8%. Se incluyeron estudios de seguridad cardiovascular que representaban del 43 al 54% de la totalidad de los participantes, y donde el 81% de ellos tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular. En su gran mayoría los pacientes estaban

recibiendo tratamiento con otros antidiabéticos (metformina [74%], SU [41%], TZD [4%] o insulina [45%]). El grupo SGLT-2 (empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina, ipragliflozin, luseogliflozin y ertugliflozin) mostró una reducción en la aparición de IAM frente a placebo HR 0,86 (IC 95%: 0,77 a 0,97), mientras que no mostró diferencias con GLP-1 y DPP-4. Tampoco hubo diferencias en ACV y angina inestable para los SGLT-2 frente GLP-1 y DPP-4.

Agonistas del receptor de GLP-1

GLP-1 en combinación con metformina vs SU en combinación con metformina

Madsen y cols. publicaron en 2019 una RS con MA Cochrane ya mencionado en el presente informe, que también evaluó el riesgo falla cardíaca, de infarto de miocardio, enfermedad renal en estado final, este grupo de pacientes.⁸⁷ La combinación de metformina y SU frente a metformina con GLP-1 (albiglutida de administración semanal, exenatida y liraglutida) no obtuvo diferencias en IAM no mortal (RR 0,57; IC 95%: 0,12 a 2,82) con dos IAM en 549 participantes (0,4%) frente a 6 en 1026 (0,6%) a los 15 meses de seguimiento respectivamente. Tampoco hubo diferencias en el riesgo de falla cardíaca y enfermedad renal en estado final con RR 0,54 (IC 95%: 0,10 a 2,77) y 0,99 (IC 95%: 0,04 a 24,33) a los 15 meses de seguimiento respectivamente.

GLP-1 solas o en combinación con otros hipoglucemiantes vs otros hipoglucemiantes

Zhuang y cols. publicaron en 2018 un MA en red, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar la seguridad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa asociadas a todos los tratamientos disponibles para adultos con DMT2.⁸⁸ Se incluyeron 170 ECAs, con 166.371 participantes de entre 44 a 75 años de edad media y donde 65.650 (39%) presentaban un alto riesgo cardiovascular. Los inhibidores de GLP-1 incluidos fueron lixisenatida, exenatida, liraglutida, dulaglutida y albiglutidasolos o en combinación con metformina y/o TZD, y/o insulina, y/o SU, y SU e insulina. Para las GLP-1, evidencia proveniente de comparaciones directas e indirectas, obtuvo una reducción de MACE frente a las SU (OR 0,76; IC 95%: 0,61 a 0,94), mientras que no se observaron diferencias frente a los demás tratamientos, y no se comparó frente a metformina. Sin embargo, en el análisis por fármaco individual las lixisenatidasolo fue mejor que albiglutida y SU con un OR 0,88 (IC 95%: 0,79 a 0,98) y OR 0,72 (IC 95%: 0,55 a 0,95), respectivamente. Por su parte, la exenatida disminuyó la MACE solo frente las SU con OR 0,74 (IC 95%: 0,56 a 0,99). La liraglutida, dulaglutida y albiglutida no obtuvieron diferencias en la mortalidad por cualquier causa frente a los demás tratamientos. El grupo de las GLP-1 obtuvo el tercer lugar (después de SGLT-2 e insulinas) por grupos en la clasificación por reducción de MACE frente a los demás tratamientos. Cuando se hace el análisis por fármaco individual (no se analizó la metformina), la GLP-1 mejor posicionada fue la lixisenatida en tercer lugar, exenatida cuarta, liraglutida quinta, dulaglutida novena, albiglutida 11º entre todos los tratamientos. La clasificación de las GLP-1 mejoró un lugar (superado solo por las SGLT-2) en el análisis de sensibilidad cuando se excluyeron estudios con pacientes con alto riesgo cardiovascular o cuando se excluyeron estudios con pacientes con alto riesgo o con enfermedad renal.

GLP-1 solas o en combinación con otros hipoglucemiantes vs SGLT-2 o DPP-4

Zheng y cols. publicaron en 2018 una MA en red, ya mencionado en el presente informe, que también evaluó el riesgo falla cardíaca, de infarto de miocardio, angina inestable y ACV en este grupo de pacientes.⁹⁰ Los agonistas GLP-1 mencionados presentaron mayor riesgo de falla cardíaca frente a los inhibidores de SGLT-2 (RR: 1,38; IC 95%: 1,12 a 1,70), mientras que este riesgo fue menor frente a los inhibidores de DPP-4 (RR: 0,84; IC 95%: 0,72 a 0,99) y sin diferencias significativas frente a placebo. Los estudios incluidos presentaron un 3 (19 estudios) y 2,5% (19 estudios) de fallas cardíacas en para los GLP-1 y SGLT-2 respectivamente. Para el riesgo de infarto de miocardio, angina inestable y ACV no se obtuvo diferencias significativas para los GLP-1 frente a placebo, DPP-4 y SGLT-2. En un análisis por fármaco para eventos de interés, la GLP-1 (exenatida de administración semanal, liraglutida y semaglutida) tampoco obtuvo diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en el riesgo de retinopatías.

Insulinas

Insulinas y análogos de insulina solas o en combinación vs otras alternativas

Zhuang y cols. publicaron en 2018 un MA en red, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar la seguridad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa asociadas a todos los tratamientos disponibles para adultos con DMT2.⁸⁸ Como desenlace primario se evaluó el evento adverso combinado MACE. Para el grupo de las insulinas, evidencia proveniente de comparaciones directas e indirectas, obtuvo una reducción el desenlace mencionado solamente frente al grupo de las SU y TZD con un OR 0,71 (IC 95%: 0,57 a 0,90) y 0,73 (IC 95%: 0,56 a 0,97) respectivamente. Sin embargo, en el análisis por fármaco individual las insulinas (lispro, lispro bifásica, glargina, aspártica, aspártica bifásica, degludec, NPH y regular) no fueron diferentes a ninguna de las alternativas para el desenlace mencionados.

Análogos de insulina de acción lenta vs insulina NPH

Horvath y cols. publicaron en 2009 una RS con MA Cochrane, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar los análogos de insulina de acción lenta frente a la insulina NPH en adultos con DMT2.⁹⁵ Se incluyeron ocho estudios, seis con insulina glargina y dos con detemir, con participantes con una edad promedio de entre 55 a 62 años, una evolución promedio de la enfermedad de 8 a 14 años y con una concentración de HbA1c de entre 7,9% a 9,5% en la línea base. Como desenlace secundario se evaluó las complicaciones diabéticas tardías, pero no se halló evidencia alguna que evalúe estos desenlaces o que un periodo de seguimiento adecuado.

Control glucémico

Sulfonilureas

SU en combinación con metformina vs otras alternativas en combinación con metformina

Madsen y cols. publicaron en 2019 una RS con MA Cochrane, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de metformina con SU frente a metformina, en combinación con placebo, otros hipoglucemiantes e insulinas, en adultos con DMT2.⁸⁷ En total se incluyeron 32 ECAs (n=28.746) con un seguimiento mínimo de un año donde los participantes presentaban una concentración media basal de HbA1c de 7,3 a 9,3%, con algunos de reciente diagnóstico y otros con más de 10 años desde el mismo, donde el porcentaje de mujeres incluidas varió de un 29 a 65% y la media de edad de 52 a 73 años. Las SU incluidas fueron la glibenclamida, glimepirida, glicazida y glipizida; los GLP-1 incluidos fueron albiglutida, exenatida y liraglutida; los DPP-4 incluidos fueron sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, linagliptina, saxagliptina y omarigliptina; las TZD incluidas fueron rosiglitazona y pioglitazona; y las SGLT-2 incluidas fueron la dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina. Para las comparaciones de metformina con SU frente a metformina con placebo, con un GLP-1, con DPP-4, con rosiglitazona o pioglitazona, SGLT-2, el cambio medio de HbA1c incluía el valor de no diferencia. No se hallaron estudios que comparen metformina con SU frente a metformina e insulina.

SU en primera, segunda y tercera intensificación.

Palmer y cols. publicaron en 2016 un MA en red con el objetivo de evaluar eficacia y seguridad comparativa de todas las drogas hipoglucemiantes e insulina en DMT2.⁹⁶ Se incluyeron 301 ECAs (n=1.417.367 pacientes/mes) con un seguimiento medio de 6 a 77 meses y una mediana de seguimiento 6 meses. Un total de 56.598 pacientes estaban en la primera línea de tratamiento en monoterapia, 53.030 pacientes (HbA1c basal media 8,2%) en segunda línea en combinación con metformina y 10.598 pacientes en tercera línea en combinación con metformina y SU. En primera línea, el tratamiento con SU (glibenclamida, glimepirida, glicazida y glipizida) en monoterapia no tuvo diferencias con la metformina en el riesgo de fracaso terapéutico, definido como la necesidad de agregar otro fármaco o el incumplimiento de metas terapéuticas, pero se observó reducción menor de la HbA1c con una diferencia de medias estandarizada de 0,18 (IC 95%: 0,01 a 0,34) frente a metformina. En segunda línea, las SU en combinación con metformina se asoció a mayor riesgo de fracaso terapéutico frente a la combinación de metformina con SGLT-2 (OR 0,68; IC 95%: 0,48 a 0,96), mientras se asoció a menor riesgo respecto a la combinación de metformina con DPP-4 (OR 1,37; IC 95%: 1,07 a 1,76). Para esta línea no hubo diferencias en el cambio de HbA1c. En tercera línea, la combinación con metformina, SU y TZD se asoció a menor riesgo de fracaso terapéutico frente a la combinación de metformina, SU y DPP-4 (OR 2,20; IC 95%: 1,32 a 3,68) y tampoco se obtuvo diferencias en el cambio de HbA1c.

Tiazolidinedionas

TZD en combinación con metformina vs SU en combinación con metformina

Madsen y cols. publicaron en 2019 una RS con MA Cochrane, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de metformina con SU frente a metformina, en combinación con placebo, otros hipoglucemiantes e insulinas,

en adultos con DMT2.⁸⁷ En total se incluyeron 32 ECAs (n=28.746) con un seguimiento mínimo de un año donde los participantes presentaban una concentración media basal de HbA1c de 7,3 a 9,3%, con algunos de reciente diagnóstico y otros con más de 10 años desde el mismo, donde el porcentaje de mujeres incluidas varió de un 29 a 65% y la media de edad de 52 a 73 años. Para las comparaciones de metformina con SU frente a metformina con rosiglitazona o pioglitazona el cambio medio de HbA1c incluía el valor de no diferencia.

TZD en primera, segunda y tercera intensificación.

Palmer y cols. publicaron en 2016 un MA en red, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar eficacia y seguridad comparativa de todas las drogas hipoglucemiantes e insulina en DMT2.⁹⁶ Se incluyeron 301 ECAs (n=1.417.367 pacientes/mes) con un seguimiento medio de 6 a 77 meses y una mediana de seguimiento 6 meses. Un total de 56.598 pacientes estaban en la primera línea de tratamiento en monoterapia, 53.030 pacientes (HbA1c basal media 8,2%) en segunda línea en combinación con metformina y 10.598 pacientes en tercera línea en combinación con metformina y SU. En primera línea, el tratamiento con TZD (rosiglitazona y pioglitazona) en monoterapia no tuvo diferencias con la metformina en el riesgo de fracaso terapéutico, definido como la necesidad de agregar otro fármaco o el incumplimiento de metas terapéuticas, y en la reducción de la HbA1c. En segunda línea, las TZD en combinación con metforminaneos asoció a mayor riesgo de fracaso terapéutico y reducción de la concentración de HbA1c frente a la combinación de metformina con SU. En tercera línea, la combinación con metformina, SU y TZD se asoció a menor riesgo de fracaso terapéutico frente a la combinación de metformina, SU y DPP-4 (OR 2,20; IC 95%: 1,32 a 3,68), pero el riesgo fue mayor cuando se la compara con la combinación de metformina, SU e insulina basal (OR 0,44; IC 95%: 0,20 a 0,99). No se observaron diferencias en el cambio de HbA1c para ninguna de las comparaciones.

Inhibidores de DPP-4

DPP-4 en combinación con metformina vs SU en combinación con metformina.

Madsen y cols. publicaron en 2019 una RS con MA Cochrane, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de metformina con SU frente a metformina, en combinación con placebo, otros hipoglucemiantes e insulinas, en adultos con DMT2.⁸⁷ En total se incluyeron 32 ECAs (n=28.746) con un seguimiento mínimo de un año donde los participantes presentaban una concentración media basal de HbA1c de 7,3 a 9,3%, con algunos de reciente diagnóstico y otros con más de 10 años desde el mismo, donde el porcentaje de mujeres incluidas varió de un 29 a 65% y la media de edad de 52 a 73 años. Para las comparaciones de metformina con SU frente a metformina con DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, linagliptina, saxagliptina y omarigliptina) el cambio medio de HbA1c incluía el valor de no diferencia.

DPP-4 en primera, segunda y tercera intensificación.

Palmer y cols. publicaron en 2016 un MA en red, ya mencionado en el presente informe, con el

objetivo de evaluar eficacia y seguridad comparativa de todas las drogas hipoglucemiantes e insulina en DMT2.⁹⁶ Se incluyeron 301 ECAs (n=1.417.367 pacientes/mes) con un seguimiento medio de 6 a 77 meses y una mediana de seguimiento 6 meses. Un total de 56.598 pacientes estaban en la primera línea de tratamiento en monoterapia, 53.030 pacientes (HbA1c basal media 8,2%) en segunda línea en combinación con metformina y 10.598 pacientes en tercera línea en combinación con metformina y SU. En primera línea, el tratamiento con DPP4 (sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, linagliptina, saxagliptina y gemigliptina) monoterapia se asoció a mayor riesgo de fracaso terapéutico, definido como la necesidad de agregar otro fármaco o el incumplimiento de metas terapéuticas, con un OR 1,53 (IC 95%: 1,16 a 2,01) pero una reducción significativa de la HbA1c con una diferencia de medias estandarizada de 0, 33 (IC 95%: 0,13 a 0,52) frente a metformina. En segunda línea, las DPP-4 en combinación con metformina se asoció a mayor riesgo de fracaso terapéutico frente a la combinación de metformina con SU (OR 1,37; IC 95%: 1,07a 1,76), mientras no obtuvo diferencias en el cambio de HbA1c. En tercera línea, las DPP-4 en combinación con metformina y SU se asoció a mayor riesgo de fracaso terapéutico frente a la combinación de metformina, SU y TZD (OR 2,20; IC 95%: 1,32 a 3,68) y tampoco se obtuvo diferencias en el cambio de HbA1c.

Inhibidores de SGLT-2

SGLT-2 en combinación con metformina vs SU en combinación con metformina.

Madsen y cols. publicaron en 2019 una RS con MA Cochrane, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de metformina con SU frente a metformina, en combinación con placebo, otros hipoglucemiantes e insulinas, en adultos con DMT2.⁸⁷ En total se incluyeron 32 ECAs (n=28.746) con un seguimiento mínimo de un año donde los participantes presentaban una concentración media basal de HbA1c de 7,3 a 9,3%, con algunos de reciente diagnóstico y otros con más de 10 años desde el mismo, donde el porcentaje de mujeres incluidas varió de un 29 a 65% y la media de edad de 52 a 73 años. Para las comparaciones de metformina con SU frente a metformina con SGLT-2 (dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina) el cambio medio de HbA1c incluía el valor de no diferencia.

SGLT-2 en primera, segunda y tercera intensificación.

Palmer y cols. publicaron en 2016 un MA en red, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar eficacia y seguridad comparativa de todas las drogas hipoglucemiantes e insulina en DMT2.⁹⁶ Se incluyeron 301 ECAs (n=1.417.367 pacientes/mes) con un seguimiento medio de 6 a 77 meses y una mediana de seguimiento 6 meses. Un total de 56.598 pacientes estaban en la primera línea de tratamiento en monoterapia, 53.030 pacientes (HbA1c basal media 8,2%) en segunda línea en combinación con metformina y 10.598 pacientes en tercera línea en combinación con metformina y SU. En primera línea, el tratamiento con SGLT-2 (dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina, tofogliflozina y ipragliflozina) en monoterapia frente a metformina no tuvo diferencias en la reducción de la HbA1c, pero sí tuvo un riesgo menor al fracaso terapéutico, definido como la necesidad de agregar otro fármaco o el in-

cumplimiento de metas terapéuticas (OR 0,47; IC 95%: 0,37 a 0,71). En segunda línea, también las SGLT-2 en combinación con metformina frente a la combinación metformina con SU no tuvo diferencias en la reducción de la HbA1c, pero sí tuvo un riesgo menor al fracaso terapéutico, definido como la necesidad de agregar otro fármaco o el incumplimiento de metas terapéuticas (OR 0,68; IC 95%: 0,48 a 0,96). En tercera línea, la combinación con metformina, SU y SGLT-2 no obtuvo diferencias en el cambio de HbA1c o en el fracaso terapéutico frente a la combinación de metformina, SU y TZD.

Agonistas del receptor de GLP-1 e insulinas

GLP-1 en primera, segunda y tercera intensificación.

Palmer y cols. publicaron en 2016 un MA en red, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar eficacia y seguridad comparativa de todas las drogas hipoglucemiantes e insulina en DMT2.⁹⁶ Se incluyeron 301 ECAs (n=1.417.367 pacientes/mes) con un seguimiento medio de 6 a 77 meses y una mediana de seguimiento 6 meses. Un total de 56.598 pacientes estaban en la primera línea de tratamiento en monoterapia, 53.030 pacientes (HbA1c basal media 8,2%) en segunda línea en combinación con metformina y 10.598 pacientes en tercera línea en combinación con metformina y SU. En primera línea, el tratamiento con GLP-1 (albiglutida, exenatida, lixisenatida, taspoglutida y liraglutida) en monoterapia frente a metformina no tuvo diferencias en la reducción de la HbA1c y en el riesgo al fracaso terapéutico, definido como la necesidad de agregar otro fármaco o el incumplimiento de metas terapéuticas. En segunda línea, las GLP-1 en combinación con metformina frente a la combinación metformina con SU tampoco no tuvo diferencias en la reducción de la HbA1c y en el riesgo al fracaso terapéutico. Lo mismo ocurrió para la tercera línea, ya que la combinación con metformina, SU y GLP-1 no obtuvo diferencias en el cambio de HbA1c o en el fracaso terapéutico frente a la combinación de metformina, SU y TZD.

GLP-1 en combinación con otros hipoglucemiantes vs placebo

Orme y cols. publicaron en 2017 una MA en red evaluó el control glucémico de los tratamientos con agonistas del receptor del GLP-1 frente a placebo y al resto de las alternativas en pacientes con DMT2 con glucemias no controladas con tratamiento.⁹⁷ Para el MA se incluyeron 23 estudios (n=18.543), donde la mayoría de los pacientes tenían una concentración de HbA1c de entre 7 y 11 % mientras se encontraban en tratamiento con otros hipoglucemiantes orales (metformina, SU y TZD) o insulina. Como desenlace principal se evaluó la proporción de pacientes que lograron estar por debajo de 7% de concentración de HbA1c y el cambio de la concentración de HbA1c con respecto al estado basal en el periodo de seguimiento. Los resultados, sin ajustar y ajustados respecto al estado basal, indicaron que todos GLP-1 (exenatida en sus dos presentaciones, liraglutida, albiglutida y dulaglutida) obtuvieron diferencias estadísticamente significativas menores en la concentración de HbA1c frente a placebo a los seis meses de seguimiento. Mientras que este desenlace no se analizó frente al resto de los hipoglucemiantes incluidos en el estudio. La reducción del valor absoluto de HbA1c a los 6 meses fue de entre 0,5% y 1,4% con las diferentes agonistas de GLP-1, donde la exenatida a

dosis diaria fue el peor entre este grupo. Las probabilidades de alcanzar el objetivo de <7% también fue mayor estadísticamente significativo para todos los GLP-1 en comparación con el placebo a los seis meses. Se estimó que la probabilidad de lograr estar por debajo del 7% de concentración de HbA1c a los seis meses de seguimiento en el grupo de GLP-1 es del 24 al 67% (NNT 1,9 a 2,8), siendo la exenatida dosis diaria inferior a las demás alternativas.

GLP-1 en combinación con insulinas vs insulinas

Castellana y cols. publicaron en 2018 una RS con MA el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del agregado de GLP-1 e insulina frente al agregado de insulina basal y en bolo, en pacientes con DMT2 con indicación de terapia de intensificación.⁹⁸ Se incluyeron 13 ECAs (n=5.380) con una concentración de HbA1c de entre 6 y 11%, con una media ponderada de 59,3 ± 8,9 años de edad y una media ponderada de duración de diabetes de 12,9 ± 8,2 años. El 96% de pacientes incluidos recibieron también insulina basal, el 27% insulina prandial y 82% metformina. La media ponderada de concentración de HbA1c al inicio del estudio fue similar entre los dos grupos (8,1%) y la media ponderada de HbA1c hasta el último período de seguimiento reportado por los estudios, que va de las ocho a las 52 semanas, fue del 7%. La terapia con GLP-1 (exenatida, lixisenatida, albiglutida, dulaglutida, liraglutida e insulina degludec/liraglutida) con insulina (glargina, glulisina, degludec, detemir, lispro) causó una reducción similar en la concentración de HbA1c que la insulina basal y en bolo (aspártica, lispro, glulisina o glargina con aspártica) con una diferencia media (DM) de -0,06% (IC 95%: -0,14 a 0,02; p=0,13; I²=52%). El análisis de subgrupo mostró que los GLP-1 de acción prolongada agregado a la insulina prandial tiene una mayor reducción en la concentración de HbA1c en comparación con la insulina basal y en bolo con una DM de -0,16% (IC 95%: -0,29 a -0,04; p=0,01; I²=0%). Sin embargo, no se encontraron diferencias entre el resto de los tratamientos en el análisis de subgrupo.

