



Dapagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo II

Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria

ETS 2023-015



Grupo de trabajo

El grupo de trabajo responsable de elaborar el siguiente informe estuvo integrado por miembros de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU).

Consejo Técnico AETSU

Dr. Javier Pintos

Dra. Alejandra Croci

Dra. Magdalena Irisarri

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés personales que puedan competir con el enfoque primario y los objetivos de este informe, ni influir en su juicio profesional al respecto.

Alcance

El alcance de este informe es evaluar e informar de acuerdo con la evidencia relevada sobre la eficacia y seguridad de dapagliflozina para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo II. Incluye a pacientes con enfermedad cardiovascular o factores de riesgo para su desarrollo, pero excluye a pacientes con insuficiencia cardíaca o con enfermedad renal crónica. No tiene como objetivo emitir juicios al respecto de la conveniencia de su implementación, uso o incorporación al sistema de salud.

Para citar este informe:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Dapagliflozina en el tratamiento de diabetes mellitus tipo II. Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria ETS 2023-015. Montevideo, Uruguay; 2023.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU)

Teléfono: (+598) 24015641

José Enrique Rodó 1840 - Montevideo, Uruguay

info@aetsu.org.uy

www.aetsu.org.uy



ÍNDICE

RESUMEN	5
GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	4
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN.....	8
TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA	9
OBJETIVO.....	10
METODOLOGÍA	10
RESULTADOS.....	13
DESENLACES CARDIOVASCULARES.....	13
COBERTURA DE LA TECNOLOGÍA	20
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	21
BIBLIOGRAFÍA	23



Glosario de abreviaturas

ATC	aterosclerosis
CIC	consulta por insuficiencia cardíaca
CV	cardiovascular
DAPA	dapagliflozina
DM	Diabetes mellitus
DM I	Diabetes mellitus tipo I
DM II	Diabetes mellitus tipo II
DPP-4	Dipéptido peptidasa-4
Dil.	dilatación
DOI	<i>digital object identifier</i>
EAG	evento adverso grave
ECA	estudio clínico aleatorizado
ECV	enfermedad cardiovascular
ECVATR	enfermedad cardiovascular aterosclerótica
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ENFRENT	Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles
ERC	enfermedad renal crónica
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Fl.	flujo
FNR	Fondo Nacional de Recursos
FTM	Formulario Terapéutico de Medicamentos
FR	falla renal
GAA	Glucemia de ayuno alterada
GLP-1	Péptido similar al glucagón tipo 1
GBP	glucemia basal en plasma venoso
GLB	glibenclamida
HbA1c	hemoglobina glucosilada
HG	hipoglicemia



HIC	hospitalización por insuficiencia cardíaca
HR	<i>Hazard ratio</i>
HTA	hipertensión arterial
HVI	hipertrofia ventricular izquierda
IC	insuficiencia cardíaca
IC95%	Intervalo de confianza de 95%
IM	infarto de miocardio
ITT	intención de tratar
IR	insuficiencia renal
I/R	isquemia y reperfusión
MACE	<i>major adverse cardiovascular event</i>
MSP	Ministerio de Salud Pública
NCT	<i>National Clinical Trial Identifier</i>
PAS	presión arterial sistólica
PAD	presión arterial diastólica
PBO	placebo
PMID	<i>PubMed Identifier</i>
PP	por protocolo
PTOG	prueba de tolerancia oral a la glucosa
RWE	<i>Real world evidence</i>
SUP	estudio de superioridad
TFGe	tasa de filtración glomerular estimada
TRG	terapia para reducción de glucosa
VI	ventrículo izquierdo



RESUMEN

Introducción

La diabetes mellitus tipo II (DM II) es el tipo más común de diabetes. Es una enfermedad crónica grave y de gran impacto sanitario, y su prevalencia ha aumentado progresivamente en los últimos decenios. La DM II presenta complicaciones serias a largo plazo, tales como enfermedad cardiovascular, accidentes cerebrovasculares, retinopatía diabética y enfermedad renal crónica entre otras. La dapagliflozina es un inhibidor selectivo y reversible del cotransportador de sodio-glucosa 2, disminuyendo la reabsorción de glucosa y sodio a nivel renal. Es utilizada en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y de la DM II mal controlada.

Objetivo

El objetivo de este informe es evaluar la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a la cobertura en Uruguay del uso de dapagliflozina para el tratamiento de la DM II. Incluye pacientes con DM II que puedan tener enfermedad cardiovascular o factores de riesgo, pero excluye pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica.

Metodología

Se efectuó la revisión y el análisis de los Informes de Síntesis de Evidencia (ISE 2023-015 e ISE 2023-017) realizados por el Departamento de Documentación y Análisis de AETSU y se extrajeron los datos de eficacia y seguridad de los mismos que se consideraron relevantes para la elaboración de este informe. Se excluyeron los estudios que solo presentaban *outcomes* intermedios no incluidos en la pregunta PICO.

Resultados

Un total de siete estudios evaluaron algún componente referido por la pregunta PICO: dos estudios, un ensayo clínico aleatorizado (ECA) y un estudio de *real world evidence* (RWE), evaluaron la ocurrencia de desenlaces clínicos cardiovasculares; mientras que cinco ECAs evaluaron la ocurrencia de desenlaces incluidos en la pregunta PICO y considerados factores de riesgo.

La principal evidencia sobre desenlaces cardiovasculares proviene del ensayo pivotal DECLARE-TIMI 58, un ECA fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con DM II y enfermedad cardiovascular aterosclerótica o factores de riesgo de enfermedad. No hubo diferencias estadísticamente significativas para el *outcome* primario de eficacia que incluye eventos cardiovasculares mayores (MACE) como muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico (*hazard ratio* [HR] de 0,93; IC95%: 0,84 a 1,03). Para el segundo *outcome* primario de eficacia, el brazo dapagliflozina mostró una tasa más baja de efecto combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca que el brazo placebo (4,9% vs. 5,8%; HR=0,83,



IC95%: 0,73 a 0,95). Un estudio observacional de RWE utilizó los mismos criterios de inclusión y exclusión que el estudio DECLARE-TIMI 58, y encontró resultados similares para los dos *outcomes* combinados primarios de eficacia.