Insulinas solas o combinadas con hipoglucemiantes vs otros hipoglucemiantes

Vos y cols. publicaron en 2016 una RS con MA Cochrane, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la insulina en monoterapia frente a la combinación de insulina y un hipoglucemiante oral en pacientes con DMT2 e inadecuado control glucémico con tratamiento con insulina.⁹² Se incluyeron 37 ECAs con 3.227 participantes, con edades de 29 a 83 años y una evolución de DMT2 de 1 a 31 años. Para la reducción respecto a la línea base de la concentración de HbA1c de la combinación de insulina (porcina, regular, NPH y glargina) con SU (tozalamida, glibenclamida y glimepirida) obtuvo una DM -1,02 (IC 95%: -1,56 a -0,49; I²=58%), la de insulina (regular, NPH y aspártica) con metformina DM -0,86 (IC 95%: -1,20 a -0,51; I²=58%) y la de insulina (regular, NPH y glargina) con DPP-4 (saxagliptina y sitagliptina) DM 0,41 (IC 95%: -0,46 a -0,35; I²=0,0%). Los seguimientos de los estudios para este desenlace fueron de 3 a 13 meses.

Análogos de insulina vs otros análogos de insulina o insulinas

Fullerton y cols. publicaron en 2018 una RS con MA Cochrane, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de los análogos de insulina de acción corta frente a insulina humana regular en adultos con DMT2.⁹³ Se incluyeron diez ECAs,

con 2.751 participantes con una edad media de 57 años, una evolución de DMT2 promedio de 13 años (siete ensayos) y una concentración de HbA1c promedio 8,1% en la línea base (7,1% a 10,6%). No se hallaron diferencias en el cambio de concentración de HbA1c (nueve estudios y 2.608 participantes) respecto al estado basal con las insulinas lispro, aspártica y glulisina frente a la insulina humana regular con una DM -0,03 (IC 95%: -0,16 a 0,09; $p=0,12$; $I^2=38\%$).

Madenidou y cols. publicaron en 2018 un MA en red, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de los análogos de insulina en adultos con DMT2.⁹⁴ Se incluyeron 39 ECAs con 26.195 participantes y una mediana de edad de 58,4 años (rango intercuartílico [RIC]: 56,7 a 60,2), una mediana de evolución de DMT2 de 10,6 años (RIC: 9,1 a 12,7), una concentración de HbA1c en la línea base de 8,4% (RIC: 8,2 a 8,7) y una mediana de seguimiento de los estudios de 24 semanas (RIC: 24 a 26 semanas). Para el porcentaje de pacientes que lograban concentraciones menores a 7% de HbA1c al finalizar el estudio (26 estudios), la insulina glargina 100 UI/ml fue mas efectiva frente a degludec en una dosis de tres veces por semana (OR 1,45; IC 95%: 1,06 a 1,96), a detemir (OR 1,28 IC95%: 1,05 a 1,54) y NPL (OR 1,37; IC 95%: 1,04 a 1,79). Mientras que no se hallaron diferencias para las demás comparaciones.

Análogos de insulina de acción lenta vs insulina NPH

Horvath y cols. publicaron en 2009 una RS con MA Cochrane, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de evaluar los análogos de insulina de acción lenta frente a la insulina NPH en adultos con DMT2.⁹⁵ Se incluyeron ocho estudios, seis con insulina glargina (n=2.902) y dos con detemir (n=967), con participantes con una edad promedio de entre 55 a 62 años, una evolución promedio de la enfermedad de ocho a 14 años y con una concentración de HbA1c de entre 7,9% a 9,5% en la línea base. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el cambio de concentración de HbA1c respecto a la línea base en comparación con glargina frente a NPH (DM 0,00; IC 95%: -0,10 a 0,09) ni tampoco en la de detemir frente a NPH (DM 0,15; IC 95%: -0,02 a 0,32).

Tabla 2. Resumen de la evidencia clínica.

Estudio	Características del estudio (diseño, población (n))	Intervención y comparador	Puntos finales evaluados (primarios y secundarios)	Resultados	Consideraciones/ Comentarios
Madsen y cols, 2019 ⁹⁷	RS con MA Cochrane con 32 ECAs (n=28.746), participantes con DMT2 de 52 a 73 año de edad media.	I=MET+PLA o +TZD o +DPP-4 o +SGLT-2 o +GLP-1 o +INS C=MET + SU	Mortalidad global, eventos adversos serios, mortalidad cardiovascular, IAM no fatal e IC.	Ver resumen de evidencia clínica	
Zhuang y cols, 2018 ⁹⁸	MA en red con 116 ECAs(n=166.371), participantes con DMT2 de 44 a 75 años de edad media y39% de alto riesgo cardiovascular	PLA, MET, SU, TZD, DPP-4, SGLT-2, GLPI, INS	Eventos adversos cardiovasculares mayores y mortalidad global	Ver resumen de evidencia clínica	Se realizó un análisis de sensibilidad con pacientes con alto riesgo cardiovascular y enfermedad renal

Zheng y cols, 2018 ⁹⁰	MA en red con 236 ECAs (n=176.310), donde del 43 al 54% de los participantes con DMT2 provienen de estudios de seguridad cardiovascular	PLA, DPP-4, SGLT-2 y GLPI	Mortalidad global, mortalidad cardiovascular e IC, ACV y eventos adversos serios	Ver resumen de evidencia clínica	
Pladevall y cols, 2016 ⁸⁹	RS con MA, 20 estudios observacionales (n=2.552.892) en participantes con DMT2	Rosiglitazona, pioglitazona (TDZ), metformina y SU	IAM y ACV	Ver resumen de evidencia clínica	La rosiglitazona mostró un aumento en el riesgo de IAM y ACV frente a pioglitazona.
Chen y cols, 2018 ⁹¹	RS con MA, 13 ECAs (n=2.940) en participantes con DMT2 con enfermedad renal moderada y severa, de 59 a 70 años edad media, diez años de evolución de la enfermedad, y la media de HbA1c de 6,7% a 8,4%.	I=DPP-4 C=PLA o grupo control	Mortalidad, eventos adversos serios, discontinuación del tratamiento, cambio de HbA1c	Ver resumen de evidencia clínica	
Vos y cols, 2016 ⁹²	RS con MA Cochrane, participantes con DMT2 con inadecuado control glucémico con INS.	I=INS C=INS+ hipoglucemiante oral	Mortalidad global, mortalidad asociada a la enfermedad	Ver resumen de evidencia clínica	No se halló evidencia alguna que evalúe estos desenlaces
Fullerton y cols, 2018 ⁹³	RS con MA Cochrane, con 10 ECAs (n=2.751) en participantes con DMT2, 57 años de edad media, 13 años de evolución de la enfermedad.	I=Análogos de INS de acción corta C=INS regular	Mortalidad global, cambio de HbA1c, hipoglucemias no severas	Ver resumen de evidencia clínica	No se hallaron diferencias para mortalidad global
Madenidou y cols, 2018 ⁹⁴	MA en red, con 39 ECAs (n=26.195) en participantes con DMT2, mediana de 58 años de edad y 11 años de evolución de la enfermedad.	Análogos de INS	Hipoglucemias severas	Ver resumen de evidencia clínica	
Horvath y cols, 2009 ⁹⁵	RS con MA Cochrane, 8 ECAs con participantes con DMT2 de entre 55 a 62 años de edad media y de 8 a 14 años de evolución de la enfermedad.	I=Análogos de INS de acción lenta C=INS NPH	Mortalidad global y de origen cardiovascular e hipoglucemias severas	Ver resumen de evidencia clínica	No se halló evidencia alguna que evalúe mortalidad. No hubo diferencias entre los análogos de INS y la INS en hipoglucemias severas
Palmer y cols, 2016 ⁹⁶	MA en red con 301 ECAs (n=1.417.367) en participantes con DMT2 y una mediana de seguimiento de 6 meses	MET, SU, TZD, DPP-4, SGLT-2, GLPI e INS solas o combinadas entre ellas	Mortalidad global y de origen cardiovascular, eventos adversos serios, IAM, ACV, cambio de HbA1c, falla de tratamiento	Ver resumen de evidencia clínica	
Orme y cols, 2017 ⁹⁷	MA en red con 23 ECAs (n=18.543) en participantes con DMT2 en tratamiento con hipoglucemiantes orales, INS y glucemias no controladas (7 a 11% de concentración de HbA1c)	I=agregado de GLP-1 C=agregado PLA o el resto de los hipoglucemiantes orales	Proporción de pacientes debajo del 7% de HbA1c y cambio de concentración de HbA1c	Ver resumen de evidencia clínica	Se analizó solamente frente a placebo y entre GLP-1
Castellana y cols, 2018 ⁹⁸	RS con MA, 13 ECAs (n=5.380) en participantes con DMT2 con una media de 59 años de edad, con 13 años de evolución de la enfermedad y de 6 a 11% de concentración de HbA1c	I=GLP-1 e INS C=INS	Cambio de concentración de HbA1c	Ver resumen de evidencia clínica	

CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

Mortalidad global y cardiovascular, y seguridad

Tabla 3. Metformina con un hipoglucemiante frente a metformina con SU para MORTALIDAD GLOBAL en pacientes con DMT2 resistentes a metformina.

Nº de estudios	Valoración de la confianza					Nº de pacientes		Efecto		Confianza	Importancia	
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Metformina + otro fco hipoglucémico	Metformina + sulfonilurea	Relativo (95% CI)			Absoluto (95% CI)
met+tiago vs met+SU												
6 N=7311	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	114/3354 (3,4%)	123/3300 (3,7%)	RR 1,09 (0,85 a 1,40)	3 más por 1000 (de 6 menos a 15 más)	MODERADO	CRÍTICO
met+GLP-1 vs met+SU												
5 N=2869	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	11/1537 (0,7%)	11/1057 (1,0%)	RR 1,15 (0,49 a 2,67)	2 más por 1000 (de 5 menos a 17 más)	MODERADO	CRÍTICO
met+DPP-4 vs met+SU												
9 N=11760	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	26/6307 (0,4%)	33/5387 (0,6%)	RR 1,32 (0,76 a 2,28)	2 más por 1000 (de 1 menos a 8 más)	MODERADO	CRÍTICO
met+SGLT-2 vs met+SU												
4 N=5141	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	19/3027 (0,6%)	13/2107 (0,6%)	RR 0,96 (0,44 a 2,09)	0 menos por 1000 (de 3 menos a 7 más)	MODERADO	CRÍTICO
met+plac vs met+SU												
2 ensayos aleatorios	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	1/222 (0,5%)	6/549 (1,1%)	no estimable		MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. Estimaciones consistentes con aumento y con disminución del riesgo.

Tabla 4. Metformina con un hipoglucemiante frente a metformina con SU para MORTALIDAD DE ORIGEN CARDIOVASCULAR en pacientes conDMT2 resistentes a metformina.

Nº de estudios	Valoración de la confianza					Nº de pacientes		Efecto		Confianza	Importancia	
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	met+otro fco	Metformina+SU	Relativo (95% CI)			Absoluto (95% CI)
met+tiazo vs met+SU												
4 N=5940	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	41/2994 (1,4%)	37/2946 (1,3%)	RR 0,78 (0,36 a 1,67)	3 menos por 1000 (de 8 menos a 8 más)	⊗⊗⊗O MODERADO	CRÍTICO
met+GLP-1 vs met+SU												
3 N=2594	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	1/302 (0,3%)	1/307 (0,3%)	RR 0,98 (0,06 a 15,66)	0 menos por 1000 (de 3 menos a 48 más)	⊗⊗⊗O MODERADO	CRÍTICO
met*+DPP-4vs met+SU												
6 N=6874	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	9/3885 (0,2%)	11/2989 (0,4%)	RR 1,54 (0,63 a 3,79)	2 más por 1000 (de 1 menos a 10 más)	⊗⊗⊗O MODERADO	CRÍTICO
met+SGLT2 vs met+SU												
3 N=3589	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	6/2262 (0,3%)	4/1327 (0,3%)	RR 1,22 (0,33 a 4,41)	1 más por 1000 (de 2 menos a 10 más)	⊗⊗⊗O MODERADO	CRÍTICO
met+ placebo vs met+SU												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	1/222 (0,5%)	1/549 (0,2%)	no estimable		⊗⊗⊗O MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. IC consistente con aumento como con disminución de riesgo

Tabla 5. Metformina con un hipoglucemiante frente a metformina con SU para EVENTOS ADVEROS SERIOS en pacientes con DMT2 resistentes a metformina.

Nº de estudios	Valoración de la confianza					Nº de pacientes		Efecto		Confianza	Importancia	
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	met+otros fcos	met+SU	Relativo (95% CI)			Absoluto (95% CI)
met+tiazol vs met +SU												
6 N=6654	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	671/3354 (20,0%)	666/3300 (20,2%)	RR 1,01 (0,93 a 1,11)	2 más por 1000 (de 14 menos a 22 más)	⊗⊗⊗ BAJA	CRÍTICO
met+GLP-1 vs met+SU												
3 N=2594	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	194/1537 (12,6%)	128/1057 (12,1%)	RR 0,90 (0,73 a 1,11)	12 menos por 1000 (de 33 menos a 13 más)	⊗⊗⊗ BAJA	CRÍTICO
met+DPP4 vs met+SU												
9 N=11694	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	779/6307 (12,4%)	735/5387 (13,6%)	RR 1,07 (0,97 a 1,18)	10 más por 1000 (de 4 menos a 25 más)	⊗⊗⊗ BAJA	CRÍTICO
met+SGLT2 vs met+SU												
4 N=5134	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno	375/3027 (12,4%)	315/2107 (15,0%)	RR 1,02 (0,76 a 1,37)	3 más por 1000 (de 36 menos a 55 más)	⊗⊗⊗ MUY BAJA	CRÍTICO
met+ plac vs met+SU												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno	24/222 (10,8%)	60/549 (10,9%)	RR 0,97 (0,59 a 1,61)	3 menos por 1000 (de 45 menos a 67 más)	⊗⊗⊗ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. reporte incompleto de datos (attrition bias)
- b. estimaciones centrales en sentidos opuestos - heterogeneidad
- c. estimaciones consistentes tanto con aumento como con disminución de riesgo

Tabla 6. Metformina con un hipoglucemiante frente a metformina con SU para HIPOGLUCEMIAS SEVERAS en pacientes con DMT2 resistentes a metformina

Nº de estudios	Valoración de la confianza				Nº de pacientes		Efecto		Confianza	Importancia		
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Met+otro fco	met+SU			Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)
met+tiazo vs met+SU Rosiglitazona												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	5/1459 (0,3%)	6/1453 (0,4%)	RR 1,16 (0,37 a 3,68)	1 más por 1000 (de 3 menos a 11 más)	MODERADO	CRÍTICO
met+tiazo vs met+SU Pioglitazona												
2	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1/1852 (0,1%)	24/1806 (1,3%)	RR 24,68 (3,34 a 182,16)	315 más por 1000 (de 31 más a 1000 más)	MODERADO	CRÍTICO
met+GLP-1 vs met+SU												
3	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	2/1537 (0,1%)	1/1057 (0,1%)	RR 1,00 (0,16 a 6,30)	0 menos por 1000 (de 1 menos a 5 más)	BAJA	CRÍTICO
met+ iDPP-4 vs met+SU												
8	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	4/5797 (0,1%)	51/4894 (1,0%)	RR 8,04 (3,31 a 19,53)	73 más por 1000 (de 24 más a 193 más)	MODERADO	CRÍTICO
met+SGLT-2 vs met+SU												
4	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	8/3027 (0,3%)	30/2107 (1,4%)	RR 6,16 (2,92 a 12,97)	73 más por 1000 (de 27 más a 170 más)	MODERADO	CRÍTICO
met+placebo vs met+SU												
2	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	0/222 (0,0%)	1/549 (0,2%)	no estimable		BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. estimación de efecto consistente con riesgo aumentado o disminuido

b. riesgo de cegamiento inadecuado de pacientes y de reporte incompleto de datos

c. reporte incompleto de datos ("attrition bias")

Complicaciones macro y microvasculares

Tabla 7. Metformina con un hipoglucemiante frente a metformina con SU para IAM NO FATAL en pacientes con DMT2 resistentes a metformina.

Nº de estudios	Valoración de la confianza					Nº de pacientes		Efecto		Confianza		
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Met+otro fco	met+SU	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Importancia	
met+tiazo vs. met+SU												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	21/1877 (1,1%)	25/1841 (1,4%)	RR 1,21 (0,68 a 2,14)	3 más por 1000 (de 4 menos a 15 más)	○○○○ MODERADO	CRÍTICO
met+ GLP-1 vs. met+SU												
2	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	6/1026 (0,6%)	2/549 (0,4%)	RR 0,57 (0,12 a 2,82)	2 menos por 1000 (de 3 menos a 7 más)	○○○○ BAJA	CRÍTICO
met+DPP4 vs. met+SU												
6	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	17/3885 (0,4%)	15/2965 (0,5%)	RR 1,45 (0,69 a 3,07)	2 más por 1000 (de 2 menos a 10 más)	○○○○ BAJA	CRÍTICO
met+SGLT2 vs met+SU												
2	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	8/1374 (0,6%)	7/890 (0,8%)	RR 1,43 (0,49 a 4,18)	3 más por 1000 (de 4 menos a 25 más)	○○○○ BAJA	CRÍTICO
met+ plac vs met +SU												
2	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	1/222 (0,5%)	2/549 (0,4%)	RR 0,63 (0,08 a 5,10)	1 menos por 1000 (de 3 menos a 15 más)	○○○○ BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. IC incluye línea de efecto nulo

b. datos incompletos de desenlaces ("attrition bias")

Tabla 8. Metformina con un hipoglucemiante frente ametformina con SU para ACV NO FATAL en pacientes con DMT2 resistentes a metformina.

Nº de estudios	Valoración de la confianza					Nº de pacientes met+rosfoscos met+SU	Efecto		Confianza	Importancia		
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión		Otras consideraciones	Relativo (95% CI)			Absoluto (95% CI)	
met+tiazo vs met+SU												
2 N=3123	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	16/1583 (1,0%)	20/1540 (1,3%)	RR 1,29 (0,67 a 2,47)	4 más por 1000 (de 4 menos a 19 más)	○○○O MODERADO	CRÍTICO
met+GLP-1 vs met+SU comparación no incluida												
no estimable												
met+DPP-4 vs met+SU												
4 N=5093	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	8/2995 (0,3%)	14/2098 (0,7%)	RR 2,21 (0,74 a 6,58)	8 más por 1000 (de 2 menos a 37 más)	○○○○ BAJA	CRÍTICO
met+SGLT-2 vs met+SU												
2 N=2775	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	7/1856 (0,4%)	3/919 (0,3%)	RR 0,87 (0,22 a 3,34)	0 menos por 1000 (de 3 menos a 8 más)	○○○○ BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. Estimaciones consistentes tanto con aumento como con reducción de riesgo

b. reporte incompleto de datos ("attritionbias")

Tabla 9. Metformina con un hipoglucemiante frente a metformina con SU para INSUFICIENCIA CARDÍACA en pacientes con DMT2 resistentes a metformina.

Nº de estudios	Valoración de la confianza					Nº de pacientes		Efecto		Confianza		Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	met+otro fco	met+SU	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Grado	
met+tiazo vs met+SU												
5 N=6570	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	50/3311 (1,5%)	33/3259 (1,0%)	RR 0,67 (0,43 a 1,04)	3 menos por 1000 (de 6 menos a 0 menos)	⊗⊗⊗O MODERADO	CRÍTICO
met+GLP-1 vs met+SU												
3 N=2594	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	4/1537 (0,3%)	1/1057 (0,1%)	RR 0,54 (0,10 a 2,77)	0 menos por 1000 (de 1 menos a 2 más)	⊗⊗OO BAJA	CRÍTICO
met+DPP4 vs met+SU seguim >2 años												
6 N= 6810	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	13/5398 (0,2%)	9/4511 (0,2%)	RR 0,78 (0,33 a 1,86)	0 menos por 1000 (de 1 menos a 2 más)	⊗⊗OO BAJA	CRÍTICO
met+DPP4 vs met+SU seguim < 2 años												
2 N=64	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	muy serio ^c	ninguno	1/399 (0,3%)	6/383 (1,6%)	RR 6,00 (0,73 a 45,59)	78 más por 1000 (de 4 menos a 699 más)	⊗OOO MUY BAJA	CRÍTICO
met+SGLT2 vs met+SU												
3 N=3809	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/2139 (0,0%)	4/1670 (0,2%)	RR 9,21 (1,26 a 67,24)	20 más por 1000 (de 1 más a 159 más)	⊗⊗⊗O MODERADO	CRÍTICO
met+plac vs met+SU												
2 N=771	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	muy serio ^c	ninguno	0/222 (0,0%)	1/549 (0,2%)	no estimable		⊗OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. Estimaciones consistentes tanto con aumento como con reducción del riesgo

b. reporte incompleto de datos ("attrition bias")

c. IC amplias, fragilidad de datos

Tabla 10. Metformina con un hipoglucemiante frente a metformina con SU para ENFERMEDAD RENAL AVANZADA en paciente con DMT2 resistentes a metformina.

Nº de estudios	Evaluación de la confianza				Nº de pacientes		Efecto		Confianza	Importancia	
	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	met+otro fco	met+SU	Relativo (95% CI)			Absoluto (95% CI)
met+GLP-1 vs met+SU											
1 N=966	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	1/724 (0,1%)	0/242 (0,0%)	RR 0,99 (0,04 a 24,33)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊗⊗⊗ BAJA
met+tiago vs met+SU											
1 N=95	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	0/48 (0,0%)	0/47 (0,0%)	no estimable	⊗⊗⊗ MODERADO	

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. reporte incompleto de datos ("attrition bias")

b. IC consistentes tanto con beneficios como con riesgos

Tabla 11. Análogos de insulina de acción corta comparados con insulina humana regular en pacientes con DMT2

Nº de estudios	Evaluación de certeza				Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	análogos de insulina de acción corta	insulina humana regular	Relativo (95% CI)		
Mortalidad GLOBAL										
6 ensayos aleatorios	no es serio	serio ^a	serio ^b	serio ^c	ninguno	5/1272 (0,4%)	3/1247 (0,2%)	OR 1,66 (0,41 a 6,64)	2 más por 1000 (de 1 menos a 13 más)	⊗⊗⊗ MUY BAJA

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

Explicaciones

a. Estimaciones centrales de estudios en sentidos opuestos

b. población diferente (o no se encuentra adecuadamente definida la población) a la estudiada

c. estimación de efecto consistente tanto con posibles riesgos como con beneficios

EVIDENCIA ECONÓMICA

El costo mensual estimado, mediante su precio de venta al público en Argentina a noviembre de 2019, para tratamiento de DMT2 con SU oscila entre ARS 292 a 1.082, para la pioglitazona (TZD) entre ARS 974 a 1.938, la teneligliptina (DPP-4) entre ARS 2.113 a 4.226, sitagliptina (DPP-4) entre 3.446 a 4.354, la canagliflozina (SGLT-2) de ARS 3.322, la dapagliflozina (SGLT-2) entre ARS 2.155 a 4.310 a, empagliflozina (SGLT-2) entre ARS 5.420 a 5.853, la exenatida (GLP-1) es de ARS 14.338, liraglutida (GLP-1) a dosis máximas es de ARS 16.881.⁹⁹⁻¹⁰⁷ La insulina humana rápida regular, a dosis medias y un peso de 80kg, tiene un costo mensual estimado de ARS 530, mientras que la insulina NPH de ARS 1.007.^{108,109} Para los análogos de insulina de acción ultra rápidas, también a dosis medias y un peso de 80kg, la lispro tiene un costo mensual estimado de ARS 20.624, la aspártica ARS 9.115 y glulisina ARS 9.129.¹¹⁰⁻¹¹² Para los análogos de insulina de acción prolongadas, a condiciones antes mencionadas, la glargina tiene un costo mensual estimado de ARS 8.296, la detemir de ARS 8.230 y la degludec de ARS 9.039.¹¹³⁻¹¹⁵

CADTH de Canadá publicó en 2017 una ETS con el objetivo de evaluar los tratamientos con GLP-1, SGLT-2 y DPP-4 para DMT2 en segunda línea de tratamiento agregado a metformina.¹¹⁶ En la evaluación económica arrojó que las SU fueron la opción más costo-efectiva, con un índice de costo-efectividad incremental (ICER) de CAD 38.643 (dólares canadienses) equivalente a ARS 1.752.709 (pesos argentinos noviembre/19) por año de vida ajustado por calidad (AVAC).¹¹⁷ Mientras que para SGLT-2 el ICER fue de CAD 100.459 y para GLP-1 de CAD 119.997 (ARS 4.556.463 y 5.442.637 pesos argentino noviembre/19 respectivamente).¹¹⁷ El grupo de las DPP-4 y la insulina fueron dominadas (menos efectivas y más costosas). El informe concluye que esos índices que no son considerados costo-efectivos al umbral habitual para ese país.

El Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia analizó la costo-efectividad de la adición de un antidiabético oral a metformina en pacientes con DMT2 que no alcanzaron las metas de control glucémico, con un horizonte temporal de un año desde la perspectiva del sistema de seguridad social colombiano.¹¹⁸ Se incluyeron las SU (glipizida, gliclazida, glimepirida y glibenclamida), la pioglitazona (TZD), la exenatida (GLP-1) y los DPP-4 (sitagliptina, saxagliptina, linagliptina y vildagliptina). Los autores concluyen que existe similitud en los niveles de costo-efectividad entre SU distintas y glibenclamida, los DPP-4 y la pioglitazona. La glibenclamida resultó ser más costosa y menos efectiva que otras SU, debido a su mayor probabilidad de presentar eventos adversos que disminuyen la adherencia e incrementan los costos. La diferencia de costo de los GLP-1 frente a los demás fármacos fue el factor principal para que no se encontrara dentro del grupo de alternativas costo efectivas.

Agonistas del receptor de GLP-1

CADTH publicó en 2017 una revisión sobre una evaluación económica realizada por la industria para lixisenatida en combinación con metformina, o con una SU sola o combinada con metformina, o con pioglitazona sola o combinada con metformina o con insulina basal sola o combinada con metformina, frente a insulina prandial en pacientes con DMT2 sin adecuado

control glucémico con insulina sola y/o metformina o SU.¹¹⁹ Para la industria la lixisenatida resultó la opción dominadora frente a insulina prandial con un ICER ajustado por AVAC de CAD 63.818 equivalente a ARS 2.894.557 pesos argentinos noviembre/2019.¹¹⁷ Sin embargo CADTH estima que el ICER sería mayor a CAD\$ 100.000 por AVAC si se utilizan las dosis de insulina prandial basada en los ensayos y se consideran valores alternativos de hipoglucemias.

Análogos de insulina

CADTH publicó en 2019 una revisión sobre la eficacia clínica, costo-efectividad y GPC sobre los análogos de insulinas de acción prolongada frente insulina NPH en DMT2 no respondedores a tratamientos sin insulina.¹²⁰ Los autores no hallaron evidencia relevante sobre la costo-efectividad para esta comparación.

IMPACTO PRESUPUESTARIO

A continuación, se detallan los análisis de impacto presupuestario de elaboración propia para la incorporación y financiamiento por parte del subsistema público de salud en Argentina de pioglitazona (TZD), sitagliptina (DPP-4), empagliflozina (SGLT-2) y liraglutida (GLP-1) respecto a glicazida (SU) en adultos con DMT2 refractarios a metformina, y otro para insulina degludec, glargina y detemir (análogos de insulina de acción prolongada) frente a lapiceras de insulina NPH en adultos con DMT2.

Tabla 12. Supuestos del análisis de impacto presupuestario.

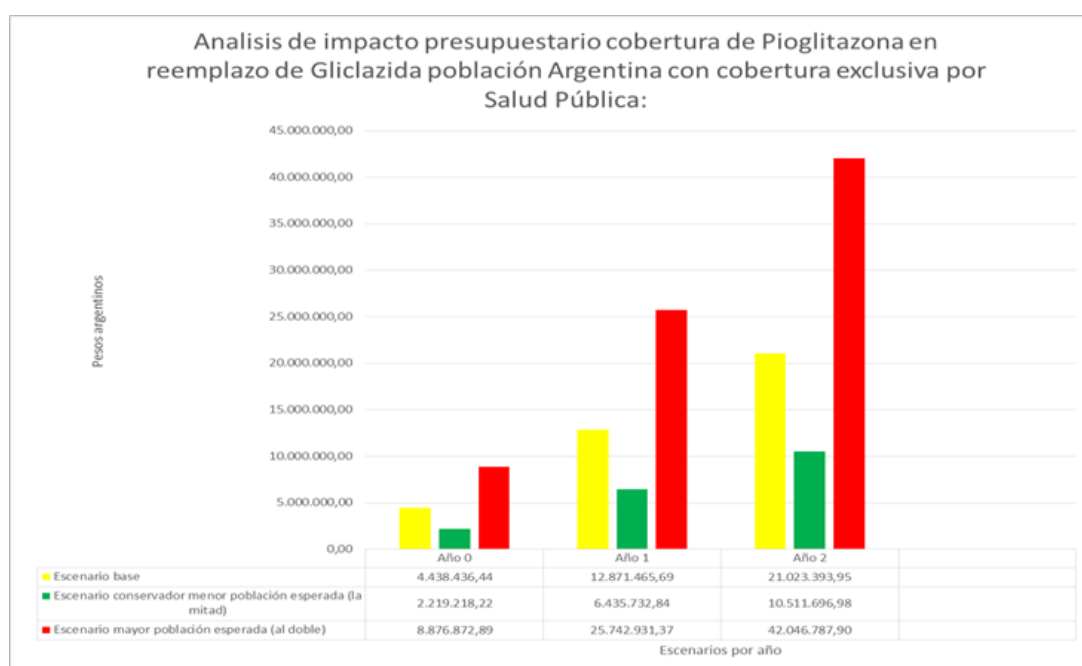
Supuestos AIP	Año 0	Año 1	Año 2
Inflación		45%	40%
Jurisdicción (País/Provincia)	Argentina total		
Perspectiva del financiador	Población >18 sin cobertura		
Población a cargo (según jurisdicción y financiador)	9,266,487	9,266,487	9,266,487
Prevalencia de DBT2	12.70%	12.70%	12.70%
% de DBT2 resistentes a MTF	20%	20%	20%
Tasa de difusión	30.00%	60.00%	70.00%
Población blanco esperada para el medicamento	70,611	141,221	164,758

Tabla 13. Costos por paciente y análisis de impacto presupuestario para pioglitazona (TZD).

Fármaco/Tecnología	Nombre genérico	DDD (mg)	Presentación (en mg)	Precio comercial (*)	Precio por DDD (\$Arg) máximo y mínimo según marcas	Gasto total anual por paciente (\$Arg)	Gasto total mensual por paciente (\$Arg)
Nuevo fármaco (Intervención)	Pioglitazona	30 mg	30 mg	Precio Máximo	51.100	18,651.50	1,554.29
				Precio Mínimo	31.520	11,504.80	958.73
Fármaco/s en uso en el sistema de Salud (comparador/es)	Gliclazida	60 mg	60 mg	Precio Máximo	33.730	12,311.45	1,025.95
				Precio Mínimo	28.730	10,486.45	873.87

Diferencia marginal en costos por paciente (\$) tomada de precios máximos	6,340.05	528.34
Diferencia marginal en costos por paciente (\$) tomada de precios mínimos	1,018.35	84.86
Relación de costo total tomada de precios máximos	1.51	1.51
Relación de costo total tomada de precios mínimos	1.10	1.10

Según nuestras estimaciones puede observarse que, a precios de octubre 2019, el tratamiento con pioglitazona es entre 1,1 y 1,51 veces más costoso que con gliclazida por paciente.

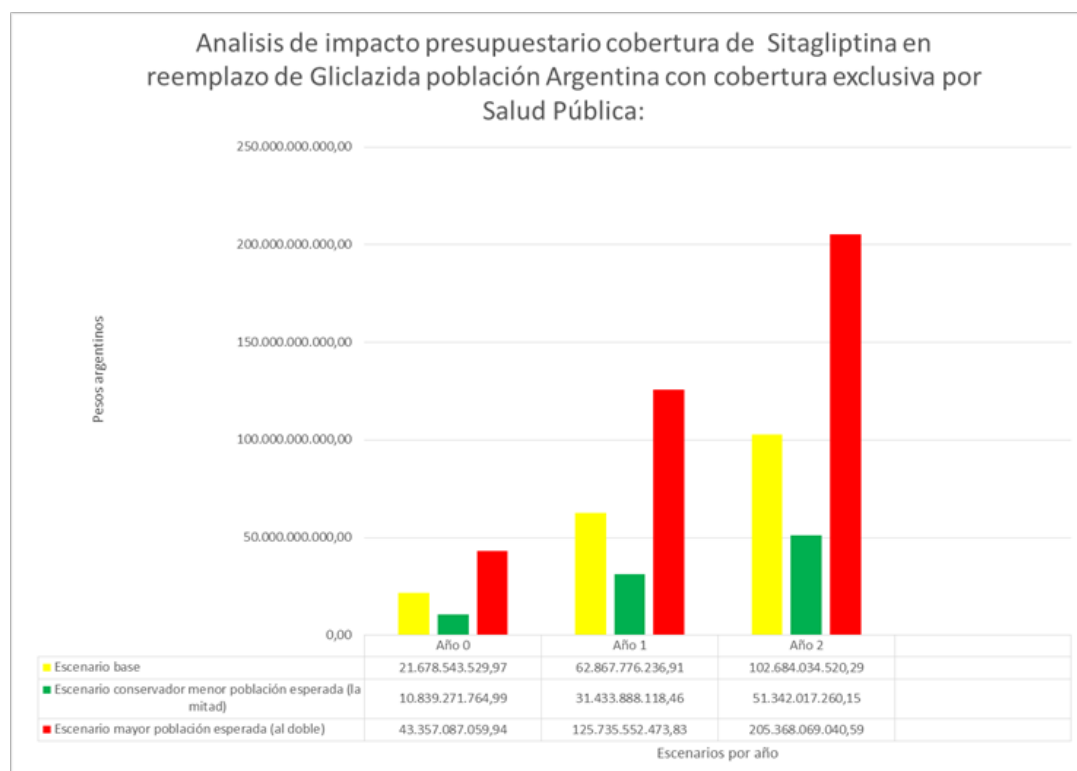


Según nuestras estimaciones si los pacientes adultos con DMT2 de Argentina con cobertura exclusiva por salud pública, que sean resistentes a metformina fueran medicados con pioglitazona en lugar de gliclazida, con los precios máximos, las tasas de inflación estipulada y con la tasa de difusión estimada, sería necesario un gasto extra superior a los cuatro mil quinientos millones de ARS en el primer año. Si se redujera la población blanco a la mitad, entonces la erogación extra sería de unos dos mil doscientos millones de ARS. Por otro lado, si la población blanco resultara ser el doble de la estimada, en el primer año sería necesario un gasto extra de más de ocho mil ochocientos millones de ARS.

Tabla 14. Costos por paciente y análisis de impacto presupuestario para sitagliptina (DPP-4).

Fármaco/Tecnología	Nombre genérico	DDD (mg)	Presentación (en mg)	Precio comercial (*)	Precio por DDD (\$Arg) máximo y mínimo según marcas	Gasto total anual por paciente (\$Arg)	Gasto total mensual por paciente (\$Arg)
Nuevo fármaco (Intervención)	Sitagliptina	100 mg	100 mg	Precio Máximo	289.980	105,842.70	8,820.23
				Precio Mínimo	289.980	105,842.70	8,820.23
Fármaco/s en uso en el sistema de Salud (comparador/es)	Gliclazida	60 mg	60 mg	Precio Máximo	33.730	12,311.45	1,025.95
				Precio Mínimo	28.730	10,486.45	873.87
Diferencia marginal en costos por paciente (\$) tomada de precios máximos						93,531.25	7,794.27
Diferencia marginal en costos por paciente (\$) tomada de precios mínimos						95,356.25	7,946.35
Relación de costo total tomada de precios máximos						8.60	8.60
Relación de costo total tomada de precios mínimos						10.09	10.09

Según nuestras estimaciones puede observarse que, a precios de octubre 2019, el tratamiento con sitagliptina es entre 8,6 y 10,09 veces más costoso que con gliclazida por paciente.

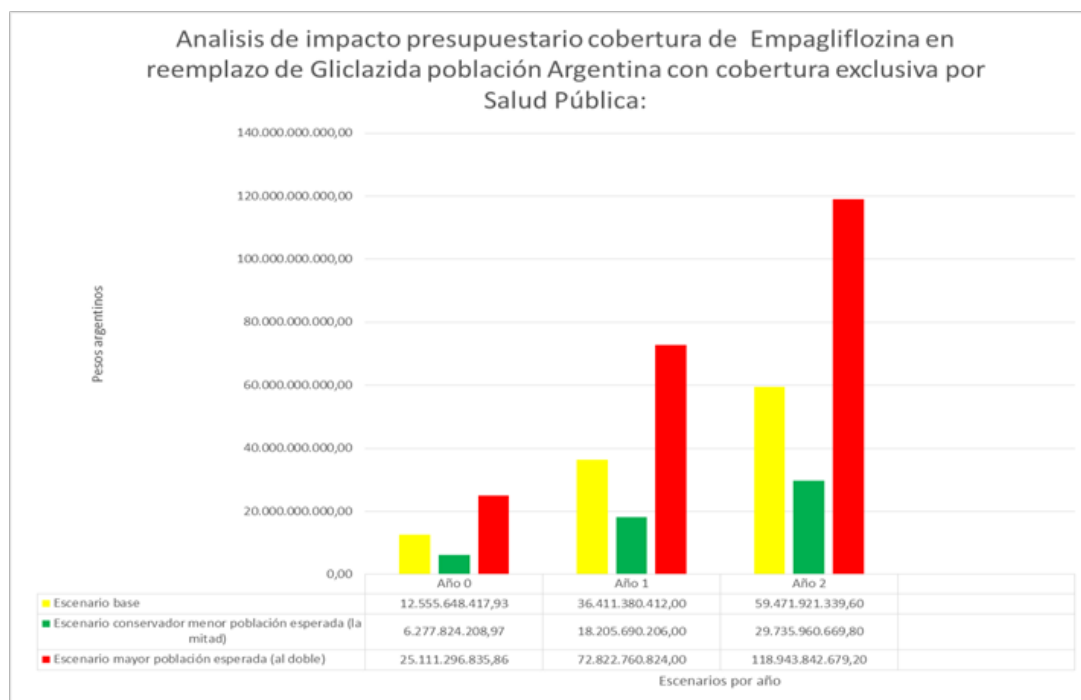


Según nuestras estimaciones, si los pacientes adultos con DMT2 de Argentina con cobertura exclusiva por salud pública, que sean resistentes a metformina fueran medicados con sitagliptina en lugar de gliclazida, con los precios máximos, las tasas de inflación estipuladas y con la tasa de difusión estimada, sería necesario un gasto extra superior a los veintinueve millones de ARS en el primer año. Si se redujera la población blanco a la mitad, entonces la erogación extra sería de unos diez mil ochocientos millones de ARS. Por otro lado, si la población blanco resultara ser el doble de la estimada, en el primer año sería necesario un gasto extra de más de trece mil doscientos millones de ARS.

Tabla 15. Costos por paciente y análisis de impacto presupuestario para empagliflozina (SGLT-2).

Fármaco/ Tecnología	Nombre genérico	DDD (mg)	Presentación (en mg)	Precio comercial (*)	Precio por DDD (\$Arg) máximo y mínimo según marcas	Gasto total anual por paciente (\$Arg)	Gasto total mensual por paciente (\$Arg)
Nuevo fármaco (Intervención)	Empagliflozina	17,5 mg	25 mg	Precio Máximo	182.143	66.482.32	5.540.19
				Precio Mínimo	136.580	49.851.70	4.154.31
Fármaco/s en uso en el sistema de Salud (comparador/es)	Gliclazida	60 mg	60 mg	Precio Máximo	33.730	12.311.45	1.025.95
				Precio Mínimo	28.730	10.486.45	873.87
Diferencia marginal en costos por paciente (\$) tomada de precios máximos						54.170.87	4.514.24
Diferencia marginal en costos por paciente (\$) tomada de precios mínimos						39.365.25	3.280.44
Relación de costo total tomada de precios máximos						5.40	5.40
Relación de costo total tomada de precios mínimos						4.75	4.75

Según nuestras estimaciones puede observarse que, a precios de octubre 2019, el tratamiento con empagliflozina es entre 4,75 y 5,40 veces más costoso que con gliclazida por paciente.



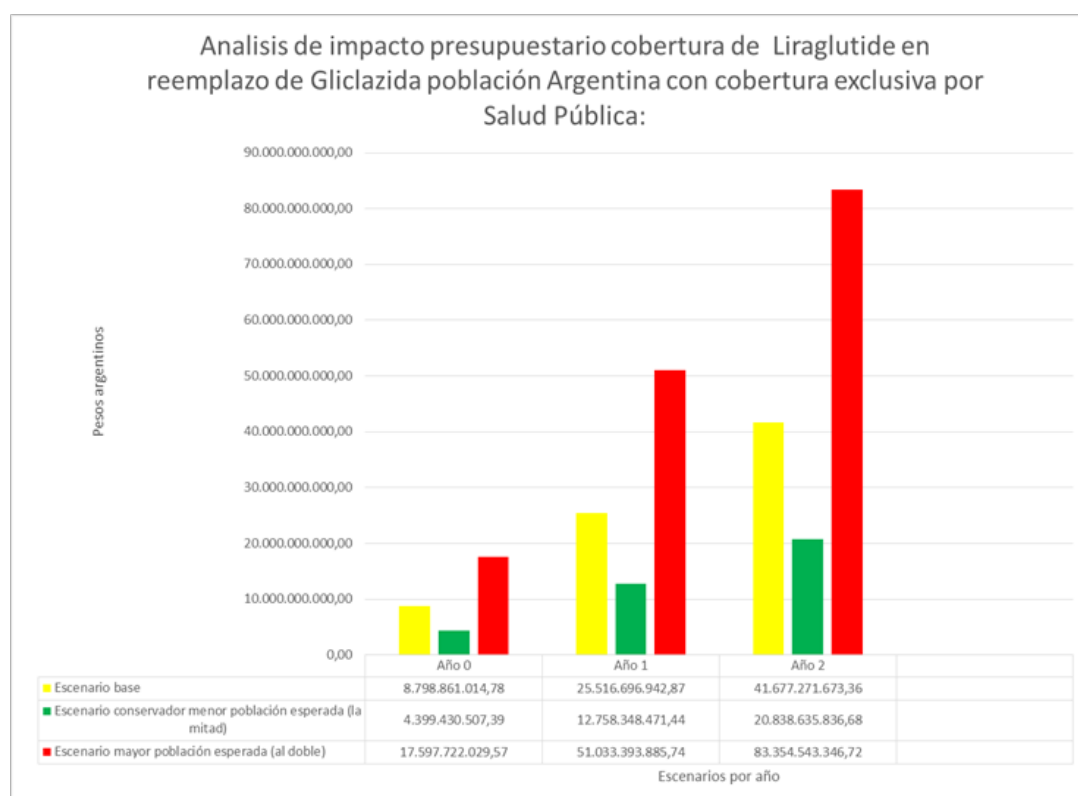
Según nuestras estimaciones, si todos los pacientes adultos con DMT2 de Argentina que sean resistentes a metformina fueran medicados con empagliflozina en lugar de gliclazida, con los precios máximos, las tasas de inflación estipuladas y con la tasa de difusión estimada, sería necesario un gasto extra superior a los doce mil quinientos cincuenta y cinco millones de ARS en el primer año. Si se redujera la población blanco a la mitad, entonces la erogación extra sería de unos seis mil doscientos setenta y siete millones de ARS. Por otro lado, si la población blanco resultara ser el doble de la estimada, en el primer año sería necesario un gasto extra de más de veinticinco mil millones de ARS.

Tabla 16. Costos por paciente y análisis de impacto presupuestario para liraglutida (GLP-1).

Fármaco/Tecnología	Nombre genérico	DDD (mg)	Presentación (en mg)	Precio comercial (*)	Precio por DDD (\$Arg) máximo y mínimo según marcas	Gasto total anual por paciente (\$Arg)	Gasto total mensual por paciente (\$Arg)
Nuevo fármaco (Intervención)	Liraglutide	1,2 mg	6 mg/ml Lapicera	Precio Máximo	375.130	136,922.45	11,410.20
				Precio Mínimo	375.130	136,922.45	11,410.20
Fármaco/s en uso en el sistema de Salud (comparador/es)	Gliclazida	60 mg	60 mg	Precio Máximo	33.730	12,311.45	1,025.95
				Precio Mínimo	28.730	10,486.45	873.87
Diferencia marginal en costos por paciente (\$) tomada de precios máximos						124,611.00	10,384.25
Diferencia marginal en costos por paciente (\$) tomada de precios mínimos						126,436.00	10,536.33

Relación de costo total tomada de precios máximos	11,12	11,12
Relación de costo total tomada de precios mínimos	13,06	13,06

Según nuestras estimaciones se puede observar que, a precios de octubre 2019, el tratamiento con liraglutida es entre 11,2 y 13,06 veces más costoso que con gliclazida por paciente.