Entre los desenlaces no clínicos más relevantes para la toma de decisiones se encuentra el nivel de hemoglobina glicosilada en sangre (HbA1c), dado que es un importante factor pronóstico de complicaciones de DM II. El estudio DECLARE-TIMI 58⁷ reportó con dapagliflozina un descenso de 0,42% en la HbA1c, cuando se considera que una disminución de 0,50% es clínicamente significativa.

En lo referente a seguridad, dapagliflozina generalmente fue bien tolerada. Se asocia con un mayor riesgo de infecciones genitales, aunque raramente son consideradas como un evento adverso grave.

Conclusiones

Existe evidencia de alta calidad indicando que la dapagliflozina disminuye el riesgo del desenlace combinado muerte por causa cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con DM II y enfermedad cardiovascular o con factores de riesgo para padecerla. No existe evidencia concluyente sobre el descenso de riesgo del desenlace individual mortalidad por causas cardiovasculares o del desenlace muerte por todas las causas. En pacientes con o sin enfermedad cardiovascular dapagliflozina disminuye la concentración de HbA1c en valores clínicamente significativos.



INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica grave y de gran impacto sanitario. La prevalencia de DM ha aumentado progresivamente en los últimos decenios. A escala mundial se calcula que 422 millones de adultos tenían diabetes en 2014. Desde 1980 la prevalencia mundial de diabetes ha ascendido a casi el doble (del 4,7% al 8,5%) en la población adulta¹. Esto se corresponde con un aumento de sus factores de riesgo principales, tales como el sobrepeso y la obesidad. Fisiopatológicamente, la DM se caracteriza por hiperglucemia crónica (elevación del nivel de glucosa en sangre), alteración en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas como consecuencia de los defectos en la secreción de insulina, en la acción de esta o de ambas¹.

La DM de tipo I (DM I) se caracteriza por la producción deficiente de insulina en el organismo. Las personas con este tipo de diabetes necesitan inyecciones diarias de insulina para regular la glucemia. La DM de tipo II (DM II), conocida anteriormente como diabetes no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta, obedece a que el organismo no usa la insulina eficazmente². La DM II es el tipo más común de diabetes. Por lo general ocurre en adultos, aunque va en aumento su frecuencia en niños y adolescentes. La glucemia de ayuno alterada y/o la tolerancia alterada a la glucosa, son estados de transición entre la normalidad y la diabetes, y quienes los tienen presentan mayor riesgo de progresar hacia la DM II. La distinción entre DM I y DM II no siempre es clara, y a veces requiere pruebas diagnósticas sofisticadas, por lo que la estimación de prevalencia específica para DM I y DM II es muy difícil².

En Uruguay, la prevalencia de diabetes en el 2013 fue estimada en aproximadamente un 6% para la población de 15 a 64 años, y es mayor en la población adulta (25 a 64 años) con relación a la población joven (15 a 24 años), según la 2ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles³ realizada en el 2013. La encuesta no reporta estimaciones de la prevalencia específica de DM I y DM II.

El diagnóstico de la DM II se realiza a través de criterios clínicos, de laboratorio y epidemiológicos. Los métodos diagnósticos y de control recomendados son: glucemia basal en plasma venoso, prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) y hemoglobina glicosilada en sangre (HbA1c)⁴.

El abordaje terapéutico de esta enfermedad consiste en cambios en el estilo de vida del paciente junto con un tratamiento farmacológico. El mismo se basa en la utilización de metformina de primera elección, pudiéndose optar también por glitazonas, sulfonilureas y meglitinidas según cada paciente. Semestral o anualmente debe realizarse una valoración de los objetivos de control y del plan terapéutico, adaptándolo en caso de ser necesario⁴.



La determinación de los niveles de glucosa en sangre tiene como finalidad evitar el desarrollo de complicaciones agudas como la hipoglucemia (disminución de los niveles de glucosa en sangre, en general, menos de 70 mg/dl), la hiperglucemia (niveles de glucosa en sangre anormalmente elevados, superiores a 140 mg/dl) o la cetoacidosis (acumulación en sangre de cuerpos cetónicos debido a la carencia de insulina), así como prevenir las complicaciones a largo plazo asociadas a la DM tales como enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, claudicación, retinopatía diabética, polineuropatía diabética, pie diabético, deterioro de la audición, apnea del sueño, demencia y enfermedad renal crónica⁵.

TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA

La dapagliflozina (código ATC: A10BK01, nombre comercial: FORXIGA®) es un inhibidor selectivo, reversible del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2, por sus siglas en inglés) con propiedades de reducción de la reabsorción de glucosa, sodio y de la presión intraglomerular⁶.

La SGLT2 es responsable de la mayor parte de la reabsorción de glucosa filtrada desde el lumen tubular. El fármaco al inhibir este cotransportador reduce la reabsorción de glucosa filtrada, lo que disminuye el umbral renal de glucosa y aumenta la excreción de glucosa en la orina. A su vez disminuye la reabsorción de sodio y aumenta la entrega de sodio al túbulo distal, lo que lleva a la disminución tanto de la precarga como de la poscarga del corazón y la regulación a la baja de la actividad simpática⁷.

La dapagliflozina se encuentra autorizada para su comercialización tanto en la Unión Europea⁶ como en Estados Unidos⁷, con una dosis recomendada de 10 mg/d por vía oral.

La *Food and Drug Administration* (FDA)⁷ tiene registrado este fármaco para las siguientes indicaciones:

- Para reducir el riesgo de disminución mantenida de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), patología renal en etapa terminal, muerte cardiovascular y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en adultos con enfermedad renal crónica con riesgo de progresar.
- Reducir el riesgo de muerte cardiovascular, hospitalizaciones por falla cardíaca o consulta urgente en pacientes con insuficiencia cardíaca.
- Para reducir el riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en adultos con diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo cardiovascular.
- Asociado a dieta y ejercicios para mejorar el control glicémico en adultos con diabetes tipo II.