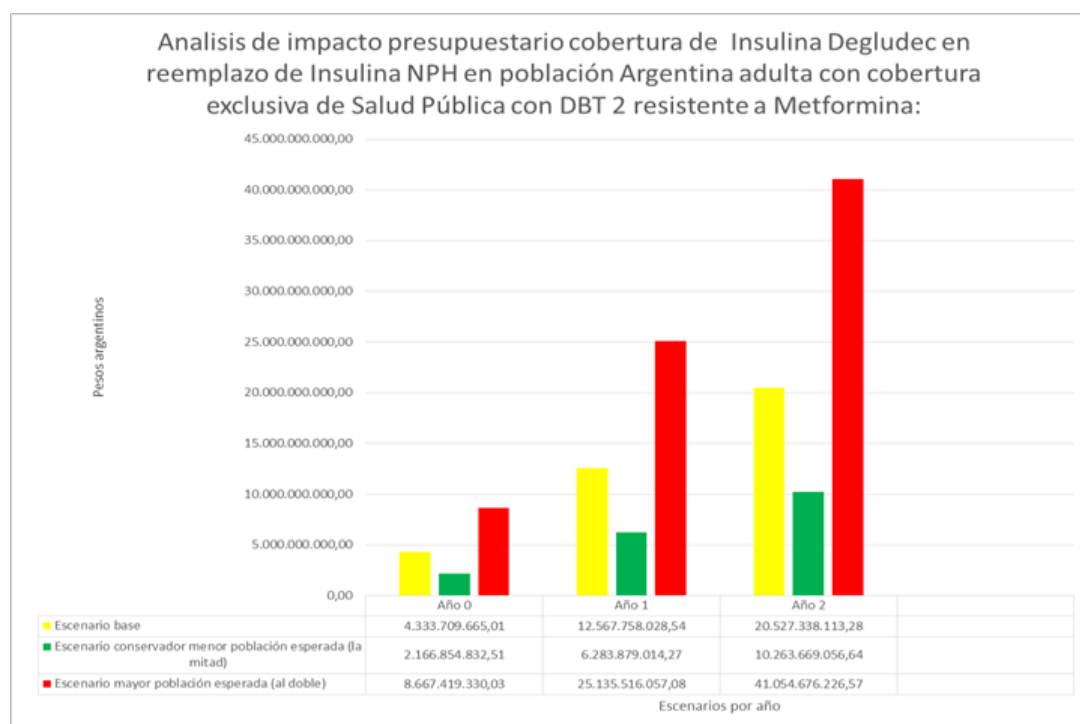


Según nuestras estimaciones, si los pacientes adultos con DMT2 de Argentina con cobertura exclusiva por salud pública, que sean resistentes a metformina y fueran medicados con liraglutida en lugar de gliclazida, con los precios máximos, las tasas de inflación estipuladas y la tasa de difusión estimada, sería necesario un gasto extra superior a los ocho mil setecientos noventa y ocho millones de ARS en el primer año. Si se redujera la población blanco a la mitad, entonces la erogación extra sería de unos cuatro mil trescientos noventa y nueve millones de ARS. Por otro lado, si la población blanco resultara ser el doble de la estimada, en el primer año sería necesario un gasto extra de más de diecisiete mil quinientos noventa y siete millones de ARS.

Tabla 17. Costos por paciente y análisis de impacto presupuestario para insulina degludec (análogo de insulina).

Fármaco/ Tecnología	Nombre genérico	DDD (mg)	Presentación	Precio comercial (*)	Precio por DDD (\$Arg) máximo y mínimo según marcas	Gasto total anual por paciente (\$Arg)	Gasto total mensual por paciente (\$Arg)
Nuevo fármaco (Intervención)	Insulina Degludec	40 U	Lapicera 100 U/ml	Precio Máximo	301.300	109,974.50	9,164.54
				Precio Mínimo	301.300	109,974.50	9,164.54
Fármaco/s en uso en el sistema de Salud (comparador/es)	Insulina NPH	40 U	Lapicera 100 U/ml	Precio Máximo	133.150	48,599.75	4,049.98
				Precio Mínimo	81.800	29,857.00	2,488.08
Diferencia marginal en costos por paciente (\$) tomada de precios máximos						61,374.75	5,114.56
Diferencia marginal en costos por paciente (\$) tomada de precios mínimos						80,117.50	6,676.46
Relación de costo total tomada de precios máximos						2.26	2.26
Relación de costo total tomada de precios mínimos						3.68	3.68

Según nuestras estimaciones se puede observar que, a precios de octubre 2019, el tratamiento con insulina degludec es 3,68 veces más costoso que con insulina NPH por paciente.

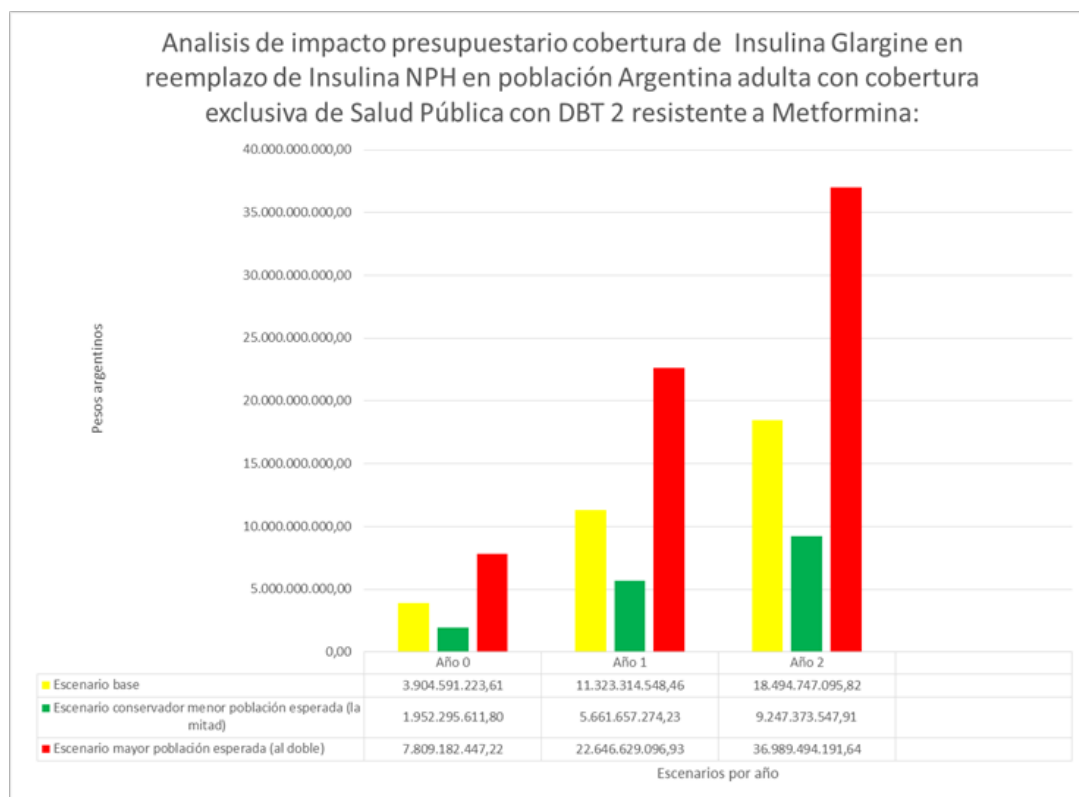


Según nuestras estimaciones, si los pacientes adultos con DMT2 de Argentina con cobertura exclusiva por salud pública, que sean resistentes a metformina y fueran medicados con insulina degludec en lugar de insulina NPH, con los precios máximos, las tasas de inflación estipuladas y la tasa de difusión estimada, sería necesario un gasto extra superior a los cuatro mil trescientos millones de ARS en el primer año. Si se redujera la población blanco a la mitad, entonces la erogación extra sería de unos dos mil ciento sesenta millones de ARS. Por otro lado, si la población blanco resultara ser el doble de la estimada, en el primer año sería necesario un gasto extra de más de ocho mil seiscientos sesenta millones de ARS.

Tabla 18. Costos por paciente y análisis de impacto presupuestario para insulina glargina (análogo de insulina).

Fármaco/ Tecnología	Nombre genérico	DDD (mg)	Presentación	Precio comercial (*)	Precio por DDD (\$Arg) máximo y mínimo según marcas	Gasto total anual por paciente (\$Arg)	Gasto total mensual por paciente (\$Arg)
Nuevo fármaco (Intervención)	Insulina Glargine	40 U	Lapicera 100 U/ml	Precio Máximo	284.650	103,897.25	8,658.10
				Precio Mínimo	276.420	100,893.30	8,407.78
Fármaco/s en uso en el sistema de Salud (comparador/es)	Insulina NPH	40 U	Lapicera 100 U/ml	Precio Máximo	133.150	48,599.75	4,049.98
				Precio Mínimo	81.800	29,857.00	2,488.08
Diferencia marginal en costos por paciente (\$) tomada de precios máximos						55,297.50	4,608.13
Diferencia marginal en costos por paciente (\$) tomada de precios mínimos						71,036.30	5,919.69
Relación de costo total tomada de precios máximos						2,14	2,14
Relación de costo total tomada de precios mínimos						3,38	3,38

Según nuestras estimaciones se puede observar que, a precios de octubre 2019, el tratamiento con insulina glargina es 3,38 veces más costoso que con insulina NPH por paciente.



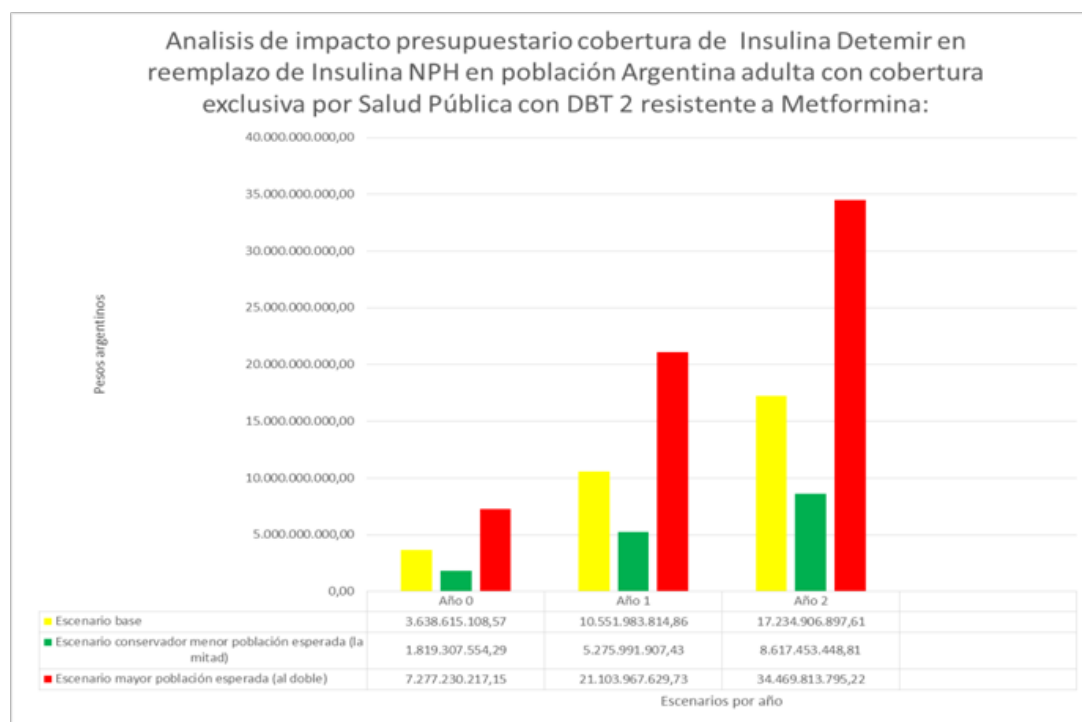
Según nuestras estimaciones, si los pacientes adultos con DMT2 de Argentina con cobertura exclusiva por salud pública, resistentes a metformina y fueran medicados con insulina glargina en lugar de insulina NPH, con los precios máximos, las tasas de inflación estipuladas y la tasa de difusión estimada, sería necesario un gasto extra superior a los tres mil novecientos-cuatro millones de ARS en el primer año. Si se redujera la población blanco a la mitad, entonces la erogación extra sería de unos mil novecientos cincuenta millones de ARS. Por otro lado, si la población blanco resultara ser el doble de la estimada, en el primer año sería necesario un gasto extra de más de siete mil ochocientos nueve millones de ARS.

Tabla 19. Costos por paciente y análisis de impacto presupuestario para insulina detemir (análogo de insulina).

Fármaco/ Tecnología	Nombre genérico	DDD (mg)	Presentación	Precio comercial (*)	Precio por DDD (\$Arg) máximo y mínimo según marcas	Gasto total anual por paciente (\$Arg)	Gasto total mensual por paciente (\$Arg)
Nuevo fármaco (Intervención)	Insulina Detemir	40 U	Lapicera 100 U/ml	Precio Máximo	274.330	100,130.45	8,344.20
				Precio Mínimo	274.330	100,130.45	8,344.20

Fármaco/s en uso en el sistema de Salud (comparador/es)	Insulina NPH 40 U	Lapicera 100 U/ml	Precio Máximo	133.150	48,599.75	4,049.98
			Precio Mínimo	81.800	29,857.00	2,488.08
Diferencia marginal en costos por paciente (\$) tomada de precios máximos					51,530.70	4,294.23
Diferencia marginal en costos por paciente (\$) tomada de precios mínimos					70,273.45	5,856.12
Relación de costo total tomada de precios máximos					2.06	2.06
Relación de costo total tomada de precios mínimos					3.35	3.35

Según nuestras estimaciones se puede observar que, a precios de octubre 2019, el tratamiento con insulina detemir es 3,35 veces más costoso que con insulina NPH por paciente.



Según nuestras estimaciones, si los pacientes adultos con DMT2 de Argentina con cobertura exclusiva por salud pública, que sean resistentes a metformina y fueran medicados con insulina detemir en lugar de insulina NPH, con los precios máximos, las tasas de inflación estipuladas y la tasa de difusión estimada, sería necesario un gasto extra superior a los tres mil seiscientos treinta y ocho millones de ARS en el primer año. Si se redujera la población blanco

a la mitad, entonces la erogación extra sería de unos mil ochocientos diecinueve millones de ARS. Por otro lado, si la población blanco resultara ser el doble de la estimada, en el primer año sería necesario un gasto extra de más de siete mil doscientos setenta millones de ARS.

RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA

Guías de práctica clínica

La GPC preliminar sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de DMT2 del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de Argentina publicada en 2019 recomienda un esquema de tratamiento según la diferencia entre la HbA1c actual del paciente y su meta ($= < 1,5\%$, $> 2\%$).¹²¹ Para el inicio del tratamiento en diferencias $= < 1,5\%$ de HbA1c, recomienda el inicio con metformina cuando no exista contraindicación para su uso. Mientras que cuando exista contraindicación o intolerancia a la misma, recomienda el uso en monoterapia con SU (gliclazida, glimepirida, glipizida), TZD (pioglitazona), DPP-4 (vildagliptina, sitagliptina y linagliptina) o meglitinidas (repaglinida), argumentando que la elección dependería de las características clínicas, preferencias individuales, perfil de seguridad y costo del tratamiento. Para pacientes con diferencias $> 2\%$ y sin síntomas de hiperglucemia, recomienda la combinación de metformina con los tratamientos mencionados, y en caso de contraindicación o intolerancia a metformina, recomienda la combinación de los tratamientos mencionados entre ellos. En pacientes con dos fármacos y no alcancen la meta en tres a seis meses recomienda la inclusión de alguno de los tratamientos mencionados o insulina NPH basal al acostarse. El grupo de las SGLT-2 (empagliflozina o canagliflozina) las recomienda en tratamiento combinado doble o triple en pacientes no controlados y con enfermedad cardiovascular establecida, mientras que los que además presenten obesidad alternativamente puede asociarse un GLP-1 (liraglutida y dulaglutida). La adición de insulinas humanas está recomendada en hiperglucemias sintomáticas, aunque en pacientes insulinizados con alto riesgo de hipoglucemias recomienda los análogos de insulina lenta (levemir, glargina o degludec). La guía describe también qué fármacos y asociaciones no serían adecuadas o tienen contraindicación según su perfil de seguridad.

La GPC de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre los medicamentos de segunda y tercera línea, y tipo de insulina para el control de los niveles de glucosa en sangre en adultos no embarazadas con DMT2 de 2018 recomienda dar una SU cuando no se logra el control glucémico con metformina sola o que tienen contraindicaciones para la metformina, introducir la insulina humana cuando no hay adecuado control glucémico con metformina y/o una SU, el agregado de un inhibidor DPP-4 o un inhibidor SGLT-2 o un TZD cuando la insulina no es adecuada, considerar los análogos de insulina de acción prolongada para controlar la glucosa en sangre en adultos con DMT2 que tienen hipoglucemia severa frecuente con insulina humana.¹²² La GPC de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) sobre los estándares de la atención médica para diabetes del 2018 recomienda el inicio con metformina, si es que no está contraindicada, y según el porcentaje de HbA1c su empleo en monoterapia ($< 9\%$), o en terapia combinada doble y triple ($= > 9\%$) o triple con GLP-1 y/o insulinas o análogos de insulinas ($= > 10\%$).⁴ La GPC de la Federación Internacional de la Diabetes (IDF, su sigla del inglés

International Diabetes Federation) de 2017 para el manejo de diabetes en atención primaria, de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) en su GPC para el tratamiento de la DMT2 de 2016 y de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) de 2013 recomiendan el inicio con metformina, si es que no está contraindicada, en monoterapia y en combinación con una SU, o un inhibidor de la alfa glucosidasa, o un inhibidor de DPP-4, o un inhibidor de SGLT-2 según el porcentaje de HbA1c objetivo.^{1,8,123} El inicio con insulinas en monoterapia, o combinada en terapia doble con otro hipoglucemiante oral, está recomendado cuando el paciente se encuentra inestable o con signos de descompensación; mientras que recomienda la terapia triple cuando no se logran los objetivos de HbA1c. Los análogos de GLP-1 lo recomiendan en terapia doble o triple cuando la pérdida de peso es prioridad. La Sociedad Europea de Cardiología en conjunto con la Asociación Europea para el estudio de la diabetes (ESC y EASD sus siglas del inglés, *European Society of Cardiology* y *European Association for the Study of Diabetes*) publicaron en 2019 su consenso de expertos para diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular.¹²⁴ En pacientes sin tratamiento, el mismo recomienda iniciar con metformina. En cambio, en pacientes sin tratamiento o con metformina y enfermedad cardiovascular aterosclerótica, o riesgo de enfermedad cardiovascular alta o muy alta recomiendan iniciar o añadir un SGLT-2 (empagliflozina, canagliflozina, ordapagliflozina) o GLP-1 (liraglutida, semaglutida y dulaglutida).

Evaluación de tecnología sanitaria

CADTH publicó en 2017 una ETS con el objetivo de evaluar todos los tratamientos farmacológicos en DMT2 para segunda línea en pacientes que no tengan adecuado control glucémico con metformina.¹¹⁶ Para ello realizaron un MAR donde incluyeron 166 ECAs donde concluyeron que, en pacientes refractarios a metformina, la adición de cualquiera de estos fármacos tiene una reducción significativa y similar de la HbA1c. También concluyen que ningún tratamiento fue más eficaz que las SU en eficacia y seguridad. El informe recomienda adicionar SU en estos pacientes cuando estos no tengan enfermedad cardiovascular, mientras que recomienda el uso de empagliflozina en pacientes que si la posean. La Red de Guías Intercolegiales de Escocia (SIGN, su sigla del inglés *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) publicó una ETS en 2017 con el objetivo de evaluar todos los tratamientos farmacológicos en DMT2.¹²⁵ Este informe recomienda a la metformina en primera línea y a las SU en caso de intolerancia o contraindicación a la metformina. También recomienda a las SU adicionada a la metformina en segunda y tercera línea. A la pioglitazona (en pacientes sin falla cardíaca), los DPP-4 y SGLT-2 (en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida) los considera en doble o triple terapia. A las GLP-1 las considera en triple y cuádruple terapia en pacientes con sobrepeso o con enfermedad cardiovascular establecida.

Tiazolidinedionas

CADTH publicó en 2010 una revisión sobre la seguridad de rosiglitazona frente a pioglitazona en DMT2.¹²⁶ El informe concluye que la rosiglitazona se asoció con un mayor riesgo frente a la pioglitazona de eventos cardiovasculares y mortalidad por todas las causas. Sin embargo, la rosiglitazona como la pioglitazona parecen no tener relación con la incidencia del primer ACV.

Inhibidores de DPP-4

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de Perú publicó en 2018 una ETS con el objetivo de evaluar a la linagliptina para control glucémico en DMT2.¹²⁷ El mismo concluye que la linagliptina fue superior en la capacidad para reducir la glucemia en ayunas, glucemia postprandial y el índice de masa corporal frente a las demás DPP-4, sin embargo fue peor para la reducción de HbA1c. También la linagliptina mostró una mayor probabilidad de desarrollar toxicidad hepática o renal, e hipoglucemia frente a las demás DPP-4, y una mayor probabilidad de efectos adversos gastrointestinales y fracturas respecto a otros hipoglucemiantes. El IETSI también publicó en 2016 una ETS que evalúa la eficacia y seguridad de la vildagliptina en DMT2 en combinación triple con metformina y glibenclámidia en pacientes con alto grado de dependencia.¹²⁸ El informe concluye que no se puede recomendar el uso de DPP-4 como una alternativa a la terapia combinada con metformina y SU, ya sea como terapia doble o triple en estos pacientes. El Centro Colaborador del Sistema Único de Salud y Evaluación de la Tecnología y la Excelencia en Salud (CCATES, su sigla del portugués Centro Colaborador do SUS. *Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde*) de Brasil publicó en 2016 una ETS con el objetivo de evaluar la alogliptina en DMT2.¹²⁹ El informe concluye que la alogliptina necesita más estudios para demostrar su eficacia y seguridad en el tratamiento de DMT2.