No se recomienda la dapagliflozina para mejorar el control glucémico de pacientes con diabetes tipo I. Tampoco se encuentra indicada para mejorar el control glucémico de pacientes con diabetes tipo II y una TFGe ≤ 45 mL/min/1,73m², ni para



tratar la enfermedad renal crónica de pacientes con poliquistosis renal, o pacientes con historia reciente o que actualmente se encuentren bajo terapia inmunosupresora para el tratamiento de su enfermedad renal.

La *European Medicines Agency* (EMA)⁶ tiene registrada la dapagliflozina (Forxiga®) para las siguientes indicaciones:

- En diabetes mellitus tipo II está indicada en adultos y niños de 10 años o más para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II insuficientemente controlada en combinación con dieta y ejercicios.
- En insuficiencia cardíaca se encuentra indicada en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática.
- En enfermedad renal se encuentra indicada para el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

OBJETIVO

El objetivo general de este informe es evaluar la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a la cobertura en Uruguay del uso de dapagliflozina para el tratamiento de la DM II. Incluye pacientes con DM II que puedan tener enfermedad cardiovascular o factores de riesgo para desarrollarla, pero excluye a pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica.

La evaluación de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca está incluida en las ETS 2023-014 I⁸ y ETS 2023-014 II⁹ según tengan fracción de eyección disminuida o eyección intermedia o preservada, respectivamente, mientras que la evaluación de dapagliflozina en pacientes en enfermedad renal crónica se publica en la ETS 2023-016¹⁰.

METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica del presente informe fue realizada y detallada en los documentos ISE 2023-015 e ISE 2023-017. Para poder obtener las publicaciones necesarias en la elaboración del presente informe se revisó la sección de estudios excluidos de cada ISE y recuperar aquellos que cumplieran con los criterios para ser incluidos. Asimismo, se revisaron otras fuentes de evidencia complementaria que se consideren apropiados en la temática (ej. estudios observacionales) para fortalecer el marco de toma de decisiones, así como informes de evaluación de tecnologías de agencias de Argentina¹¹, Brasil¹², Reino Unido¹³ y Canadá¹⁴ para identificar publicaciones de interés que pudieran no estar incluidas en los ISE.

Pregunta PICO



Se efectuó la revisión y el análisis del ISE 2023-015 e ISE 2023-017 y se extrajeron los datos de eficacia y seguridad del ISE que se consideraron relevantes para la elaboración de este informe. Se excluyeron los estudios que solo presentaban desenlaces intermedios no incluidos en la pregunta PICO. La pregunta PICO planteada para este informe fue modificada a partir de los ISE 2023-015 y 2023-017:

P - Pacientes con DM II, sin insuficiencia cardíaca ni enfermedad renal crónica

I - Dapagliflozina en monoterapia o en combinación con otros tratamientos

C - Tratamiento usual de la DM II

O - Resultados de eficacia y seguridad.

- Eficacia:
 - *Outcomes* primarios clínicos cardiovasculares: MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events* por su sigla en inglés) definido como muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico
 - *Outcome* primario combinado: muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca;
 - *Outcome* secundario combinado renal: disminución sostenida $\geq 40\%$ en la tasa de la TFGe o nueva enfermedad renal terminal;
 - *Outcomes* secundario complementario: muerte por cualquier causa.
 - *Outcomes* secundarios sobre modificación de factores de riesgo: hemoglobina glicosilada, presión arterial y peso corporal.
- Seguridad: eventos adversos grado 3-4 y eventos adversos serios.

Cobertura en el país

Para saber si el medicamento se encuentra registrado ante el Ministerio de Salud Pública (MSP) y si se encuentra incluido en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) se realizó una búsqueda en el sitio web www.msp.gub.uy en el sector “consulta de medicamentos”. En el buscador se introdujeron los principios activos que en este caso fueron “dapagliflozina”.

En los casos que el medicamento se encuentre incluido en el FTM, se buscó si dicha cobertura se encuentra financiada por el FNR consultando en su página web <https://www.fnr.gub.uy/>. En el sector de prestaciones/medicamentos se buscó usando si se encontraban en la normativa de cobertura el nombre del principio activo en indicación para la patología.



Consulta de Información Relevante

AETSU efectuó una Consulta de Información Relevante (CIR) sobre el uso del medicamento para la patología a actores involucrados en el área de conocimiento. Fue realizada a través del envío de un formulario web con preguntas específicas acorde a cada perfil y estuvo disponible para ser completada en el período 30/06/2023 al 30/07/2023. Los actores consultados fueron: la academia (Cátedra de Cardiología, Unidad Académica Centro de Nefrología y Cátedra de Endocrinología y Metabolismo de la Facultad de Medicina de la Udelar), la Sociedad Uruguaya de Cardiología, Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular, Sociedad de Diabetología y Nutrición del Uruguay, y Sociedad Uruguaya de Nefrología y el laboratorio responsable en Uruguay del medicamento.



RESULTADOS

Un total de siete estudios evaluaron algún componente de la pregunta PICO. Dos estudios, un ensayo clínico aleatorizado (ECA) y un estudio de *real world evidence* (RWE), evaluaron la ocurrencia de desenlaces clínicos cardiovasculares, mientras que cinco ECAs evaluaron la ocurrencia de desenlaces incluidos en la pregunta PICO y considerados factores de riesgo.

Desenlaces cardiovasculares

Estudio DECLARE-TIMI 58¹⁵

La principal evidencia sobre desenlaces cardiovasculares proviene del ensayo pivotal DECLARE-TIMI 58¹⁵. Fue un ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego, multinacional, controlado con placebo de dapagliflozina en pacientes con DM II y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Los pacientes elegibles tenían ≥ 40 años, con diagnóstico de diabetes tipo II, un nivel de HbA1c $\geq 6,5\%$ y $< 12,0\%$ y una depuración (*clearance*) de creatinina ≥ 60 ml por minuto. Los pacientes elegibles también tenían múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (definida como cardiopatía isquémica clínicamente evidente, enfermedad cerebrovascular isquémica o enfermedad arterial periférica). Los participantes con múltiples factores de riesgo fueron hombres de ≥ 55 años o mujeres ≥ 60 años que tenían uno o más factores de riesgo tradicionales, incluyendo hipertensión, dislipidemia (definida como un nivel de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad > 130 mg/dl o el uso de terapias hipolipemiantes), o el consumo de tabaco.

Los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 para recibir 10 mg de dapagliflozina al día o un placebo equivalente. El uso de otros agentes hipoglucemiantes (salvo un inhibidor de SGLT2 de etiqueta abierta, pioglitazona o rosiglitazona) quedó a criterio del médico tratante. El *outcome* primario de seguridad fue MACE (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico), y los dos *outcomes* primarios de eficacia fueron MACE (con criterio preespecificado para la no inferioridad tomando como límite superior IC 95% $< 1,3$; $p < 0,001$) y la combinación de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca. Se preespecificaron dos resultados secundarios de eficacia; el primero fue un desenlace compuesto renal, definido como una disminución sostenida $\geq 40\%$ en la tasa de la TFGe y/o nueva enfermedad renal terminal. El otro resultado secundario fue muerte por cualquier causa.

Los análisis primarios de seguridad y eficacia cardiovascular se realizaron con datos de 17160 pacientes (8582 asignados de forma aleatoria al brazo dapagliflozina y 8578 al brazo placebo). Los análisis se realizaron según el principio de intención de tratar (ITT).



Todos los análisis se estratificaron según la categoría de enfermedad cardiovascular aterosclerótica inicial (enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o presencia de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica) y la presencia o ausencia de hematuria al inicio del estudio. De los 17160 incluidos, 6974 pacientes (40,6%) presentaban enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida y 10186 (59,4%) múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Antes de ingresar al ensayo, el 10% de los pacientes tenía antecedentes de insuficiencia cardíaca. Los pacientes fueron seguidos durante una mediana de 4,2 años (rango intercuartil: 3,9 a 4,4), para un total de 69547 pacientes-año de seguimiento. Las tasas de retirada del consentimiento (224 pacientes, a una tasa del 0,3% por año) y pérdidas durante el seguimiento (30 pacientes, a una tasa de <0,1% por año) fueron bajas y no difirieron entre los dos grupos.

La Tabla 1 presenta los principales resultados de eficacia del estudio. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos para el primer *outcome* de eficacia (MACE), aunque sí cumplió con los criterios de no inferioridad establecidos (*hazard ratio* [HR] de 0,93; IC95%: 0,84 a 1,03; $p=0,17$). Entre los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, la tasa de MACE fue 13,9% en el grupo de dapagliflozina y del 15,3% en el grupo de placebo (HR=0,90; IC95%: 0,79 a 1,02); entre los pacientes con múltiples factores de riesgo, la tasa fue 5,3% y 5,2%, respectivamente (HR=1,01; IC95%: 0,86 a 1,20; $p=0,25$ para el término de interacción). Para el segundo *outcome* primario de eficacia, el brazo dapagliflozina mostró una tasa más baja de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca que el placebo (4,9% vs. 5,8%; HR=0,83, IC95%: 0,73 a 0,95, $p=0,005$). La tasa más baja del resultado compuesto en el grupo de dapagliflozina se relacionó de manera directa con una tasa más baja de hospitalización por insuficiencia cardíaca en el grupo de dapagliflozina (HR=0,73; IC95%: 0,61 a 0,88), mientras que no hubo diferencias entre los grupos en la tasa de muerte cardiovascular (HR=0,98; IC95%: 0,82 a 1,17). Además, esta eficacia de dapagliflozina con respecto a la tasa de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca fue similar tanto en el subgrupo de pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (7,8% en el grupo de dapagliflozina y 9,3% en el grupo de placebo; HR=0,83; IC95%: 0,71 a 0,98) como en el subgrupo de pacientes con múltiples factores de riesgo (2,8% en el grupo de dapagliflozina y 3,4% en el grupo de placebo; HR=0,84; IC95%: 0,67 a 1,04; $p=0,99$ para interacción).

Debido a que dapagliflozina resultó en una tasa significativamente menor de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca que el placebo, pero no resultó en una tasa significativamente menor de MACE, los análisis de resultados adicionales fueron considerados como generadores de hipótesis.

En la población general, la incidencia del resultado renal compuesto fue del 4,3 % en el grupo de dapagliflozina y del 5,6 % en el grupo de placebo (HR=0,76; IC95 %: 0,67 a 0,87).



La tasa de muerte por cualquier causa no difirió significativamente entre los grupos (6,2% en el grupo de dapagliflozina y 6,6% en el grupo de placebo; HR=0,93; IC95%, 0,82 a 1,04).