Inhibidores de SGLT-2

El IETSI de Perú publicó en 2019 una ETS para evaluar la eficacia y seguridad de la empagliflozina asociada a insulina y metformina, en comparación con insulina y metformina, en pacientes con DMT2 y enfermedad cardiovascular.¹³⁰ Si bien argumentan que existe escasa evidencia que sugiere que el empleo de empagliflozina brinda beneficios sobre la mortalidad por cualquier causa o de origen cardiovascular para este subgrupo de pacientes, recomienda su uso. En cambio, CONITEC de Brasil en 2018 publicó una ETS con el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad y costos de empagliflozina en DMT2 y enfermedad cardiovascular.¹³¹ El mismo concluye que existe incertidumbre sobre los estudios incluidos y su beneficio clínico, por lo que recomendó no incluirla al sistema único de salud de ese país.

Agonistas del receptor de GLP-1

CADTH en 2017 publicó una revisión de drogas comunes donde evalúa el lixisenatida en combinación con metformina y/o SU, pioglitazona e insulina basal en pacientes con DMT2 sin adecuado control glucémico.¹³² Se incluyeron tres ECAs y un ensayo (N=1.699). Se concluyó que la lixisenatida en combinación con la medicación mencionada por 24 semanas, está asociada a una reducción significativa de la concentración absoluta de HbA1c comparado con placebo. El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) publicó en 2015 una revisión que evaluó dulaglutida semanal en pacientes con DMT2.¹³³ Concluyó que dulaglutida, cuando se agregó a metformina, fue estadísticamente superior a exenatida dos veces al día (ambos en combinación con pioglitazona), estadísticamente superior a sitagliptina (DPP-4) y estadísticamente no inferior a liraglutida para reducir los niveles de HbA1c en personas con DMT2.

NICE en 2013 publicó una revisión que evaluó lixisenatida en pacientes con DMT2.¹³⁴ Concluyó que lixisenatida es más efectiva que placebo para la reducción de la HbA1c en pacientes con DMT2 que están recibiendo hipoglucemiantes orales o insulina basal.

Análogos de insulina

CONITEC de Brasil realizó una ETS en 2019 para evaluar la inclusión al Sistema Único Salud los análogos de insulina de acción prolongada en DMT2.¹³⁵ La misma recomienda no incluir los análogos (glargina, detemir y degludec) debido a que no existe una diferencia clínicamente significativa con respecto a la eficacia y seguridad a largo plazo. También sugieren que una inversión en educación mediante programas de promoción de la salud y cambios de hábitos puede ser más efectiva para mejorar la calidad de vida de esta población.

Políticas de cobertura

Sulfonilureas

En Argentina, en la Resolución 764 publicada en 2018 del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación dicta las Normas de Provisión de Medicamento e Insumos para Personas con Diabetes Mellitus.¹³⁶ La misma tiene carácter de obligatoriedad de cobertura para estos pacientes en Argentina y menciona a laglicazida, glipizida y glimepirida. En Latinoamérica, Brasil da cobertura a la glibenclamida y la glicazida, México solo a la glibenclamida, y Chile junto con Colombia a las SU en general para la indicación evaluada.^{135,137-139} Uruguay no hace mención a ninguna de las tecnologías.¹⁴⁰ Todas las políticas de cobertura proveniente de países de altos ingresos como Alemania, Australia, Canadá, Francia, Estados Unidos y Reino Unido, incluyen a las SU para la indicación evaluada.^{116,141-144}

Tiazolidinedionas

En Argentina, en la Resolución 764 publicada en 2018 del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación no las menciona.¹³⁶ Brasil no las recomienda, mientras que Chile, Colombia y Uruguay no menciona a las TDZ para la indicación evaluada.^{138,140,145,146} Sin embargo, México da cobertura a la pioglitazona y rosiglitazona.¹³⁷ Las políticas de cobertura proveniente de países de altos ingresos como Australia y Reino Unido incluyen solamente a la pioglitazona en combinación para la indicación evaluada, mientras que Alemania y Francia no la cubren.^{7,147-150} Canadá no menciona a las TZD dentro sus recomendaciones y Estados Unidos cubre ambas presentaciones.^{116,143} La rosiglitazona no se comercializa en Europa debido a alertas sobre su perfil de seguridad, por lo que Alemania, Francia y Reino Unido no la cubren.²³

Inhibidores de DPP-4

En Argentina, en la Resolución 764 publicada en 2018 del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación menciona a lavildagliptina y sitagliptina.¹³⁶ Brasil no las recomienda, mientras que Chile, Colombia, México y Uruguay no las menciona.^{137,138,140,151-155} Las políticas de cobertura provenientes de países de altos ingresos como Alemania, Australia, Estados Unidos y Reino Unido las recomiendan en combinación doble o triple.^{7,143,156-163} Sin embargo, Canadá no las cubre y Francia solo cubre la linagliptina en terapia triple con metformina e insulina.^{116,164-167}

Inhibidores de SGLT-2

En Argentina, en la Resolución 764 publicada en 2018 del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación no las menciona.¹³⁶ Chile, Colombia y Uruguay no mencionan la tecnología para la indicación evaluada, mientras que Brasil y México no la mencionan en monoterapia y no lo recomiendan en terapia combinada.^{137,138,140,168,169} Las políticas de cobertura provenientes de países de altos ingresos como Australia y Canadá (solo para empagliflozina) y Francia la cubren en terapia combinada, mientras que Alemania, Estados Unidos y Reino Unido tanto en combinada como en monoterapia (pacientes que no pueden tomar metformina).^{7,116,170-178}

Agonistas del receptor de GLP-1

En Argentina, en la Resolución 764 publicada en 2018 del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación no las menciona.¹³⁶ Tampoco se mencionan dentro del Programa Nacional de Prevención y Control de Personas con Diabetes Mellitus de Argentina.¹⁷⁹ En Latinoamérica las políticas de cobertura de Brasil, Chile, Colombia y Uruguay no mencionan o no cubren los análogos de GLP-1 en las indicaciones evaluadas, a excepción de México que cubre exenatida, liraglutida y lixisenatida en pacientes con DMT2 no controlados con hipoglucemiantes orales (metformina, SU o ambos) e/o insulina basal (sola, en combinación con metformina o con una SU).^{137,138,180-203} La mayoría de las políticas de cobertura provenientes de países de altos ingresos como Alemania, Australia, Canadá, Francia, Estados Unidos y Reino Unido, incluyen de dos a tres análogos del GLP-1 en pacientes con DMT2 en combinación con otros hipoglucemiantes orales.^{132,143,204-226} Los análogos con mayor frecuencia incluidos son la exenatida, dulaglutida y lixisenatida, aunque hay países que expresamente no cubren alguna de estas. En el caso que expresen no cubrirlo, estos países se limitaron a cubrir sólo un análogo o expresaron que el beneficio clínico es insuficiente o los costos del tratamiento son elevados.

Insulinas y análogos de insulina

En Argentina, en la Resolución 764 publicada en 2018 del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación se menciona a las insulinas humanas regular, NPH, premezclas de las anteriores, los análogos de insulinas de acción prolongada (detemir, glargina y degludec), acción ultra rápidas (lispro, aspártica y glulisina) y sus premezclas.¹³⁶ Sin embargo, la resolución rige para pacientes con DMT1 y DMT2, y la misma no es clara en cuánto a que población están dirigidas estas tecnologías. En Latinoamérica las políticas de cobertura de Brasil, Chile, Colombia, México y Uruguay incluyen las insulinas NPH y regular en DMT2.^{137,138,146,227,228} Para los análogos de insulina, Brasil no las incluye aún y recomienda no hacerlo, pero la decisión se encuentra en proceso de consulta pública en este momento.¹³⁵ En cambio Chile y Colombia incluyen dentro de sus prestaciones los análogos de insulina de acción corta y prolongada, aunque no detalla cuáles.^{138,139} México incluye dentro de sus prestaciones a los análogos de insulina aspártica, detemir, glargina y alguna premezclas de éstos; mientras que Uruguay brinda cobertura solo a la glargina y detemir.^{137,228} La totalidad de las políticas de cobertura provenientes de países de altos ingresos como Alemania, Australia (excepto detemir), Canadá, Francia, Estados Unidos y Reino Unido dan cobertura a las insulinas humanas regular y NPH, y a todos los análogos de insulina mencionados en el presente informe en DMT2.^{116,120,142-144,229-232}

CONTRIBUCIÓN DE LOS REPRESENTANTES DE LOS PACIENTES

Los pacientes participaron del proceso de consulta a través de la Mesa de Pacientes, en dos instancias sucesivas: a través del llenado de un formulario de participación, y a través de una reunión presencial llevada a cabo el 4 de noviembre de 2019.

Las conclusiones obtenidas a través de las dos instancias se presentan agrupadas en los cinco dominios del Marco de Valor:

CALIDAD DE LA EVIDENCIA:

La experiencia de los pacientes configura una fuente de información para la mesa técnica. En consecuencia, la consulta a los pacientes provee evidencia sobre las experiencias, opiniones y expectativas de las personas que viven con la enfermedad y/o utilizan la tecnología evaluada.

Mediante la consulta se obtuvieron opiniones y perspectivas de las asociaciones de pacientes, pacientes individuales y cuidadores sobre las tecnologías evaluadas y la condición de salud.

El formulario fue completado por pacientes y líderes de asociaciones de CABA, Provincia de Buenos Aires y Río Negro.

De la reunión presencial, llevada a cabo en el edificio del Ministerio de Salud y Desarrollo Social, participaron 4 pacientes y 4 líderes de asociaciones de pacientes: Federación Argentina de Diabetes (FAD), Asociación para el cuidado de la diabetes en Argentina (CUI.D.AR) y Liga Argentina de Protección al Diabético (LAPDI).

Como metodología de recolección de datos se utilizó un abordaje cualitativo exploratorio con la realización de cuestionarios autoadministrados con preguntas abiertas y una reunión presencial de discusión guiada. En el cuestionario se realizaron preguntas relacionadas con la calidad de vida y los desafíos de vivir con diabetes; también se propuso un ejercicio para conocer percepciones de los pacientes sobre los tratamientos farmacológicos disponibles (modos de administración y posibles efectos adversos). En dicho ejercicio se planteaban escenarios ficticios de dos posibles tratamientos para la enfermedad. Durante la reunión presencial se ahondó en estos temas.

Se incluyen voces de pacientes con diabetes tipo II, con y sin experiencias con los medicamentos evaluados, en su mayoría intolerantes y refractarios a la metformina. Sólo se ahondaron en cuestiones relacionadas al tratamiento farmacológico que es lo evaluado por la mesa técnica, no se incluyeron cuestiones relacionados a las recomendaciones de dieta y actividad física ya que éstas están altamente recomendadas y ya está probada su efectividad en la prevención de desenlaces críticos.

MAGNITUD DEL BENEFICIO

Se consultó a los pacientes sobre el valor subjetivo basado en la experiencia de la vida coti-

diana con la enfermedad, el impacto familiar de la misma, la experiencia con los tratamientos farmacológicos actuales para la diabetes.

Vida cotidiana con la enfermedad

La diabetes tipo 2 puede afectar gravemente la calidad de vida de las personas que la padecen dado que requiere controles frecuentes, tomar o inyectarse medicación diaria, puede provocar amputaciones o problemas de la visión, requerir diálisis y su presencia aumenta el riesgo de infarto o accidente cerebrovascular entre otras graves complicaciones.

Artículos sobre calidad de vida de personas con diabetes tipo II describen aspectos de la calidad de vida relativos a las dificultades con los tratamientos, al impacto emocional, a la sobrecarga social, vida sexual y movilidad.

Los hallazgos surgidos del proceso de la Mesa de Pacientes coinciden con los aspectos descritos en otros trabajos que indagan la perspectiva de los pacientes con esta patología.

ASPECTOS QUE AFECTAN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES

- **Molestias/dificultades con los tratamientos: dieta, actividad física y medicación**
 - Manejo clínico complejo porque necesita de cambios en el estilo de vida
 - Dificultades en el acceso al tratamiento (tiras y agujas)
 - La dependencia del glucómetro y la insulina genera molestias al tener que trasladarse con el material que necesitan.
 - Dificultades económicas para seguir el tratamiento (ejemplo: ciertos alimentos y cremas para pies que tienen precios elevados)
 - Dificultades a acceso a alimentos por no encontrarse disponibles fácilmente. Existe un reclamo de los pacientes diabéticos que no encuentran la información que necesitan en los etiquetados.
 - Sensación de que, a pesar de ser una enfermedad prevalente, no está visibilizada, consideran que hay más opciones para celíacos que para ellos.
 - Síntomas: Incontinencia urinaria y trastornos gastrointestinales a veces extensos
- **Ansiedad y preocupación**
 - Preocupación por pérdida de piezas dentales
 - Falta de confianza para salir a la calle, temor a hipoglucemias, ansiedad
 - Depresión
 - Temor a salidas muy prolongadas o viajes largos
- **Sobrecarga social - dificultad en las relaciones sociales**
 - Faltas al trabajo que traen problemas económicos

- Falta de información sobre la enfermedad en sus entornos y eso genera que se sientan incomprendidos y excluidos socialmente
- Dificultad para cuidarse por el entorno social, dificultad de acceso a alimentación saludable o actividad física
- **Vida sexual: dificultades o disminución**
 - Sobre todo en las respuestas de varones por pérdida de erección
- **Falta de energía y movilidad**
 - Fatiga y falta de aire

CUESTIONES RELACIONADAS A LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO

La mesa técnica que realizó la evaluación de esta tecnología presentó algunos interrogantes surgidos de la revisión de la bibliografía a la que no encontraron respuesta en las publicaciones científicas. Estas cuestiones fueron abordadas durante la consulta con los pacientes. Se indagó acerca de cómo impactan la intolerancia a la metformina, el modo de administración y la cantidad de tomas o aplicación de los medicamentos, el descenso de peso, la medición de la glucosa y los valores de la hemoglobina glicosilada en la vida cotidiana de los pacientes.

La intolerancia a la metformina

Todos los pacientes que contaron su intolerancia a la metformina la asociaron con diarreas “incontenibles e insoportables”.

Comentaron que en los médicos también genera frustración en cuanto a tener que revisar el tratamiento, y que demoran en cambiar la medicación porque no dimensionan el discomfort que sienten, sostienen que algún médico les ha dicho: *“es una pena que no lo tolere”*. También creen que los médicos adjudican los síntomas como la diarrea a otros motivos. Por ejemplo, un participante comenta que a su padre que sufría también de obesidad y tenía episodios de diarrea tomando metformina, el médico le decía que le pasaba por no cuidarse con la alimentación.

Los pacientes creen que a veces los médicos no recetan ciertos medicamentos alternativos a la metformina porque saben que no están cubiertos por las obras sociales.

Los pacientes intolerantes o refractarios a la metformina que participaron de los formularios y la reunión presencial comentaron que tienen los siguientes tratamientos: dapaglifozina, glicempirimida, sitagliptina + dapaglifozina. Otros combinan metformina con insulina y metformina con Glucal.

Modos de administración de la medicación

Entre las líderes de asociaciones o aquellos pacientes más informados y los que ya están

insulinizados, la insulina se plantea como una medicación con ventajas a largo y corto plazo. Lo perciben como algo sencillo.

Según relata un participante: *“La gente tiene un tema con la insulina, cuando les mencionan que tienen que comenzar ese tratamiento dejan de escuchar. El tema de la aguja moviliza a muchos, pero para los que nos la aplicamos es como lavarse los dientes”*.

Para quienes no la utilizan, hay una resistencia a comenzar con la aplicación de insulina inyectable. Las resistencias mencionadas por los pacientes se relacionan a: el temor a la aplicación percutánea y las molestias que esto puede causar y a que la utilización de la insulina está asociada a que la enfermedad empeora y por eso se intenta dilatar el comienzo de este tipo de tratamiento. En el imaginario, la insulina aparece como un tratamiento para toda la vida, otra causa que dilata el comienzo. Mencionan que existe el mito sobre que una vez que se comienza es porque se está más enfermo/a.

“no soporto las agujas”

“el tema de las inyecciones me da escalofríos”

“si me pasan a insulina quiere decir que estoy muy grave”

“tengo la idea de que la insulina me haría esclava de mi patología”

“he visto a los que se inyectan insulina que se van quedando ciegos, se les hinchan los pies”.

Para quienes ya se tratan con insulina, la angustia aparece por los problemas de acceso a las agujas y lancetas.

“IOMA me da 10 agujas y 10 lancetas por mes. No me sirve de nada”

Medición diaria de la glucemia

Los participantes refieren molestias por la necesidad de movilizarse siempre llevando consigo el glucómetro. Por otro lado, estar pendientes de la medición de la glucosa genera preocupación y ansiedad.

Se mencionó que existen problemas de acceso a las tiras reactivas, estos problemas generan frustración y ansiedad. En la experiencia de los pacientes existen barreras para acceder a la cantidad de insumos necesarios para llevar adelante el tratamiento.

Controles periódicos con el sistema de salud

La diabetes es una enfermedad compleja que requiere el seguimiento de múltiples especialidades médicas. Los participantes refirieron las necesidades que han tenido de consultar a distintos especialistas como nutricionistas, diabetólogos, urólogos, oculistas y psicólogos, entre otros.

Desde la perspectiva de los pacientes, la atención brindada por los médicos de prepagas y obras sociales se presenta como insuficiente, turnos cortos y sin posibilidad de que el paciente pueda educarse en su enfermedad.

Significado de los valores de la hemoglobina glicosilada para los pacientes

En la búsqueda de evidencia científica abordada por la Mesa Técnica surgió la inquietud acerca de la valoración que le dan los pacientes a los valores de la hemoglobina glicosilada. Durante la indagación realizada con los pacientes, encontramos distintas percepciones sobre el significado de conocer los valores de hemoglobina glicosilada y cómo repercute en su vivencia con la enfermedad.

Se menciona que muchos diabéticos no saben lo que es, para qué sirve ni qué mide. Estas personas no están pendientes de este valor ni le otorgan importancia

Para quienes están familiarizados con esta medición

- Consideran a la hemoglobina glicosilada como un indicio de gravedad y “marca cuánto nos estamos debilitando”. Es considerada un “fantasma”, si está alta genera angustia y preocupación. Por otro lado, cuando baja un punto es una fiesta.
- Lo describen como un parámetro, un promedio. Es considerado como un dato que puede ser engañoso. Resaltan que no debe ser tomado como único parámetro.
- Los más informados destacan que no es un marcador de sobrevida.
- Se relaciona este indicador como el factor que indica la necesidad de cambiar de tratamiento: “Si no te baja, vas a ir a insulina”.
- También se identifica como una medición sobre la efectividad de la medicación.

Nociones sobre el descenso de peso durante el tratamiento

Se valora positivamente poder bajar de peso. Relacionan el descenso de peso durante el tratamiento con la dieta y el ejercicio físico. Sin embargo, el descenso repentino se asocia a un síntoma negativo ya que puede ser indicio de una falla en el páncreas.

Medicación: trastornos presentes y beneficios futuros

La medicación se asocia a tener la enfermedad contralada en tanto a los valores de laboratorio y glucómetro. Es decir que, para los pacientes participantes en la consulta el tratamiento farmacológico es valorado como importante para la prevención de eventos graves. Sin embargo también fue mencionado que estos tratamientos lo que logran es retrasar las complicaciones que llegarán algún día.

“La diabetes es una lija que nos va raspando y debilitando. Es crónica, las complicaciones más tarde o más temprano llegan”.

Adherencia a los tratamientos

Los participantes de la mesa presencial hacen referencia a tres factores fundamentales que aseguran la adherencia al tratamiento y la mejora de la calidad de vida de los pacientes con diabetes tipo dos: información, motivación y acceso. Desde las asociaciones de pacientes consideran que estos aspectos faltan muchas veces.

Consideran que la información muchas veces no llega a los pacientes y sus familiares o cuidadores. El conocer los cuidados que deben tener es el primer paso para lograr la adherencia a los tratamientos que previenen los desenlaces graves. De la mano de la información viene la motivación a seguir los tratamientos tanto farmacológicos como la dieta y la actividad física. Por último, se refirieron al acceso a los fármacos y dispositivos de medición de la glucemia como una barrera a la que se enfrentan muchos pacientes.

FAMILIA, ENTORNO SOCIAL Y CUIDADORES DE PACIENTES CON DIABETES

El diagnóstico de diabetes afecta a todos los integrantes de la familia. Consideran que la actitud de la familia y de los cuidadores es crucial para el manejo cotidiano de la diabetes.

Los aspectos que se mencionan están relacionados a:

- Efectos emocionales: estrés y depresión
- Desafíos físicos
- El acceso a una educación sobre la enfermedad, para poder acompañar el tratamiento. Esto incluye aspectos psicológicos y prácticos.

«Mi familia y amistades están informadas y se muestran empáticas con mi condición. Siempre tienen presente qué es lo que puedo y no puedo comer.»

«La familia y el entorno social del paciente también manifiesta diferentes dificultades que pueden ser desde las económicas como comer sano, o traslados, o acompañamiento a los médicos con largas esperas»

IMPACTO ECONÓMICO

Se pidió a los pacientes que aportaran su perspectiva en cuanto a cómo impacta en los costos indirectos de ellos y su familia la patología y el tratamiento.

Los participantes mencionan que el padecer diabetes requiere de muchos cuidados que implican costos elevados. La alimentación que se requiere implica realizar un menú diferente al del resto de la familia. La actividad física también tiene un costo para aquellos que comienzan a realizar algún tipo de ejercicio en gimnasios o clubes.

Por otro lado, los tratamientos farmacológicos más innovadores no están cubiertos por el sistema de salud así que de requerir los mismos no pueden ser cubiertos.

Mencionaron también los costos en otros profesionales de salud como salud mental, tanto del paciente como los familiares por la ansiedad y depresión que causa esta enfermedad; o como nutricionistas, quinesiólogos o dermatólogos. Los tratamientos para la piel también representan mayores costos.

IMPACTO EN LA EQUIDAD E IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA

Se pidió a los pacientes que aportaran su perspectiva sobre cómo consideran que puede impactar la incorporación de nuevas tecnologías a la cobertura obligatoria nacional en los grupos más vulnerables, ya sea por su condición social, lugar de residencia, edad, género u otros factores que contribuyen a la inequidad.