Tabla 1. Desenlaces cardiovasculares en ECA DECLARE-TIMI 58 y en estudio de RWE* “cohorte similar a DECLARE¹⁶”

Desenlaces CV**	DECLARE-TIMI 58		Cohorte similar a DECLARE	
	Dapagliflozina (n=8.582)		Dapagliflozina (n=7.102)	
	Placebo (n=8.578)		Otros FHG*** (n=21.306)	
	HR	(IC95%)	HR	(IC95%)
MACE	0,93	(0,84 a 1,03)	0,90	(0,79 a 1,03)
Mortalidad CV u hospitalización IC	0,83	(0,73 a 0,95)	0,79	(0,69 a 0,92)
Desenlaces renales	0,76	(0,67 a 0,87)		
Mortalidad CV	0,98	(0,82 a 1,17)	0,75	(0,57 a 0,97)
Hospitalización IC	0,73	(0,61 a 0,88)	0,79	(0,67 a 0,93)
Mortalidad por todas las causas	0,93	(0,82 a 1,04)	0,63	(0,54 a 0,74)

*RWE: Real World Evidence. Referencia al estudio Norhammar et al, 2019¹⁶

**CV: cardiovascular(es); MACE: muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico; IC: insuficiencia cardíaca

***FHG: Fármacos hipoglucemiantes

Los principales análisis de subgrupos se realizaron según el grupo de riesgo (enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica), antecedentes de insuficiencia cardíaca (sí o no) y TFGe (≥ 90 , ≥ 60 a < 90 y < 60 ml por minuto/ $1,73m^2$). El beneficio de dapagliflozina con respecto a la muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca tendió a ser similar en todos los subgrupos.

Los pacientes del grupo de dapagliflozina tuvieron niveles de HbA1c más bajos durante todo el ensayo que los pacientes del grupo de placebo (diferencia absoluta promedio = 0,42%; IC95%: 0,40 a 0,45). Durante el ensayo, el 9,5% de los pacientes del grupo de dapagliflozina y el 11,4% del grupo de placebo recibieron tratamiento con agonistas del receptor de la proteína similar al glucagón, y el 3,4% y el 6,1%, respectivamente, recibieron tratamiento con inhibidores abiertos del SGLT2. La diferencia promedio entre los grupos en la reducción de peso durante el ensayo fue de 1,8 kg (IC95%: 1,7 a 2,0), la diferencia en la reducción de la presión arterial sistólica (PAS) fue de 2,7 mm Hg (IC95%, 2,4 a 3,0), y la diferencia en la reducción de la presión arterial diastólica (PAD) fue de 0,7 mm Hg (IC95%: 0,6 a 0,9). Todas las reducciones fueron mayores con dapagliflozina.



En el análisis de seguridad, menos pacientes en el grupo de dapagliflozina que en el grupo de placebo interrumpieron el régimen asignado durante el transcurso del ensayo, y menos pacientes en el grupo de dapagliflozina informaron un evento adverso grave o tuvieron hipoglucemia importante, lesión renal aguda o cáncer de vejiga. Las tasas de amputación, fractura, depleción de volumen e hipersensibilidad estuvieron equilibradas entre los grupos. La cetoacidosis diabética fue más común en el grupo de dapagliflozina que en el grupo de placebo (0,3% frente a 0,1%; HR=2,18; IC95%: 1,10 a 4,30). Las infecciones genitales que llevaron a la interrupción del régimen del ensayo o que se consideraron eventos adversos graves fueron más comunes en el grupo de dapagliflozina que en el grupo de placebo (0,9 % frente a 0,1 %; HR=8,36; IC95%: 4,19 a 16,68), tanto en hombres como en mujeres, aunque las infecciones genitales reportadas como eventos adversos graves fueron raras (dos eventos en cada grupo). Se reportaron seis casos de gangrena de Fournier, uno en el grupo de dapagliflozina y cinco en el grupo de placebo.

Norhammar 2019¹⁶

Este fue un estudio observacional de RWE con el objetivo de investigar la seguridad y las tasas de eventos cardiovasculares en pacientes tratado con dapagliflozina vs. otros fármacos hipoglucemiantes en una población con DM II del mundo real, después de aplicar los principales criterios de inclusión y resultados del estudio DECLARE-TIMI 58¹⁵.

Los pacientes incluidos habían iniciado recientemente el tratamiento con dapagliflozina u otros hipoglicemiantes, y fueron identificados a partir de los registros sanitarios nacionales suecos durante el período de 2013 a 2016. Los pacientes se incluyeron si cumplían con los principales criterios de inclusión de DECLARE-TIMI 58: edad ≥ 40 años y enfermedad cardiovascular establecida o presencia de factores de riesgo (hombres ≥ 55 años y mujeres ≥ 60 años con hipertensión o dislipidemia). Se calcularon las puntuaciones de propensión (*propensity score matching*) para la probabilidad de inicio de dapagliflozina, y luego se realizó un emparejamiento 1:3 según las puntuaciones. Los *outcomes* cardiovasculares evaluados fueron los mismos que en el estudio DECLARE-TIMI 58: hospitalización por insuficiencia cardíaca o mortalidad cardiovascular específica, y eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE; mortalidad cardiovascular específica, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). Se utilizaron modelos de supervivencia de Cox para estimar los HR.

Después del emparejamiento, se identificó un total de 28408 nuevos usuarios de dapagliflozina (n=7102) y de otros hipoglucemiantes (n=21306), lo que conformó la población para el estudio denominado “cohorte similar a DECLARE”. La edad media de la cohorte fue de 66 años, y el 34 % tenía enfermedad cardiovascular establecida. En comparación con los participantes en DECLARE-TIMI 58, la cohorte similar a DECLARE era 2 años mayor, tenía un 6 % menos de enfermedad CV, un 1 % menos de insuficiencia cardíaca y un tratamiento similar con metformina, insulina y fármacos preventivos de enfermedades cardiovasculares. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) y



los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) se usaron con más frecuencia en la cohorte similar a DECLARE, mientras que las sulfonilureas se usaron con menos frecuencia. El tiempo medio total de seguimiento fue de 1,6 años, con un total de 45434 pacientes-año.

Los principales resultados de eficacia son los que se incluyeron en la Tabla 1. La dapagliflozina se asoció con un riesgo 21 % menor de hospitalización por insuficiencia cardíaca o mortalidad cardiovascular en comparación con el grupo control (HR=0,79; IC95%: 0,69 a 0,92) y no hubo una asociación significativa con el *outcome* MACE (HR=0,90; IC95%: 0,79 a 1,03). Los riesgos de hospitalización por insuficiencia cardíaca o mortalidad cardiovascular, por separado, fueron HR=0,79 (IC95%: 0,67 a 0,93) y HR=0,75 (IC95%: 0,57 a 0,97), respectivamente. No se observaron asociaciones significativas para infarto de miocardio y accidente cerebrovascular: HR=0,91 (IC95%: 0,74 a 1,11) y HR=1,06 (IC95%: 0,87 a 1,30), respectivamente, pero sí se observó un menor riesgo de mortalidad por todas las causas en comparación con el grupo de otros hipoglucemiantes (HR=0,63; IC95%: 0,54 a 0,74).

Otros desenlaces

Müller-Wieland et al.¹⁷ publicaron en 2018 un ECA evaluando eficacia y seguridad de dapagliflozina, sola o en combinación con saxagliptina frente a la glimepirida titulada, en pacientes adultos con DM II y con control glucémico inadecuado con dosis máximas toleradas de metformina. Un total de 939 pacientes con HbA1c 7,5% a 10,5% en monoterapia con metformina (≥ 1500 mg/día) participaron del ECA doble ciego con control activo, y fueron aleatorizados (1:1:1) para agregar dapagliflozina 10 mg, dapagliflozina 10 mg más saxagliptina 5 mg, o glimepirida 1 a 6 mg (titulada). El desenlace principal de eficacia fue el cambio en la HbA1c desde el inicio hasta la semana 52. La edad media inicial, la duración de la diabetes y la HbA1c fueron 58,4 años, 7,0 años y 8,3%, respectivamente. El cambio medio ajustado de HbA1c desde el valor inicial fue -1,20% con dapagliflozina más saxagliptina y -0,8 % con dapagliflozina, en comparación con -0,9% con glimepirida (dosis media en la semana 52, 4,6 mg). Las reducciones en el peso corporal (-3,2 kg y -3,5 kg frente a +1,8 kg) y en la PAS (-6,4 mmHg y -5,6 mmHg frente a -1,6 mmHg) fueron significativamente mayores con dapagliflozina más saxagliptina y dapagliflozina que con glimepirida. La ocurrencia confirmada de hipoglucemia fue menor con los regímenes de dapagliflozina que con glimepirida (0 y 1 frente a 13 pacientes) y menos pacientes requirieron rescate. Las infecciones genitales fueron más frecuentes con dapagliflozina; otros perfiles de eventos adversos fueron similares.

Weber et al.¹⁸ publicaron en 2016 un estudio de fase 3, doble ciego y controlado con placebo, incluyendo pacientes con DM II no controlada (HbA1c de 7,0% a 10,5%; 53–91 mmol/mol) e hipertensión (PAS 140–165 mmHg y diastólica 85–105 mmHg tanto en el momento del reclutamiento como en la aleatorización, y una media presión arterial de 24 hs $\geq 130/80$ mmHg mediante monitorización ambulatoria dentro de la semana



posterior a la aleatorización) y que estuvieran recibiendo fármacos hipoglucemiantes orales, insulina o ambos, más un bloqueador del sistema renina-angiotensina y un fármaco antihipertensivo adicional. Los *outcomes* primarios evaluados fueron cambios en la PAS sentado y la HbA1c medidas en el conjunto de análisis completo, que incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio y tuvieron una medición de eficacia tanto inicial como posterior al inicio. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir dapagliflozina 10 mg/d (n=225) o placebo (n=224). La PAS sentado se redujo significativamente en el grupo asignado a dapagliflozina (cambio medio ajustado desde el inicio -11,90 mm Hg [IC95%: -13,97 a -9,82]) en comparación con los asignados al placebo (-7,62 mm Hg [IC95%: -9,72 a -5,51]; diferencia ajustada con placebo para dapagliflozina -4,28 mm Hg [IC95%: -6,54 a -2,02; p=0,0002]. Las reducciones en las concentraciones de HbA1c también fueron significativamente mayores en los pacientes asignados a dapagliflozina (cambio medio ajustado desde el inicio -0,63% [IC95%: -0,76 a -0,50]) que en los asignados a placebo (-0,02% [IC95%: -0,15 a 0,12]; diferencia ajustada con placebo -0,61% [IC95%: -0,76 a -0,46,]; p<0,0001). Los eventos adversos fueron similares en los grupos de dapagliflozina y placebo: 98 (44%) pacientes vs. 93 (42%) respectivamente, tuvieron al menos un evento adverso, con pocos eventos adversos relacionados con la función renal (1% versus <1%) o agotamiento del volumen (<1% frente a 0%).

Weber et al.¹⁹ publicaron otro estudio muy similar doble ciego de fase 3 para evaluar efectos de dapagliflozina sobre el control glucémico y la presión arterial en pacientes con DM II e HTA inadecuadamente controlada, a pesar del tratamiento continuo con un bloqueador del sistema renina-angiotensina. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir dapagliflozina 10 mg (n=302) o placebo (n=311) una vez al día durante 12 semanas. Los criterios de valoración fueron el cambio desde el inicio hasta la semana 12 en la PAS y la HbA1c. Se realizó un análisis longitudinal de medidas repetidas. Después de 12 semanas, los pacientes tratados con dapagliflozina vs. los tratados con placebo mostraron reducciones significativas en la HbA1c (-0,6% vs. -0,1%, p < 0,0001), la PAS media en posición sentada (-10,4 vs. -7,3 mm Hg, p=0,0010) y la media de 24 h. PAS ambulatoria (-9,6 vs. -6,7 mm Hg, p=0,0043). Dapagliflozina también redujo el peso corporal en comparación con el placebo (-1,0 vs. -0,3 kg). Dapagliflozina fue bien tolerada, con eventos adversos consistentes con estudios previos.