Los participantes resaltan la inequidad que existe entre los pacientes que tienen esta enfermedad dada no sólo por el nivel socioeconómico como también según la zona de residencia. Mientras que en las grandes ciudades se tiene acceso a especialistas en diabetes y a distintas especialidades, en las ciudades más pequeñas y más alejadas de las grandes capitales no hay médicos especialistas.

El acceso a estos tratamientos para los pacientes que son intolerantes o refractarios a la metformina soluciona parte del problema de equidad y es importante en cuanto a las problemáticas de salud pública ya que afecta a un número considerable de la población y favorecería a las poblaciones más vulnerables. Sin embargo, no se llega a zanjar las inequidades existentes en cuanto al acceso a la alimentación saludable, a la actividad física y a los controles médicos con especialistas.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Mediante un abordaje cualitativo exploratorio se realizó una consulta a pacientes que padecen diabetes tipo II incluyendo dos instancias según establece el manual de la CONETEC: formulario de consulta y una instancia de reunión presencial. La mayoría de los participantes eran intolerantes o refractarios a la metformina y tenían los siguientes tratamientos: dapaglifozina, glimepirimida, sitagliptina + dapaglifozina. Otros combinan metformina con insulina y metformina con Glucal.

En relación a la calidad de vida de las personas que viven con la enfermedad describen aspectos relativos a: a) Las molestias o dificultades con los tratamientos (dieta, actividad física y medicación); b) al impacto emocional como ansiedad y depresión; c) a la sobrecarga social que representa las dificultades de las relaciones y actividades sociales; d) a las dificultades y la disminución de la vida sexual; y e) a la falta de energía y movilidad.

Los pacientes brindaron información en cuanto a sus vivencias y el valor que atribuyen a cuestiones relacionadas a los efectos de los tratamientos farmacológicos y seguimiento del tratamiento. La intolerancia a la metformina se asocia a padecer diarreas intensas e insoportables. Las indicaciones de tratamiento mediante insulina percutánea, crea una resistencia a los pacientes que no la han usado pero quienes la utilizan lo ven como algo sencillo y beneficioso a corto y largo plazo. Si bien las mediciones cotidianas de la glucemia resultan una tarea más en su vida y la presencia de la enfermedad, es factible de seguir y no representa deterioro altamente valorado en la calidad de vida. Los pacientes encuentran un gran desafío en realizar las consultas médicas con distintos especialistas cuando no hay un médico especialista que siga todos los aspectos de salud relacionados con la diabetes tipo 2.

Se otorgan distintos significados sobre los valores de hemoglobina glicosilada. Mientras la mayoría de los pacientes desconoce el aporte de estas mediciones y no lo tienen en cuenta, para otros pacientes es el valor que marca si el tratamiento está funcionando, por lo tanto el resultado es considerado motivo de frustración o de festejo.

El diagnóstico de diabetes afecta a todos los integrantes de la familia y de los cuidadores por lo tanto la actitud de los mismos es crucial para el manejo cotidiano de la diabetes. Se resaltan tres factores fundamentales que aseguran la adherencia al tratamiento y la mejora de la calidad de vida de los pacientes con diabetes tipo dos: información (del paciente y de su entorno), motivación y acceso.

El acceso a estos tratamientos para los pacientes que son intolerantes o refractarios a la metformina soluciona parte del problema de equidad y es importante en cuanto a las problemáticas de salud pública ya que afecta a un número considerable de la población y favorecería a las poblaciones más vulnerables. Sin embargo, no se llega a zanjar las inequidades existentes en cuanto al acceso a la alimentación saludable, a la actividad física y a los controles médicos con especialistas.

CONTRIBUCIÓN DE LOS PRODUCTORES DE LA TECNOLOGÍA

Se convocaron a las empresas productoras de medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II en la Argentina a presentar ante la Mesa Decisora de la CONETEC información relacionada con la eficacia, seguridad y eficiencia de sus productos para el tratamiento de dicha patología.

El día 14 de noviembre de 2019, presentaron ante la Mesa Decisora de la CONETEC representantes de MSD Argentina, productores de Januvia® (sitagliptina), y representantes de Boehringer Ingelheim Argentina, productores de Jardiance® (empaglifozina) y de Trajenta® (linagliptina).

El día 21 de noviembre de 2019, presentaron ante la Mesa Decisora de la CONETEC representantes de Astra Zeneca Argentina, productores de Farxiga® (dapaglifozina); representantes de Janssen Argentina, productores de Invokana® (canagliflozina); representantes de Eli Lilly Interamerica, productores de Trulicity® (dulaglutida); Novo Nordisk Pharma Argentina, productores de Victoza® (liraglutida) y de Tresiba® (insulina degludec); y representantes de Sanofi Aventis S.A., productores de Toujeo® (insulina glargina).

MARCO DE VALOR

Tecnologías en DMT2	Calidad de la evidencia	Magnitud del beneficio	Impacto económico	Impacto en la equidad	Impacto en la salud pública
Sulfonilureas	Alta	Mayor	Favorable	Positivo	Positivo
	Moderada	Considerable	Incierto	Probablemente positivo	Probablemente positivo
	Baja	Menor*	No favorable	Sin impacto	Sin impacto
	Muy Baja			Probablemente negativo	Probablemente negativo
				Negativo	Negativo
Tiazolidinedionas (pioglitazona)	Alta	Mayor	Favorable	Positivo	Positivo
	Moderada	Considerable	Incierto	Probablemente positivo	Probablemente positivo
	Baja	Menor*	No favorable	Sin impacto	Sin impacto
	Muy Baja			Probablemente negativo	Probablemente negativo
				Negativo	Negativo
Inhibidores de DPP-4	Alta	Mayor	Favorable	Positivo	Positivo
	Moderada	Considerable	Incierto	Probablemente positivo	Probablemente positivo
	Baja	Menor*	No favorable	Sin impacto	Sin impacto
	Muy Baja			Probablemente negativo	Probablemente negativo
				Negativo	Negativo
Inhibidores de SGLT-2	Alta	Mayor	Favorable	Positivo	Positivo
	Moderada	Considerable	Incierto	Probablemente positivo	Probablemente positivo
	Baja	Menor*	No favorable	Sin impacto	Sin impacto
	Muy Baja			Probablemente negativo	Probablemente negativo
				Negativo	Negativo
Agonistas de receptor deGLP-1	Alta	Mayor	Favorable	Positivo	Positivo
	Moderada	Considerable	Incierto	Probablemente positivo	Probablemente positivo
	Baja	Menor*	No favorable	Sin impacto	Sin impacto
	Muy Baja			Probablemente negativo	Probablemente negativo
				Negativo	Negativo
Análogos de insulina	Alta	Mayor	Favorable	Positivo	Positivo
	Moderada	Considerable	Incierto	Probablemente positivo	Probablemente positivo
	Baja	Menor*	No favorable	Sin impacto	Sin impacto
	Muy Baja			Probablemente negativo	Probablemente negativo
				Negativo	Negativo

* La evidencia incluida no presentó diferencias en los desenlaces de interés frente a sus comparadores.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA:

Para SU en DMT2 la calidad de la evidencia se consideró:

- Moderada a baja para el grupo de SU en combinación con metformina frente a otros hipoglucemiantes o placebo con metformina.
- Baja a muy baja para la comparación de SU sola o combinada con otros hipoglucemiantes frente otros hipoglucemiantes solos o combinados entre ellos.

Para TZD en DMT2 la calidad de la evidencia se consideró:

- Moderada a baja para el grupo de TZD en combinación con metformina frente SU con metformina.
- Baja a muy baja para el grupo TZD solo o combinado con otros hipoglucemiantes frente a otros hipoglucemiantes solos o combinados entre ellos.

Para inhibidores de DPP-4 en DMT2 la calidad de la evidencia se consideró:

- Moderada a baja para el grupo de DPP-4 en combinación con metformina frente a SU con metformina.
- Baja a muy baja para los fármacos individuales del grupo de DPP-4 solos o combinados con otros hipoglucemiantes frente a otros hipoglucemiantes solos o combinados entre ellos.

Para inhibidores de SGLT-2 en DMT2 la calidad de la evidencia se consideró:

- Moderada a baja para el grupo de SGLT-2 en combinación con metformina frente a SU con metformina, debido a imprecisión y a riesgo de sesgo de la mayoría de los estudios incluidos.
- Baja a muy baja para los fármacos individuales del grupo de SGLT-2 solos o combinados con otros hipoglucemiantes frente a otros hipoglucemiantes solos o combinados entre ellos.

Para agonistas del receptor de GLP-1 la calidad de la evidencia se consideró:

- Moderada a baja para el grupo de GLP-1 en combinación con metformina frente a SU con metformina.
- Baja a muy baja para los fármacos individuales del grupo de GLP-1 solos o combinados con otros hipoglucemiantes frente a otros hipoglucemiantes solos o combinados entre ellos.

Para insulinas y análogos de insulina en DMT2 la calidad de la evidencia se consideró:

- Baja en comparación para el grupo de insulina y análogos de insulina solas o combinadas con otros hipoglucemiantes frente otros hipoglucemiantes solos o combinados entre ellos.
- Moderada para la comparación entre insulinas de acción corta versus regular.
- Baja para la comparación entre insulinas de acción prolongada versus NPH.

MAGNITUD DEL BENEFICIO

Para SU en DMT2 el beneficio mostrado por la evidencia incluida se consideró:

- Menor para el grupo de SU combinada con metformina frente a placebo u otros hipoglucemiantes con metformina en mortalidad por cualquier causa o de origen cardiovascular, eventos adversos serios y complicaciones macrovasculares.
- Menor para el grupo de SU sola o combinada con otros hipoglucemiantes frente otros hipoglucemiantes solos o combinados entre ellos, en mortalidad por cualquier causa y complicaciones macrovasculares.

Para TZD en DMT2 el beneficio mostrado por la evidencia incluida se consideró:

- Menor para el grupo de TZD combinada con metformina frente SU con metformina en mortalidad por cualquier causa o de origen cardiovascular, eventos adversos serios y complicaciones macrovasculares.
- Menor para el grupo de TZD sola o combinada con otros hipoglucemiantes frente otros hipoglucemiantes solos o combinados entre ellos, en la mortalidad por cualquier causa y complicaciones macrovasculares. La rosiglitazona sola o combinada con otros hipoglucemiantes frente a pioglitazona sola o combinada con otros hipoglucemiantes mostró un aumento de las complicaciones macrovasculares.

Para DPP-4 en DMT2 el beneficio mostrado por la evidencia incluida se consideró:

- Menor para el grupo de DPP-4 combinada con metformina frente a SU con metformina en mortalidad por cualquier causa o de origen cardiovascular, eventos adversos serios y complicaciones macrovasculares.
- Menor para el grupo de DPP-4 sola o combinada con otros hipoglucemiantes frente placebo y otros hipoglucemiantes solos o combinados entre ellos, en la mortalidad por cualquier causa y complicaciones macrovasculares.
- Menor para grupo de DPP-4 sola o combinada con otros hipoglucemiantes frente a placebo para pacientes con enfermedad renal moderada a severa en mortalidad por cualquier causa y eventos adversos.

Para SGLT-2 en DMT2 el beneficio mostrado por la evidencia incluida se consideró:

- Menor para el grupo de SGLT-2 combinada con metformina frente a placebo u otros hipoglucemiantes con metformina en mortalidad por cualquier causa o de origen cardiovascular, eventos adversos serios y complicaciones macrovasculares.
- Menor para empagliflozina, o canagliflozina, o dapagliflozina solas o combinadas con otros hipoglucemiantes frente placebo y otros hipoglucemiantes solos o combinados entre ellos, en la mortalidad por cualquier causa y complicaciones macrovasculares.

Para GLP-1 en DMT2 el beneficio mostrado por la evidencia incluida se consideró:

- Menor para el grupo de GLP-1 combinada con metformina frente SU con metformina en mortalidad por cualquier causa o de origen cardiovascular, eventos adversos serios y complicaciones macrovasculares.
- Menor para exenatida sola o combinada con otros hipoglucemiantes frente al grupo SGLT-2 solos o combinados entre ellos, en la mortalidad por cualquier causa y complicaciones macrovasculares.
- Considerable para exenatida sola o combinada con otros hipoglucemiantes frente a albiglutida, los grupos de DPP-4, TZD y SU solos o combinados con otros hipoglucemiantes en mortalidad por cualquier causa y complicaciones macrovasculares.

Para insulinas y análogos de insulina en DMT2 el beneficio mostrado por la evidencia incluida se consideró:

- No se halló evidencia que compare la insulina y análogos de insulina combinadas con metformina frente SU con metformina en mortalidad por cualquier causa o de origen cardiovascular, eventos adversos serios y complicaciones macrovasculares.
- Menor para insulina y análogos de insulina combinadas con otros hipoglucemiantes frente otros hipoglucemiantes solos o combinados entre ellos, en la mortalidad por cualquier causa y complicaciones macrovasculares.
- Menor para las insulinas lispro, aspártica y glulisina frente a insulina humana regular para mortalidad por cualquier causa.
- Menor para las insulinas detemir y glargina frente a insulina NPH para hipoglucemias severas. No se halló evidencia para las insulinas detemir y glargina frente a insulina NPH para mortalidad por cualquier causa y de origen cardiovascular.

Control glucémico

- Menor para todos los tratamientos evaluados el cambio de HbA1c y riesgo de fracaso terapéutico, fue similar respecto a sus comparadores. Solo el grupo de los inhibidores de DPP-4 en primera, segunda y tercera línea se asociaron a un mayor riesgo de fracaso terapéutico, definido como la necesidad de agregar otro fármaco o el incumplimiento

to de metas terapéuticas.

IMPACTO ECONÓMICO

El impacto económico es NEGATIVO para la incorporación de todas las tecnologías evaluadas.

IMPACTO EN LA EQUIDAD

Para SU y pioglitazona en DMT2.

¿Hay grupos o escenarios que puedan estar en desventaja con relación al problema de salud o a la implementación de las tecnologías evaluadas?

Sí Probablemente Sí **Probablemente No** No

¿Hay razones plausibles para anticipar diferencias en la efectividad relativa de las tecnologías evaluadas en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?

Sí Probablemente Sí **Probablemente No** No

¿Existen condiciones de base diferentes entre los grupos o escenarios que afecten la efectividad absoluta de las tecnologías evaluadas en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?

Sí Probablemente Sí **Probablemente No** No

¿Hay consideraciones importantes que deban tenerse en cuenta al implementar las tecnologías evaluadas para asegurar que las desigualdades se reduzcan, si es posible, y que no aumenten?

Sí Probablemente Sí **Probablemente No** No

Se consideró que el impacto en la equidad sería PROBABLEMENTE POSITIVO por considerar como no importantes las posibles diferencias en el acceso a la cobertura. También, la efectividad de estas intervenciones probablemente no tendrá diferencias según el estadio de la enfermedad.

Para DPP-4, SGLT-2 en DMT2.

¿Hay grupos o escenarios que puedan estar en desventaja con relación al problema de salud o a la implementación de las tecnologías evaluadas?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

¿Hay razones plausibles para anticipar diferencias en la efectividad relativa de las tecnologías evaluadas en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?

Sí Probablemente Sí **Probablemente No** No

¿Existen condiciones de base diferentes entre los grupos o escenarios que afecten la efecti-

¿Hay consideraciones importantes que deban tenerse en cuenta al implementar las tecnologías evaluadas para asegurar que las desigualdades se reduzcan, si es posible, y que no aumenten?

Sí Probablemente Sí **Probablemente No** No

Se consideró que el impacto en la equidad sería SIN IMPACTO por las posibles diferencias en el acceso a la cobertura y la difusión de los tratamientos. Sin embargo, la efectividad de la tecnología probablemente se verá poco afectada entre los grupos mencionados.

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

Para GLP-1 y análogos de insulina en DMT2.

¿Hay grupos o escenarios que puedan estar en desventaja con relación al problema de salud o a la implementación de las tecnologías evaluadas?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

¿Hay razones plausibles para anticipar diferencias en la efectividad relativa de las tecnologías evaluadas en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

¿Existen condiciones de base diferentes entre los grupos o escenarios que afecten la efectividad absoluta de las tecnologías evaluadas en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

¿Hay consideraciones importantes que deban tenerse en cuenta al implementar las tecnologías evaluadas para asegurar que las desigualdades se reduzcan, si es posible, y que no aumenten?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

Se consideró que el impacto en la equidad sería PROBABLEMENTE NEGATIVO por las posibles diferencias en el acceso a la cobertura. También, la efectividad de la intervención probablemente tendrá diferencias la difusión de los tratamientos, como así también la preferencia y adherencia al tratamiento en el caso de los GLP-1 y análogos de insulina.

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA

Para SU y pioglitazona en DMT2.

¿La tecnología evaluada ayudaría a cumplir con las metas del desarrollo sustentable?

IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA

Para SU y pioglitazona en DMT2.

¿La tecnología evaluada ayudaría a cumplir con las metas del desarrollo sustentable?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

¿La tecnología evaluada impediría cumplir con las metas del desarrollo sustentable?

Sí Probablemente Sí **Probablemente No** No

¿La tecnología evaluada está alineada con las políticas sustantivas de la Secretaría de Gobierno de Salud?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

¿La tecnología evaluada impediría a los efectores de salud dar continuidad a las políticas sustantivas de la Secretaría de Gobierno de Salud?

Sí Probablemente Sí **Probablemente No** No

Se consideró que el impacto en la salud pública sería SIN IMPACTO, debido a que las SU ya se encuentran dentro de las coberturas nacionales y la pioglitazona es un equivalente terapéutico de las SU, por lo que no impediría el cumplimiento de estas metas y políticas en salud.

Para DPP-4, SGLT-2, GLP-1 y análogos de insulina en DMT2.

¿La tecnología evaluada ayudaría a cumplir con las metas del desarrollo sustentable?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

¿La tecnología evaluada impediría cumplir con las metas del desarrollo sustentable?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

¿La tecnología evaluada está alineada con las políticas sustantivas de la Secretaría de Gobierno de Salud?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

¿La tecnología evaluada impediría a los efectores de salud dar continuidad a las políticas sustantivas de la Secretaría de Gobierno de Salud?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

Se consideró que el impacto en la salud pública sería PROBABLEMENTE NEGATIVO, debido a que las DPP-4, SGLT-2, GLP-1 y análogos de insulina incrementarían los costos en salud, con una eficacia similar a otras tecnologías, pudiendo impedir el cumplimiento de estas metas y políticas en salud.

CONCLUSIONES

Para las SU en DMT2 se concluye que:

- La calidad de evidencia es MODERADA a BAJA para el grupo de SU en combinación con metformina frente a otros hipoglucemiantes o placebo con metformina, debido a imprecisión y a riesgo de sesgo de la mayoría de los estudios incluidos.
- El impacto del beneficio se consideró MENOR para la comparación mencionada, debido a que la evidencia incluida no presentó diferencias en la mortalidad por cualquier causa o de origen cardiovascular, eventos adversos serios y complicaciones macrovas-

culares.

- La calidad de la evidencia es BAJA a MUY BAJA comparación SU sola o combinada con otros hipoglucemiantes frente otros hipoglucemiantes solos o combinados entre ellos, debido a evidencia indirecta, imprecisión y riesgo de sesgo en los estudios incluidos.
- El impacto del beneficio se consideró MENOR para la comparación mencionada, debido a que la evidencia incluida no presentó diferencias en la mortalidad por cualquier causa y complicaciones macrovasculares. Solo la exenatida (GLP-1) sola o combinada con otros hipoglucemiantes frente a las SU logró una reducción significativa en la mortalidad por cualquier causa.
- La GPC preliminar del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de Argentina e internacionales recomiendan las SU (glicazida, glipizida y glimepirida) en monoterapia, entre otras alternativas, cuando exista contraindicación o intolerancia a la metformina, y en terapia combinada doble o triple en pacientes refractarios.
- En Argentina en la Resolución 764/18 del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación da cobertura a la glicazida, glipizida y glimepirida en la indicación evaluada. La mayoría de los países de Latinoamérica y de altos ingresos relevados dan cobertura a las SU.
- Su impacto en la equidad se consideró como PROBABLEMENTE POSITIVO, mientras que su impacto en la salud pública fue SIN IMPACTO.

Para las TZD en DMT2 se concluye que:

- La calidad de la evidencia es MODERADA a BAJA para el grupo de TZD en combinación con metformina frente SU con metformina, debido a imprecisión y a riesgo de sesgo de la mayoría de los estudios incluidos.
- El impacto del beneficio se consideró MENOR para la comparación mencionada, debido a que la evidencia incluida no presentó diferencias en mortalidad por cualquier causa o de origen cardiovascular, eventos adversos serios y complicaciones macrovasculares.
- La calidad de la evidencia es BAJA a MUY BAJA para el grupo TZD solo o combinado con otros hipoglucemiantes frente a otros hipoglucemiantes solos o combinados entre ellos, debido a evidencia indirecta, imprecisión y riesgo de sesgo en los estudios incluidos.
- El impacto del beneficio se consideró MENOR para la comparación mencionada, debido a que la evidencia incluida no presentó diferencias en la mortalidad por cualquier causa y complicaciones macrovasculares. Solo la exenatida (GLP-1) sola o combinada con otros hipoglucemiantes logró una reducción significativa en la mortalidad por cualquier causa frente a TZD.

- La rosiglitazona sola o combinada con otros hipoglucemiantes frente a pioglitazona sola o combinada con otros hipoglucemiantes mostró un aumento de las complicaciones macrovasculares. La rosiglitazona no se comercializa en Europa debido a alertas sobre su perfil de seguridad.
- El Impacto económico de la pioglitazona es NO FAVORABLE.
- La GPC preliminar del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de Argentina e internacionales recomiendan a la pioglitazona en monoterapia, entre otras alternativas, cuando exista contraindicación o intolerancia a la metformina, y en terapia combinada doble o triple en pacientes refractarios.
- En Argentina en la Resolución 764/18 del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación y la mayoría de los países de Latinoamérica relevados no mencionan a las TZD, mientras que mayoría de los países de altos ingresos relevados dan cobertura a la pioglitazona en combinación para la indicación evaluada.
- El impacto de la pioglitazona sobre la equidad se consideró como PROBABLEMENTE POSITIVO, mientras que su impacto en la salud pública fue SIN IMPACTO.