Cefalu et al.²⁰ publicaron en 2015 un ECA evaluando eficacia y seguridad de dapagliflozina en comparación con placebo en pacientes con DM II, ECV preexistente documentada y antecedentes de HTA. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 10 mg de dapagliflozina (n=455) o placebo (n=459) en un ensayo doble ciego durante 24 semanas, seguido de un período de extensión de 28 semanas. En los pacientes que recibían insulina, la dosis se redujo en un 25% en el momento de la aleatorización. Los pacientes fueron estratificados por edad, uso de insulina y tiempo transcurrido desde el evento cardiovascular calificado más reciente. Los *outcomes* primarios evaluados fueron



un cambio desde el valor inicial de HbA1c y la proporción de pacientes que lograron una reducción combinada en HbA1c $\geq 0,5\%$ (5,5 mmol/mol), peso corporal $\geq 3\%$ y PAS ≥ 3 mm Hg. A las 24 semanas, dapagliflozina redujo significativamente la HbA1c (-0,38% [-4,2 mmol/mol]) desde el inicio (8,18%) en comparación con un ligero aumento con placebo desde el inicio (8,08%, 0,08% [0,9 mmol/mol]). Significativamente más pacientes cumplieron el criterio de valoración de tres ítems con el tratamiento con dapagliflozina que con placebo (11,7% frente a 0,9%, respectivamente). Los cambios se mantuvieron durante 52 semanas. Aunque aproximadamente el 42% de los pacientes tenían ≥ 65 años, se observaron resultados similares en ambos grupos estratificados por edad. Los eventos adversos graves, hipoglucemia, infecciones del tracto urinario y trastornos cardíacos fueron similares entre los grupos. Los eventos adversos de hipotensión, deshidratación, hipovolemia, infección genital e insuficiencia o deterioro renal ocurrieron con mayor frecuencia con el tratamiento con dapagliflozina.

Lambers Heerspink et al.²¹ publicaron en 2013 un ensayo aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, incluyendo 75 sujetos con DM II a quienes se les asignó dapagliflozina 10 mg/día, hidroclorotiazida 25 mg/día o placebo (1:1:1). Se evaluaron los cambios con respecto a la presión arterial inicial, el peso corporal y la TFGe después de 12 semanas de tratamiento. El promedio de edad de los sujetos fue de 56 años, la media de duración de la diabetes mellitus tipo 2 de 6,3 años y la media de HbA1c fue de 7,5%. El tratamiento con placebo, dapagliflozina o hidroclorotiazida dio lugar a cambios con respecto al valor inicial en la PAS media ambulatoria de 24 hs de -0,9 (IC95%: -4,2 a +2,4), -3,3 (IC95%: -6,8 a +0,2) y -6,6 (IC del 95%: -9,9 a -3,2) mm Hg, respectivamente en la semana 12, ajustado a la PAS inicial. El peso corporal disminuyó con dapagliflozina y con hidroclorotiazida. En este estudio, dapagliflozina indujo una mayor reducción de la TFGe (-10,8%; IC95%: -14,6 a -6,7) en comparación con el placebo (-2,9%; IC95%: -6,9 a +1,2) o hidroclorotiazida (-3,4%; IC95%: -7,3 a +0,6).



COBERTURA DE LA TECNOLOGÍA

La dapagliflozina se encuentra registrada en Uruguay en el Departamento de Medicamentos del MSP. Se encuentra registrada con los nombres comerciales de Forxiga[®], presentación en comprimidos de 10 mg, Dapaglix[®], presentación en comprimidos de 5 y 10 mg, y Xigduo[®], presentación en comprimidos de 5 y 10 mg en combinación con metformina 1000 mg.

La página del MSP indica que ninguna de estas presentaciones se encuentra incluida en el FTM.



DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La evidencia más relevante sobre eficacia de dapagliflozina para desenlaces cardiovasculares considerados duros (tal como mortalidad y hospitalización) en pacientes con DM II sin enfermedad renal crónica ni insuficiencia cardíaca, proviene de dos estudios, un ECA¹⁵ y de un estudio de RWE¹⁶. Los dos estudios incluyen pacientes con enfermedad cardiovascular o con factores de riesgo para desarrollarla. Así mismo, la amplia mayoría de los pacientes tratados con dapagliflozina en las dos publicaciones también recibían otras terapias hipoglucemiantes. Ni el ECA ni el estudio RWE encontraron beneficios estadísticamente significativos para el *outcome* primario MACE, pero sí para el *outcome* primario en forma combinado muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca (4,9% vs. 5,8%; HR=0,83, IC95%: 0,73 a 0,95, p=0,005) y para hospitalización por IC de forma aislada (HR=0,73; IC95%: 0,61 a 0,88) en el estudio pivotal. El estudio observacional encontró una leve diferencia en resultados de eficacia para el *outcome* muerte por causas cardiovasculares (HR=0,98 (IC95%: 0,82 a 1,17) y HR=0,75 (IC95%: 0,57 a 0,97) vs. el pivotal, aunque este resultado presenta mayor incertidumbre; en este mismo sentido se comportó el *outcome* muerte por todas las causas, HR=0,93 (IC95%, 0,82 a 1,04) y HR=0,63 (IC95%: 0,54 a 0,74), respectivamente.

Debe consignarse que el ensayo DECLARE-TIMI 58 incluyó un grupo específico de pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, 852 (9,9%) en el brazo dapagliflozina y 872 (10,2%) en el grupo placebo. Este subgrupo no se incluyó en la definición inicial de la pregunta PICO de los ISE relevados, y el ECA no reporta resultados desagregados para este subgrupo, por lo que no es posible saber cuánto puede haber contribuido este grupo de pacientes al resultado de los *outcomes* primarios evaluados. Sin embargo, es poco probable (aunque incierto) que haya tenido gran influencia dado que el beneficio de dapagliflozina, comparado al placebo, fue comparable en pacientes con enfermedad cardiovascular y los que solo presentaban factores de riesgo para desarrollarla. En el mismo sentido, el estudio de RWE también incluyó pacientes con insuficiencia cardíaca (613 [8,9%] en el brazo dapagliflozina y 1865 [8,8%] en el brazo comparador) y tampoco reporta resultados específicos para este subgrupo. A pesar de ello es improbable que este subgrupo haya tenido gran influencia en los resultados dado que el beneficio de dapagliflozina se vio para todos los desenlaces cardiovasculares, excepto para MACE.