Para las DPP-4 en DMT2 se concluye que:

- La calidad de la evidencia es MODERADA a BAJA para el grupo de DPP-4 en combinación con metformina frente a SU con metformina, debido a imprecisión y a riesgo de sesgo de la mayoría de los estudios incluidos.
- El impacto del beneficio se consideró MENOR para la comparación mencionada, debido a que la evidencia incluida no presentó diferencias en la mortalidad por cualquier causa o de origen cardiovascular, eventos adversos serios y complicaciones macrovasculares.
- La calidad de la evidencia es BAJA a MUY BAJA para los fármacos individuales del grupo de DPP-4 solos o combinados con otros hipoglucemiantes frente a otros hipoglucemiantes solos o combinados entre ellos, debido a la evidencia indirecta, imprecisión y riesgo de sesgo en la mayoría de los estudios incluidos.
- El impacto del beneficio se consideró MENOR para la comparación mencionada, debido a que la evidencia incluida no presentó diferencias en mortalidad por cualquier causa y de complicaciones macrovasculares. La sitagliptina, saxagliptina y linagliptina solas o combinadas con otros hipoglucemiantes aumentaron de forma significativa la mortalidad por cualquier causa respecto a exenatida y lixisenatida (GLP-1).
- El impacto del beneficio MENOR para grupo de DPP-4 sola o combinada con otros hipoglucemiantes frente a placebo para pacientes con enfermedad renal moderada a severa en mortalidad por cualquier causa y eventos adversos.
- El impacto económico de las DPP-4 es NO FAVORABLE.
- La GPC preliminar del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de Argentina recomienda

principalmente a la vildagliptina, sitagliptina y linagliptina en monoterapia, entre otras alternativas, cuando exista contraindicación o intolerancia a la metformina, y en terapia combinada doble o triple en pacientes refractarios. Mientras que las guías internacionales la recomiendan siempre en terapia combinada.

- En Argentina en la Resolución 764/18 del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación da cobertura a la vildagliptina y sitagliptina. Mientras que la mayoría de los países de Latinoamérica relevados no mencionan a las DPP-4 y mayoría de los países de altos ingresos relevados dan cobertura en combinación para la indicación evaluada.
- Su impacto en la equidad se consideró SIN IMPACTO y sobre la salud pública como PROBABLEMENTE NEGATIVO.

Para las SGLT-2 en DMT2 se concluye que:

- La calidad de la evidencia es MODERADA a BAJA para el grupo de SGLT-2 en combinación con metformina frente a SU con metformina, debido a imprecisión y a riesgo de sesgo de la mayoría de los estudios incluidos.
- El impacto del beneficio se consideró MENOR para la comparación mencionada, debido a que la evidencia incluida no presentó diferencias en la mortalidad por cualquier causa o de origen cardiovascular, eventos adversos serios y complicaciones macrovasculares.
- La calidad de la evidencia es BAJA a MUY BAJA para los fármacos individuales del grupo de SGLT-2 solos o combinados con otros hipoglucemiantes frente a otros hipoglucemiantes solos o combinados entre ellos, debido a la evidencia indirecta, imprecisión y riesgo de sesgo en la mayoría de los estudios incluidos.
- El impacto del beneficio se consideró MENOR para la comparación mencionada, debido a que la evidencia incluida no presentó diferencias en la mortalidad por cualquier causa y complicaciones macrovasculares. Mientras que en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y cuando las SGLT-2 se presentan como grupo, las mismas lograron una reducción significativa en la mortalidad por cualquier causa frente a placebo, SU, TZD y DPP-4.
- El impacto económico de las SGLT-2 es NO FAVORABLE.
- La GPC preliminar del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de Argentina e internacionales recomienda principalmente la empagliflozina o canagliflozina combinados en terapia doble o triple en pacientes no controlados y con enfermedad cardiovascular establecida.
- En Argentina, en la Resolución 764/18 del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación y la mayoría de los países de Latinoamérica relevados no mencionan a las SGLT-2, mientras que mayoría de los países de altos ingresos relevados dan cobertura generalmente a la empagliflozina en combinación para la indicación evaluada.

- Su impacto en la equidad se consideró como SIN IMPACTO, mientras que sobre la salud pública como PROBABLEMENTE NEGATIVO.

Para las GLP-1 en DMT2 se concluye que:

- La calidad de la evidencia es MODERADA a BAJA, para el grupo de GLP-1 en combinación con metformina frente a SU con metformina, debido a imprecisión y a riesgo de sesgo de la mayoría de los estudios incluidos.
- El impacto del beneficio se consideró MENOR para la comparación mencionada, debido a que la evidencia incluida no presentó diferencias en la mortalidad por cualquier causa o de origen cardiovascular, eventos adversos serios y complicaciones macrovasculares.
- La calidad de la evidencia es BAJA a MUY BAJA para los fármacos individuales del grupo de GLP-1 solos o combinados con otros hipoglucemiantes frente a otros hipoglucemiantes solos o combinados entre ellos, debido a la evidencia indirecta, imprecisión y riesgo de sesgo en la mayoría de los estudios incluidos.
- El impacto del beneficio se consideró MENOR para la exenatida, liraglutida, lixisenatida y semaglutida, debido a que la evidencia incluida presentó un aumento en mortalidad por cualquier causa frente a empagliflozina (SGLT-2). El impacto del beneficio se consideró CONSIDERABLE para exenatida sola o combinada con otros hipoglucemiantes frente a albiglutida, los grupos de DPP-4, TZD y SU solos o combinados con otros hipoglucemiantes, debido a que la evidencia incluida presentó una reducción significativa en la mortalidad por cualquier causa.
- El impacto económico de las GP-1 es NO FAVORABLE.
- La GPC preliminar del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de Argentina recomienda principalmente a la liraglutida o dulaglutida combinados como una alternativa en pacientes no controlados, con enfermedad cardiovascular establecida y con obesidad.
- En Argentina, en la Resolución 764/18 del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación y la mayoría de los países de Latinoamérica relevados no mencionan a las GLP-1, mientras que mayoría de los países de altos ingresos relevados dan cobertura de dos a tres análogos en combinación para la indicación evaluada.
- Su impacto en la equidad y sobre la salud pública se consideró como PROBABLEMENTE NEGATIVO.

Para las insulina y análogos de insulina en DMT2 se concluye que:

- No se halló evidencia para las insulina y análogos de insulina combinadas con metformina frente a SU con metformina en mortalidad por cualquier causa o de origen cardiovascular, eventos adversos serios y complicaciones macrovasculares.
- La calidad de la evidencia es BAJA para el grupo de insulina y análogos de insulina solas o combinadas con otros hipoglucemiantes frente otros hipoglucemiantes solos o

combinados entre ellos, debido a imprecisión y al riesgo de sesgo.

- El impacto del beneficio se consideró MENOR para la comparación mencionada, debido a que la evidencia incluida no presentó diferencias en la mortalidad por cualquier causa y complicaciones macrovasculares.
- La calidad de la evidencia es MODERADA para la comparación entre insulinas de acción corta versus regular, según los autores de la evidencia incluida.
- El impacto del beneficio se consideró MENOR para las insulinas ultra rápidas lispro, aspártica y glulisina frente a insulina humana regular para mortalidad por cualquier causa.
- La calidad de la evidencia es BAJA para la comparación entre insulinas de acción prolongada versus NPH, según los autores de la evidencia incluida.
- El impacto del beneficio se consideró MENOR para las insulinas detemir y glargina frente a insulina NPH, debido a que la evidencia incluida no presentó diferencias en hipoglucemias severas. No se halló evidencia para las insulinas detemir y glargina frente a insulina NPH para la mortalidad por cualquier causa y de origen cardiovascular.
- El impacto económico de los análogos de insulina es NO FAVORABLE.
- La GPC preliminar del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de Argentina e internacionales recomienda las insulinas NPH basal en terapia triple en pacientes que no controlen glucemias con dos fármacos, mientras que en pacientes con alto riesgo de hipoglucemias recomienda principalmente las insulinas levemir, glargina o degludec.
- En Argentina, en la Resolución 764/18 del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación menciona de manera inespecífica, para otras indicaciones además de la evaluada en este informe a las insulinas humanas regular, NPH, premezclas de las anteriores, los análogos de insulinas de acción prolongada (detemir, glargina y degludec), acción ultra rápidas (lispro, aspártica y glulisina) y sus premezclas. La mayoría de los países de Latinoamérica relevados dan cobertura a las insulinas humanas y algunos de los análogos de insulina, mientras que mayoría de los países de altos ingresos relevados dan cobertura todos los análogos de insulina mencionados en este informe para la indicación evaluada.
- Su impacto en la equidad y sobre la salud pública de los análogos de insulina se consideró como PROBABLEMENTE NEGATIVO.

El cambio de HbA1c y riesgo de fracaso terapéutico, fue similar para todos los tratamientos evaluados respecto a sus comparadores. Solo el grupo de los inhibidores de DPP-4 en primera, segunda y tercera línea se asociaron a un mayor riesgo de fracaso terapéutico, definido como la necesidad de agregar otro fármaco o el incumplimiento de metas terapéuticas.

RECOMENDACIONES

En pacientes adultos (no gestantes) con DMT2 en tratamiento con metformina y que no res-

ponden o no toleran el tratamiento, se recomienda la adición o reemplazo con otro fármaco. Su elección, ante la eficacia y seguridad similares de los diferentes fármacos evaluados, debe considerar las diferencias significativas de los mismos en el impacto en los costos, equidad y sustentabilidad del sistema de salud.

- Se recomienda mantener la cobertura de sulfonilureas.*
- Se recomienda mantener la cobertura de insulina humana regular, NPH y premezclas. †
- Se recomienda mantener la cobertura de análogos de insulina de acción prolongada exclusivamente para aquellos pacientes para quienes las hipoglucemias, por circunstancias especiales, representen un riesgo adicional de significativa magnitud.
- Se recomienda la exclusión/desinversión de análogos de insulina de ultra rápida. ‡
- Se recomienda el reemplazo/desinversión de los inhibidores de DPP-4. §
- No se recomienda la inclusión/cobertura de tiazolidinedionas (rosiglitazona y pioglitazona).
- Se recomienda la inclusión/cobertura de los inhibidores de SGLT-2 (canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina) exclusivamente en el grupo de pacientes con enfermedad cardiovascular establecida en tratamiento con metformina y sulfonilureas o sulfonilureas solas, y que necesiten la adición de otro fármaco,
- Se recomienda la inclusión/cobertura de los inhibidores de SGLT-2 (canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina) exclusivamente para el grupo de pacientes tratados con sulfonilureas con intolerancia comprobada a metformina.
- Se recomienda la inclusión/cobertura de los análogos de GLP-1 (exenatida, lixisenatida, liraglutida) exclusivamente en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y obesidad en tratamiento con metformina y sulfonilureas o sulfonilureas solas, y que necesiten la adición de otro fármaco.

**Las SU incluidas en la Resolución 764/18 del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación Argentina son la glicazida, glipizida y glimepirida.*

† Incluidas en la Resolución 764/18 del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación Argentina.

‡ Los análogos de insulina incluidos en la Resolución 764/18 del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación Argentina son las de acción prolongada (detemir, glargina y degludec) y acción ultra rápidas (lispro, aspártica y glulisina). Sin embargo, la resolución rige para pacientes con DMT1 y DMT2, y la misma no es clara en cuanto a que población está dirigida estas tecnologías.

§ Los inhibidores de DPP-4 incluidos en la Resolución 764/18 del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación Argentina son la vildagliptina y sitagliptina.

REFERENCIAS

1. Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 con Medicina Basada en la Evidencia. https://issuu.com/alad-diabetes/docs/guias_alad_2013. Published 2013. Accessed July 30, 2019.
2. Atlas de Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes. 8va Edición. <https://reports.instantatlas.com/report/view/704ee0e6475b4af885051bcec15f0e2c/ARG>. Published 2017.
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe mundial sobre la diabetes. <https://www.who.int/diabetes/global-report/es/>. Published 2016.
4. Standards of Medical Care in Diabetes-2018 Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes. 2018;36(1):14-37. doi:10.2337/cd17-0119
5. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009;360(2):129-139. doi:10.1056/NEJMoa0808431
6. Reaven PD, Emanuele N V, Wiitala WL, et al. Intensive Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes — 15-Year Follow-up. N Engl J Med. 2019;380(23):2215-2224. doi:10.1056/NEJMoa1806802
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/1-Recommendations>. Published 2019. Accessed July 30, 2019.
8. Faingold MC, Commendatore V, González C et al. Guías para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Sociedad Argentina de Diabetes. Rev la Soc Argentina Diabetes. 2016;50(2):64-90.
9. Cuarta encuesta nacional de factores de riesgo para enfermedades no transmisibles. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_preliminares.pdf. Published 2019.
10. McCulloch DK, Nathan DM, Mulder JE. Sulfonylureas and meglitinides in the treatment of diabetes mellitus. UpToDate. www.uptodate.com. Published 2019.
11. U.S Food & Drug Administration (FDA). Glipizide. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=074223>. Published 1995.
12. U.S Food & Drug Administration (FDA). Glimepiride. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=020496>. Published 1997.
13. European Medicines Agency (EMA). Glimepiride. https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/glimepiride-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00001534/201706_en.pdf. Published 2018.
14. European Medicines Agency (EMA). Glibenclamide. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/amglidia>. Published 2018.

15. European Medicines Agency (EMA). Gliclazide. https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/gliclazide-list-nationally-authorized-medicinal-psusa/00001532/201602_en.pdf. Published 2016.
16. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Glibenclamida. Disposición 5904/12. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2012/Dispo_5904-12.pdf. Published 2012.
17. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Glipizida. Disposición 6649/14. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2013/Dispo_1076-13.pdf. Published 2014.
18. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Glimpirida. Disposición 7184/12. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2012/Dispo_7184-12.pdf. Published 2012. Accessed September 1, 2019.
19. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Gliclazida. Disposición 7880/13. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2013/Dispo_7880-13.pdf. Published 2013.
20. McCulloch D, Nathan D, Mulder J. Thiazolidinediones in the treatment of diabetes mellitus. UpToDate. www.uptodate.com. Published 2019.
21. U.S Food & Drug Administration (FDA). Pioglitazone. <https://www.fda.gov/drugs/post-market-drug-safety-information-patients-and-providers/pioglitazone-marketed-actos-actoplus-met-duetact-and-oseni-information>. Published 1999. Accessed September 20, 2009.
22. U.S Food & Drug Administration (FDA). Rosiglitazone. <https://search.usa.gov/search?query=rosiglitazone&affiliate=fda1>. Published 1999.
23. European Medicines Agency (EMA). Rosiglitazone. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avandia>. Published 2000.
24. European Medicines Agency (EMA). Pioglitazone. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/glustin>. Published 2000.
25. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Rosiglitazona. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2010/Dispo_2633-10.pdf. Published 2010.
26. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Pioglitazona. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/julio_2010/Dispo_4289-10.pdf. Published 2010.
27. U.S Food & Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: Reminder to healthcare providers and patients to enroll in the Avandia-Rosiglitazone Medicines Access Program. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-reminder-healthcare-providers-and-patients-enroll-avandia>. Published 2011.
28. Kathleen Dungan AD, Nathan DM, Mulder JE. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors

- for the treatment of type 2 diabetes mellitus. UpToDate. www.uptodate.com. Published 2019.
29. U.S Food & Drug Administration (FDA). Information on Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170113093032/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm459577.htm>. Published 2015.
 30. European Medicines Agency (EMA). Sitagliptine. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xelevia>. Published 2009.
 31. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Linagliptina y Metformina. Disposición 1642/16. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2016/Dispo_1642-16.pdf. Published 2016.
 32. European Medicines Agency (EMA). Vildagliptine. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jalra>. Published 2009.
 33. European Medicines Agency (EMA). Saxagliptine. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/onglyza>. Published 2009.
 34. European Medicines Agency (EMA). Alogliptin. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vipidia>. Published 2013.
 35. European Medicines Agency (EMA). Linagliptin. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trajenta>. Published 2011.
 36. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Vildagliptina. Disposición 6141/11. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Septiembre_2011/Dispo_6141-11.pdf. Published 2011. Accessed September 20, 2009.
 37. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Saxagliptina. Disposición 7427/11. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2011/Dispo_7427-11.pdf. Published 2011.
 38. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Linagliptina. Disposición 7306/11. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2011/Dispo_7306-11.pdf. Published 2011.
 39. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Sitagliptina. Disposición 5649/12. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2012/Dispo_5649-12.pdf. Published 2012.
 40. U.S Food & Drug Administration (FDA). Incretin mimetic drugs for type 2 diabetes. <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/incretin-mimetic-drugs-type-2-diabetes>. Published 2014.
 41. U.S Food & Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170112031532/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.htm>. Published 2016.

42. DeSantis A, Nathan DM, Mulder JE. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. UpToDate. www.uptodate.com. Published 2019.
43. U.S Food & Drug Administration (FDA). Canagliflozin (Invokana). <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=204042>. Published 2013.
44. U.S Food & Drug Administration (FDA). Empagliflozin (Jardiance). <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=204629>. Published 2014. Accessed September 20, 2009.
45. U.S Food & Drug Administration (FDA). Dapagliflozin. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. Published 2014.
46. European Medicines Agency (EMA). Canagliflozin (Invokana). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/invokana>. Published 2013.
47. European Medicines Agency (EMA). Empagliflozin (Jardiance). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>. Published 2014.
48. European Medicines Agency (EMA). Dapagliflozin. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/edistride>. Published 2014.
49. U.S Food & Drug Administration (FDA). Sodium-glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/sodium-glucose-cotransporter-2-sglit2-inhibitors>. Published 2018. Accessed September 20, 2010.
50. European Medicines Agency (EMA). SGLT2 inhibitors (previously canagliflozin). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/sglt2-inhibitors-previously-canagliflozin>. Published 2019.
51. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Canagliflozin. Disposición 3885/15. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2015/Dispo_3885-15.pdf. Published 2015.
52. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Empagliflozin. Disposición 12324/16. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Noviembre_2016/Dispo_12324-16.pdf. Published 2016.
53. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Dapagliflozin. Disposición 2608/16. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2016/Dispo_2608-16.pdf. Published 2016.
54. Dungan K, DeSantis A. UpToDate. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. <http://www.uptodate.com>. Published 2019.
55. U.S Food & Drug Administration (FDA). Exenatide (Byetta). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021773_ByettaTOC.cfm. Published 2005. Accessed July 30, 2019.

56. U.S Food & Drug Administration (FDA). Lixisenatida (Adlyxin). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208471Orig1s000TOC.cfm. Published 2016. Accessed July 30, 2019.
57. European Medicines Agency (EMA). Dulaglutida (Trulicity). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002825/human_med_001821.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Published 2014. Accessed July 30, 2019.
58. European Medicines Agency (EMA). Semaglutida (Ozempic). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004174/human_med_002211.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Published 2018. Accessed July 30, 2019.
59. U.S Food & Drug Administration (FDA). Liraglutida (Victoza). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022341s000TOC.cfm. Published 2010. Accessed July 30, 2019.
60. U.S Food & Drug Administration (FDA). Albiglutida (Tanzeum). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125431Orig1s000TOC.cfm. Published 2014. Accessed July 30, 2019.
61. U.S Food & Drug Administration (FDA). Dulaglutida (Trulicity). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125469Orig1s000TOC.cfm. Published 2014. Accessed July 30, 2019.
62. U.S Food & Drug Administration (FDA). Semaglutida (Ozempic). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209637Orig1s000TOC.cfm. Published 2017. Accessed July 30, 2019.
63. European Medicines Agency (EMA). Exenatida (Byetta). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000698/human_med_000682.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Published 2006. Accessed July 30, 2019.
64. European Medicines Agency (EMA). Lixisenatida (Lyxumia). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002445/human_med_001615.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Published 2013. Accessed July 30, 2019.
65. European Medicines Agency (EMA). Liraglutida (Victoza). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001026/human_med_001137.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Published 2009. Accessed July 30, 2019.
66. European Medicines Agency (EMA). Albiglutida (Eperzan). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002735/human_med_001735.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Published 2014. Accessed July 30, 2019.
67. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Exenatida (Bydureon). Disposición 4172/12. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/julio_2012/Dispo_4172-12.pdf. Published 2012. Accessed July 30, 2019.
68. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Exenatida (Byetta). Disposición 3117/11. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2011/

- Dispo_3117-11.pdf. Published 2011. Accessed July 30, 2019.
69. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Lixisenatida (Lyxumia). Disposición 3801/14. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Junio_2014/Dispo_3801-14.pdf. Published 2014. Accessed July 30, 2019.
70. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Liraglutida (Victoza). Disposición 6430/11. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Septiembre_2011/Dispo_6430-11.pdf. Published 2011. Accessed July 30, 2019.
71. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Albiglutida. <http://www.anmat.gov.ar/resultados.asp?cx=018082787451070703178%3Arx-vb-t5pdfu&cof=FORID%3A10&ie=UTF-8&q=albiglutida>. Published 2018. Accessed July 30, 2019.
72. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Dulaglutida. <http://www.anmat.gov.ar/resultados.asp?cx=018082787451070703178%3Arx-vb-t5pdfu&cof=FORID%3A10&ie=UTF-8&q=dulaglutida>. Published 2018. Accessed July 30, 2019.
73. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Semaglutida. <http://www.anmat.gov.ar/resultados.asp?cx=018082787451070703178%3Arx-vb-t5pdfu&cof=FORID%3A10&ie=UTF-8&q=semaglutida>. Published 2018. Accessed July 30, 2019.
74. Wexler D, Nathan D, Mulder J. UpToDate. Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. www.uptodate.com. Published 2019. Accessed August 18, 2019.
75. U.S Food & Drug Administration (FDA). Insulins. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. Published 2019. Accessed August 18, 2019.
76. European Medicines Agency (EMA). Insulins. https://www.ema.europa.eu/en/search/search/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine?search_api_views_fulltext=insulin. Published 2019. Accessed August 18, 2019.
77. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Insulinas. <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>. Published 2019. Accessed August 18, 2019.
78. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD
79. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336(7652):1049-1051. doi:10.1136/BMJ.39493.646875.AE
80. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, et al. The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations. *Ann Intern Med*. 2015;162(11):777-784. doi:10.7326/M14-2385

81. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de Argentina. Guía de medicamentos esenciales para primer nivel de atención. <http://186.33.221.24/medicamentos/index.php/backup-now/equipos-de-salud1/medicamentos/guia-de-medicamentos-esenciales-para-el-pna>. Published 2019. Accessed November 6, 2019.
82. Organización Mundial de la Salud (OMS). Listado de medicamentos esenciales. https://www.who.int/topics/essential_medicines/es/. Published 2019. Accessed November 6, 2019.
83. Organización Mundial de la Salud (OMS). Índice ATC/DDD. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2019. Accessed November 6, 2019.
84. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). Proyecciones nacionales. <https://www.indec.gov.ar/indec/web/Nivel4-Tema-2-24-84>. Published 2019. Accessed November 6, 2019.
85. Kairos web. <https://ar.kairosweb.com/>. Published 2019. Accessed November 6, 2019.
86. Banco Central de la República Argentina (BCRA). Relevamiento de expectativas de mercado. http://www.bcra.gov.ar/PublicacionesEstadisticas/Relevamiento_Expectativas_de_Mercado.asp. Published 2019. Accessed November 6, 2019.
87. Madsen KS, Kähler P, Kähler LKA, et al. Metformin and second-or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(4). doi:10.1002/14651858.CD012368.pub2
88. Zhuang X dong, He X, Yang D ya, et al. Comparative cardiovascular outcomes in the era of novel anti-diabetic agents: A comprehensive network meta-analysis of 166,371 participants from 170 randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(79). doi:10.1186/s12933-018-0722-z
89. Pladevall M, Riera-Guardia N, Margulis A V., Varas-Lorenzo C, Calingaert B, Perez-Gutthann S. Cardiovascular risk associated with the use of glitazones, metformin and sulphonylureas: Meta-analysis of published observational studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1). doi:10.1186/s12872-016-0187-5
90. Zheng S, Roddick A, Aghar-Jaffar R. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Assoc.* 2018;319(15):1580-1591. doi:doi: 10.1001/jama.2018.3024.
91. Chen Y, Men K, Li X-F, Li J, Liu M, Fan Z-Q. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus patients with moderate to severe renal impairment: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(11):3502-3514. doi:10.26355/eurrev_201806_15177
92. Vos RC, van Avendonk MJP, Jansen H, et al. Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(9).

doi:10.1002/14651858.CD006992.pub2

93. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adult, non-pregnant persons with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(12). doi:10.1002/14651858.CD013228
94. Madenidou AV, Paschos P, Karagiannis T, et al. Comparative benefits and harms of basal insulin analogues for type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2018;169(3):165-174. doi:10.7326/M18-0443
95. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Review). *Cochrane Libr.* 2009;(4). doi:10.1002/14651858.CD005613.pub3.Copyright
96. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA.* 2016;316(3):313-324. doi:10.1001/jama.2016.9400
97. Orme ME, Nguyen H, Lu JY, Thomas SA. Comparative effectiveness of glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with GLP-1 receptor agonists: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017;10:111-122. doi:10.2147/dms0.s116810
98. Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, Laviola L, Giorgino F. GLP-1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(1):1-11. doi:10.1002/dmrr.3082
99. Kairos web. Glibenclamida. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-benclamid-14406/>. Published 2019. Accessed November 5, 2019.
100. Kairos web. Pioglitazona. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-cereluc-12315/>. Published 2019. Accessed November 5, 2019.
101. Kairos web. Teneligliptina. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-andertil-26676/>. Published 2019. Accessed November 5, 2019.
102. Kairos web. Sitagliptina. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-januvia-18692/>. Published 2019. Accessed November 5, 2019.
103. Kairos web. Canagliflozina. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-invokana-25319/>. Published 2019. Accessed November 5, 2019.
104. Kairos web. Dapagliflozina. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-forxiga-24147/>. Published 2019. Accessed November 5, 2019.
105. Kairos web. Empagliflozin. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-jardiance-25497/>. Published 2019. Accessed November 5, 2019.
106. Kairos web. Exenatida. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-byetta-18175/>. Published 2019. Accessed November 5, 2019.
107. Kairos web. Liraglutida. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-victoza-21533/>. Published 2019. Accessed November 5, 2019.

- shed 2019. Accessed November 5, 2019.
108. Kairos web. Insulina Regular Humana. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-insulina-humana-novolin-r-18855/>. Published 2019. Accessed November 5, 2019.
109. Kairos web. Insulina humana NPH. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-insulina-humulin-nph-6507/>. Published 2019. Accessed November 5, 2019.
110. Kairos web. Insulina glulisina. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-insulina-apidra-solostar-19430/>. Published 2019. Accessed November 5, 2019.
111. Kairos web. Insulina lispro. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-insulina-humalog-kwikpen-20545/>. Published 2019. Accessed November 5, 2019.
112. Kairos web. Insulina aspártica. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-insulina-novorapid-flexpen-14423/>. Published 2019. Accessed November 5, 2019.
113. Kairos web. Insulina glargina. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-insulina-lantus-14310/>. Published 2019. Accessed November 5, 2019.
114. Kairos web. Insulina detemir. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-insulina-levelmir-flexpen-15990/>. Published 2019. Accessed November 5, 2019.
115. Kairos web. Insulina degludec. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-insulina-tresiba-flextouch-24365/>. Published 2019. Accessed November 5, 2019.
116. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). New Drugs for Type 2 Diabetes: Second-Line Therapy. Science Report. Ottawa.
117. Banco de la Nación Argentina. Cotización de divisas. <http://www.bna.com.ar/Personas>. Published 2019.
118. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años. http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_637/GPC_diabetes/DIABETES_TIPO_2_COMPLETA.pdf. Published 2016. Accessed August 29, 2019.
119. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pharmacoeconomic Review Report for Adlyxine. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0520_Adlyxine_PE_Report.pdf. Published 2017. Accessed August 15, 2019.
120. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Long-Acting Insulin Analogues versus Human NPH Insulin for Adults with Type 2 Diabetes and Unresponsive to Noninsulin Therapies: Clinical Effectiveness, Cost Effectiveness, and Guidelines. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RB1331_LA_Insulin_versus_NPH_Final.pdf. Published 2019. Accessed August 29, 2019.
121. Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades Crónicas No Transmisibles (DNPSyCECNT). Secretaría de Gobierno de Salud. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Versión preliminar. 2019.

122. Roglic G, Norris SL. Medicines for treatment intensification in type 2 diabetes and type of insulin in type 1 and type 2 diabetes in low-resource settings: Synopsis of the world health organization guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the con. *Ann Intern Med*. 2018. doi:10.7326/M18-1149
123. International Diabetes Federation (IDF). Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care. <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html>. Published 2017.
124. European Society of Cardiology and European Association for the Study of Diabetes. Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes and Cardiovascular Diseases developed in collaboration with the EASD. <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Diabetes-Pre-Diabetes-and-Cardiovascular-Diseases-developed-with-the-EASD>. Published 2019. Accessed November 22, 2019.
125. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. <https://www.sign.ac.uk/assets/sign154.pdf>. Published 2017. Accessed August 29, 2019.
126. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Rosiglitazone and Pioglitazone for Patients with Type 2 Diabetes: Safety. <https://cadth.ca/rosiglitazone-and-pioglitazone-patients-type-2-diabetes-safety-0>. Published 2010. Accessed August 29, 2019.
127. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Linagliptina para el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. <http://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/resource/?id=biblioref.referencesource.970678>. Published 2017. Accessed August 29, 2019.
128. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Seguridad y eficacia de vildagliptina en el tratamiento de pacientes adultos mayores con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, con riesgo de hipoglicemia y limitantes para uso de . <http://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/resource/?id=biblioref.referencesource.848620>. Published 2016. Accessed August 29, 2019.
129. Centro Colaborador do SUS. Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES). Alogliptina para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2. <http://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/resource/?id=biblioref.referencesource.876361>. Published 2016. Accessed August 29, 2019.
130. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Eficacia y seguridad de empagliflozina en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 no controlada, con enfermedad cardiovascular establecida. <http://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/resource/?id=biblioref.referencesource.1010306>. Published 2019. Accessed November 1, 2019.
131. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Empagliflozina para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular

- establecida. <http://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/resource/?id=biblioref.referencesource.997650>. Published 2018. Accessed November 1, 2019.
132. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Lixisenatide. https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0520_Adlyxine_complete_Nov-23-17.pdf. Published 2017. Accessed August 15, 2019.
133. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes: dulaglutide. <https://www.nice.org.uk/advice/esnm59/chapter/Key-points-from-the-evidence>. Published 2015. Accessed July 30, 2019.
134. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes: lixisenatide. <https://www.nice.org.uk/advice/esnm26>. Published 2013. Accessed July 30, 2019.
135. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo II. http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_InsulinasAnalogas_AcaoProlongada_DM2.pdf. Published 2019. Accessed August 29, 2019.
136. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación Argentina. Resolución 764/18. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resolucion-764-2018-317452>. Published 2018. Accessed November 10, 2019.
137. Consejo de Salubridad General (CSG) de México. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2017/EDICION_2017_MEDICAMENTOS-FINAL.pdf. Published 2017. Accessed August 15, 2019.
138. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Listado de prestaciones específicas. Anexo Decreto. Régimen de Garantías Explícitas en Salud 2016 - 2018. <http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-article-581.html>. Published 2016. Accessed August 15, 2019.
139. Ministerio de la Protección Social de Colombia. Resolución número 4003. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-4003-2008.pdf>. Published 2008. Accessed August 29, 2019.
140. Fondo Nacional de Recursos de Uruguay. Tratamiento de la diabetes mellitus. http://www.fnr.gub.uy/tratamiento_diabetes. Published 2019. Accessed August 29, 2019.
141. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Comité Federal Conjunto para la fusión de los requisitos programas estructurados de tratamiento. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1788/DMP-A-RL_2019-01-17_iK-2019-04-01.pdf. Published 2019. Accessed August 29, 2019.
142. Haute Autorité de Santé (HAS). Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf. Published 2013. Accessed August 29, 2019.
143. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). An Overview of Medicare Covered

- Diabetes Supplies and Services. <https://www.cms.gov/Outreach-and-Education/Medica-re-Learning-Network-MLN/MLNMattersArticles/downloads/SE0738.pdf>. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
144. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management.
145. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Pioglitazona. http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Pioglitazona_D2_28jun2016.pdf. Published 2016. Accessed August 29, 2019.
146. Ministerio de Salud de Colombia. Dirección General de Promoción y Prevención. Guía de atención de la diabetes tipo II. [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/32Atencion de la Diabetes tipo 2.PDF](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/32Atencion%20de%20la%20Diabetes%20tipo%202.PDF). Published 2000. Accessed August 29, 2019.
147. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Pioglitazone. <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/8695P>. Published 2019. Accessed August 29, 2019.
148. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Rosiglitazone. <http://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=rosiglitazone>. Published 2019. Accessed August 29, 2019.
149. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Descripción general de las restricciones y exclusiones de regulación en el suministro de medicamentos bajo la Directiva de Medicamentos y otras regulaciones. <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-242/AM-RL-III-Verordnungseinschränkung-2011-04-01.pdf>. Published 2011. Accessed August 29, 2019.
150. Haute Autorité de Santé (HAS). Pioglitazone. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-11/actos_ct_10961.pdf. Published 2011. Accessed August 29, 2019.
151. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Saxagliptina. http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Saxagliptina_DM.pdf. Published 2015. Accessed August 29, 2019.
152. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Vildagliptina. http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Vildagliptina_DM2.pdf. Published 2015. Accessed August 29, 2019.
153. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Linagliptina. http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Linagliptina_D2_28jun2016.pdf. Published 2016. Accessed August 29, 2019.
154. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Sitagliptina. http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Januvia_Diabetes_25set2015.pdf. Published 2015. Accessed August 29, 2019.
155. Ministerio de Salud de Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Sitagliptina. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freesearchresults.aspx?k=sitagliptina&scope=Todos>.

- Published 2019. Accessed August 29, 2019.
156. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Directiva de medicamento/Anexo XII: Sitagliptina. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_BAnz.pdf. Published 2013. Accessed August 29, 2019.
157. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Directiva de medicamento/Anexo XII: Vildagliptine. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1824/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin_BAnz.pdf. Published 2013. Accessed August 29, 2019.
158. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Directiva de medicamento/Anexo II: Saxagliptine. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_BAnz.pdf. Published 2013. Accessed August 29, 2019.
159. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Directiva de medicamentos/Anexo XII: Linaagliptina. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1472/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_BAnz.pdf. Published 2012. Accessed August 29, 2019.
160. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Saxagliptine. <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/10128C-11292H-11311H-8983T>. Published 2018. Accessed August 29, 2019.
161. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Sitagliptine. <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/9180E-9181F-9182G>. Published 2018. Accessed August 29, 2019.
162. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Linagliptine. <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/11280Q-3387G>. Published 2018. Accessed August 29, 2019.
163. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Vildagliptine. <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/3415R>. Published 2018. Accessed August 29, 2019.
164. Haute Autorité de Santé (HAS). Linagliptina. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1615041/fr/trajecta. Published 2014. Accessed August 29, 2019.
165. Haute Autorité de Santé (HAS). Saxagliptina. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-09/onglyza_version_anglaise_ct12848_def.pdf. Published 2014. Accessed August 29, 2019.
166. Haute Autorité de Santé (HAS). Alogliptina. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/vipidia_vipdomet_en_sapub_ct13552_ct13553_20150108_val.pdf. Published 2014. Accessed August 29, 2019.
167. Haute Autorité de Santé (HAS). Sitagliptina. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/januvia_summary_ct12571_ct12572_en.pdf. Published 2015. Accessed August 29, 2019.

168. Ministerio de Salud de Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Empagliflozina. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freesearchresults.aspx?k=empagliflozina&scope=Todos>. Published 2019. Accessed August 29, 2019.
169. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Inhibidores de SGLT-2. <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao-demandas-por-status>. Published 2019. Accessed August 29, 2019.
170. Haute Autorité de Santé (HAS). Empagliflozin. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722414/en/jardiance-empagliflozin-oral-antidiabetic. Published 2017. Accessed August 29, 2019.
171. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Empagliflozina. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/empagliflozin-1-psd-november-2015.pdf>. Published 2015. Accessed August 29, 2019.
172. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Canagliflozina. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/canagliflozin-psd-07-2013.pdf>. Published 2013. Accessed August 29, 2019.
173. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Empagliflozin. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0488_complete_Jardiance-Oct-28-16.pdf. Published 2016. Accessed August 29, 2019.
174. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Dapagliflozin. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0445_complete_Forxiga-May_2_16-e.pdf. Published 2018. Accessed August 29, 2019.
175. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Directiva de medicamentos/Anexo XII: Empagliflozin. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf. Published 2016. Accessed August 29, 2019.
176. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting_FormularyGuidance.html. Published 2018. Accessed August 29, 2019.
177. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta390/chapter/1-Recommendations>. Published 2016. Accessed August 29, 2019.
178. Haute Autorité de Santé (HAS). Canagliflozin. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1776989/en/invokana-canagliflozin. Published 2015. Accessed August 29, 2019.
179. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Resolución 1156/14. http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000540cnt-2014-08_Resolucion1156-2014-Diabetes.pdf. Published 2014. Accessed July 10, 2019.
180. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Abiglutida. <http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?f=1&q=liraglutida&Search=>. Published 2018. Accessed August 15, 2019.

181. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Dulaglutida. <http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?f=1&q=dulaglutida&Search=>. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
182. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Lixisenatida. <http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?f=1&q=lixisenatida&Search=>. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
183. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Semaglutida. <http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?f=1&q=semaglutida&Search=>. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
184. Ministerio de Salud de Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Dulaglutida. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freeseachresults.aspx?k=dulaglutida&scope=Todos>. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
185. Ministerio de Salud de Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Liraglutida. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freeseachresults.aspx?k=liraglutida&scope=Todos>. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
186. Ministerio de Salud de Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Exenetida. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freeseachresults.aspx?k=exenatida&scope=Todos>. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
187. Ministerio de Salud de Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Lixisenetida. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freeseachresults.aspx?k=&k=lixisenetida>. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
188. Ministerio de Salud de Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Albiglutida. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freeseachresults.aspx?k=albiglutida&scope=Todos>. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
189. Ministerio de Salud de Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Semaglutida. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freeseachresults.aspx?k=semaglutida&scope=Todos>. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
190. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Liraglutida. http://conitec.gov.br/images/FichasTécnicas/Liraglutida_D2_22jul2016.pdf. Published 2016. Accessed August 15, 2019.
191. Fondo Nacional de Recursos de Uruguay. Lixisenatida. <http://www.fnr.gub.uy/search/node/lixisenatida>. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
192. Fondo Nacional de Recursos de Uruguay. Liraglutida. <http://www.fnr.gub.uy/search/node/liraglutida>. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
193. Fondo Nacional de Recursos de Uruguay. Dulaglutida. <http://www.fnr.gub.uy/search/node/dulaglutida>. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
194. Fondo Nacional de Recursos de Uruguay. Semaglutida. <http://www.fnr.gub.uy/search/node/semaglutida>. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
195. Fondo Nacional de Recursos de Uruguay. Exenatida. <http://www.fnr.gub.uy/search/node/>

- exenetida. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
196. Fondo Nacional de Recursos de Uruguay. Albiglutida. <http://www.fnr.gub.uy/search/node/albiglutida>. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
197. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Dulaglutida. <http://conitec.gov.br/busca?searchword=dulaglutida&ordering=newest&searchphrase=all>. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
198. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Exenatida. http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Exenatida_D2_10out2016.pdf. Published 2016. Accessed August 15, 2019.
199. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Semaglutida. <http://conitec.gov.br/busca?searchword=semaglutida&ordering=newest&searchphrase=all>. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
200. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Albiglutida. <http://conitec.gov.br/busca?searchword=ALBIGLUTIDA&ordering=newest&searchphrase=all&limit=20>. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
201. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Lixisenatida. http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Lixisenatida_D2_10out2016.pdf. Published 2016. Accessed August 15, 2019.
202. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Exenatida. <http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?f=1&q=exenatida&Search=>. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
203. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Liraglutida. <http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?f=1&q=liraglutida&Search=>. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
204. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Albiglutida.
205. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Exenatida. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/exenatide-psd-march-2015.pdf>. Published 2015. Accessed August 15, 2019.
206. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Liraglutide. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/liraglutide-psd-march-2018.pdf>. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
207. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Dulaglutida. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/dulaglutide-psd-november-2017.pdf>. Published 2017. Accessed August 15, 2019.
208. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Liraglutida. <https://cadth.ca/liraglutide-8>. Published 2016. Accessed August 15, 2019.

209. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Exenatida. https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Byetta_July-23-12.pdf. Published 2012. Accessed August 15, 2019.
210. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Semaglutida. https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0594 Ozempic - CDEC Final Recommendation May 17%2C 2019 %28redacted%29_For posting.pdf. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
211. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Dulaglutida. <https://cadth.ca/dulaglutide>. Published 2016. Accessed August 15, 2019.
212. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Albiglutida. <https://cadth.ca/search?keywords=albiglutide>. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
213. Haute Autorité de Santé (HAS). Exenatida. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/byetta_ct_4012.pdf. Published 2009. Accessed August 15, 2019.
214. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Directiva de medicamentos/Anexo XII: Semaglutida. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3776/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404_BAnz.pdf. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
215. Haute Autorité de Santé (HAS). Albiglutida. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/en/recherche?portlet=c_39085&text=albiglutide&opSearch=&lang=en&portal=c_2566858. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
216. Haute Autorité de Santé (HAS). Semaglutida. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/en/recherche?portlet=c_39085&text=semaglutide&opSearch=&lang=en&portal=c_2566858. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
217. Haute Autorité de Santé (HAS). Liraglutida. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/en/recherche?portlet=c_39085&text=liraglutide&opSearch=&lang=en&portal=c_2566858. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
218. Haute Autorité de Santé (HAS). Dulaglutida. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2036398/en/trulicity-dulaglutide-antidiabetic. Published 2015. Accessed August 15, 2019.
219. Haute Autorité de Santé (HAS). Lixisenatide. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/lyxumia_summary_ct14931.pdf. Published 2016. Accessed August 15, 2019.
220. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Directiva sobre medicamentos/Anexo XII: Dulaglutida. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2290/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_BAnz.pdf. Published 2015. Accessed August 15, 2019.
221. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Directiva sobre medicamentos/Anexo XII: Exenatida. <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/736/>. Published 2008. Accessed August 15, 2019.
222. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Directiva sobre medicamentos/Anexo XII:

- Lixisenatida. <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3226/>. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
223. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Directiva sobre medicamentos/Anexo XII: Albiglutida. https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-140/2015-03-19_Geltende-Fassung_Albiglutid_D-132.pdf. Published 2015. Accessed August 15, 2019.
224. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Directiva de medicamentos/Anexo XII: Liraglutida. <https://www.g-ba.de/institution/sys/suche/?suchbegriff=liraglutid&kategorie=all&sortierung=relevanz>. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
225. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Semaglutida. <http://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=semaglutide>. Published 2018. Accessed August 15, 2019.
226. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Lixisenatida. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/lixisenatide-with-insulin-psd-07-2014.pdf>. Published 2014. Accessed August 15, 2019.
227. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Caneta para injeção de insulina. http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_CanetasInsulina_final.pdf. Published 2017. Accessed August 29, 2019.
228. Fondo Nacional de Recursos de Uruguay. Tratamiento de la diabetes mellitus con análogos de insulina de acción prolongada. http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_diabetes.pdf. Published 2018. Accessed August 29, 2019.
229. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Directiva sobre medicamentos/Anexo III (análogos de insulina de acción prolongada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1109/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2_BAnz.pdf. Published 2010. Accessed August 29, 2019.
230. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Directiva sobre medicamentos/Anexo XII: Insulina degludec (nuevo campo de aplicación). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2309/2015-08-20_AM-RL-XII_Insulin-degludec_nAWG-2015-03-01-D-158_BAnz.pdf. Published 2015. Accessed August 29, 2019.
231. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Pauta farmacológica/Nueva sección I (Apéndice 4/Análogo de insulina Lispro y Apéndice 10/Análogos de insulina). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-313/2006-07-18-AMR-Insulinanaloga_BAnz.pdf. Published 2006. Accessed August 29, 2019.
232. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Insulins and analogues. <http://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=insulin>. Published 2019. Accessed August 29, 2019.