El estudio DECLARE-TIMI 58 es un ECA con bajo riesgo de sesgo, y la evidencia proveniente de él debe ser considerada de alta calidad dada su validez interna. Por otro lado, el estudio de RWE, si bien es observacional, presenta mayor validez externa, y los autores utilizaron un score de propensión para emparejar los dos grupos y disminuir al máximo el riesgo de confusión. Siguiendo las recomendaciones del sistema GRADE²² se debe considerar que la evidencia proveniente del estudio DECLARE-TIMI 58 es de mayor calidad. Considerando la potencial diferencia en los resultados de mortalidad (aún



siendo breve) entre los dos estudios, sería conveniente evaluar nuevamente la eficacia de dapagliflozina en caso de surgir nueva evidencia para estos desenlaces críticos.

Entre los desenlaces no clínicos, el más importante es la reducción en los niveles de HbA1c. No solo es un indicador importante del control glucémico durante los dos o tres meses previos a la medida de la concentración, sino que también se correlaciona bien con el riesgo de complicaciones de DM II a largo plazo²³. El estudio DECLARE-TIMI 58¹⁵ reportó un descenso de 0,42% en la HbA1c. Otros estudios reportaron un descenso de la HbA1c de 1,20 %, 0,63%, 0,60% y 0,38%¹⁷⁻²⁰ (se considera que una disminución de 0,5% es clínicamente significativa²⁴).

En lo referente a seguridad, dapagliflozina fue generalmente bien tolerada. Si bien aumenta el riesgo de infecciones genitales, raramente son consideradas como eventos adversos graves.

En suma, existe evidencia de alta calidad de que la dapagliflozina disminuye la hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con DM II y enfermedad cardiovascular o con factores de riesgo para padecerla. No existe evidencia concluyente sobre el descenso de la mortalidad por causas cardiovasculares o por todas las causas. Estudios bien diseñados y con mayor tiempo de seguimiento son necesarios para obtener mejor evidencia al respecto. En pacientes con DM II, con o sin enfermedad cardiovascular asociada, dapagliflozina disminuye la concentración de HbA1c en valores clínicamente significativos o cerca de valores clínicamente significativos.



BIBLIOGRAFÍA

1. WHO - World Health Organization (2016). Global report on diabetes. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204871>
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016; 387:1513-1530. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00618-8.
3. Ministerio de Salud Pública - Dirección General de la Salud (2018). Segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles, Uruguay 2018.
4. Ministerio de Salud Pública - Dirección General de la Salud (2017). Guía de práctica clínica de diabetes mellitus tipo 2 para la atención en el ámbito ambulatorio Ministerio de Salud Pública Dirección General de la Salud, 2017
5. Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, García-Lorenzo B et al. Efectividad, seguridad y coste-efectividad de los sistemas de monitorización continua de glucosa intersticial en tiempo real (SMCG-TR) para la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
6. European Medicines Agency. EMA. Ficha técnica o resumen de las características del producto Forxiga®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
7. Food and Drug Administration. Drugs@FDA; FDA approved drugs. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
8. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Dapagliflozina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida. Informe de evaluación IE 2023-014 I. Montevideo, Uruguay; 2023. Disponible en: www.aetsu.org.uy
9. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Dapagliflozina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia o preservada. Informe de evaluación IE 2023-014 II. Montevideo, Uruguay; 2023. Disponible en: www.aetsu.org.uy
10. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Dapagliflozina en enfermedad renal crónica. Informe de evaluación IE 2023-016. Montevideo, Uruguay; 2023. Disponible en: www.aetsu.org.uy
11. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), 2021. Dapagliflozina para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo II. Comisión Nacional de Tecnologías de Salud / Ministerio de Salud (CONETEC/MSAL). <https://www.argentina.gob.ar/conetec/informes-de-respuesta-rapida>



12. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC, 2023. Dapagliflozina para pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2) com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver doença cardiovascular (DCV) ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. CONITEC, Brasil, 2023.
13. NICE Technology appraisal guidance, 2016. Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. Technology appraisal guidance, November 2016. www.nice.org.uk/guidance/ta288
14. CADTH. Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation: Dapagliflozin. Indication: Type 2 Diabetes. CADTH Common Drug Review. Ottawa, Canada, 2016.
15. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380:347–57. doi: 10.1056/nejmoa1812389
16. Norhammar A, Bodegård J, Nyström T, Thuresson M, Nathanson D, Eriksson JW. Dapagliflozin and cardiovascular mortality and disease outcomes in a population with type 2 diabetes similar to that of the DECLARE-TIMI 58 trial: A nationwide observational study. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21:1136-1145. doi: 10.1111/dom.13627.
17. Müller-Wieland D, Kellerer M, Cypriak K, Skripova D, Rohwedder K, Johnsson E et al. Efficacy and safety of dapagliflozin or dapagliflozin plus saxagliptin versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20:2598-2607. doi: 10.1111/dom.13437
18. Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4:211–220. doi: 10.1016/s2213-8587(15)00417-9
19. Weber MA, Mansfield TA, Alessi F, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin–angiotensin system blockade. *Blood Press.* 2016; 25:93–103. doi: 10.3109/08037051.2015.1116258
20. Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TWA, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin's effects on glycemia and cardiovascular risk factors in high-risk patients with type 2 diabetes: A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. *Diabetes Care.* 2015; 38:1218–27. doi: 10.2337/dc14-0315



21. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15:853-62. doi: 10.1111/dom.12127
22. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A et al.; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ.* 2008; 336:1049-51. doi: 10.1136/bmj.39493.646875.AE
23. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights.* 2016; 11:95-104. doi: 10.4137/BMI.S38440
24. NICE. Internal Clinical Guidelines Team. Type 2 Diabetes in Adults: Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 Dec. (NICE Guideline, No. 28.) Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>