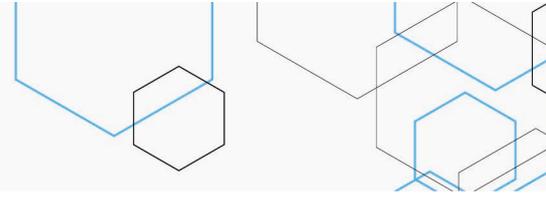


# Empagliflozina y Dapagliflozina para el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2



**Tecnología:** Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2): Empagliflozina (JARDIANCE®) y Dapagliflozina (FORXIGA®).

**Indicación:** Diabetes mellitus tipo 2 sin control glucémico adecuado.

**Demandante:** Secretaría de Ciencia, Tecnología e Insumos Estratégicos (SCTIE) del Ministerio de Salud de Brasil.

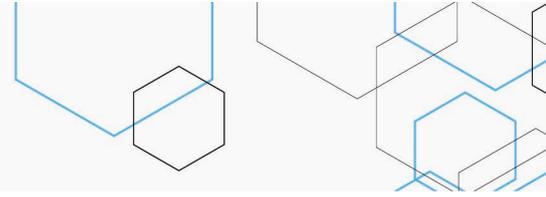
**Introducción:** La diabetes es una enfermedad crónica, costosa desde el punto de vista social y económico. Su tratamiento incluye medidas no farmacológicas como dieta y ejercicio, así como farmacológicas en pacientes que no logran un control glucémico adecuado a través de medidas conductuales. Actualmente hay diferentes clases de agentes hipoglucemiantes disponibles en el mercado, con diferentes mecanismos de acción y dosis. Los medicamentos en la clase de inhibidores de SGLT2 (iSGLT2), objeto de estudio en este Informe, se han asociado con la reducción de eventos cardiovasculares y mortalidad, además de reducir la presión arterial y el peso, sin un mayor riesgo de hipoglucemia. La expansión de las opciones terapéuticas disponibles en el Sistema Único de Salud (SUS) para pacientes con diabetes ayuda a promover la equidad y puede reducir el impacto de esta enfermedad.

**Evidencias científicas:** Un metaanálisis en red mostró que los iSGLT2 fueron superiores a las sulfonilureas, reduciendo el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (MACE, por su sigla en inglés) (riesgo relativo [RR] 0,49; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,28-0,83) e hipoglucemia grave (RR 0,23; IC del 95%: 0,14-0,37). También se observaron diferencias no significativas indicando la superioridad de los iSGLT2 para los resultados de la hemoglobina glicada, mortalidad y accidente cerebrovascular en comparación con las sulfonilureas y las insulinas. En los ensayos controlados aleatorios pivotaes, la empagliflozina fue superior al tratamiento estándar para los siguientes resultados: mortalidad (cociente de riesgo [CR] 0,68; IC del 95%: 0,57-0,82; con una reducción absoluta de 26 muertes por 1.000); MACE (CR 0,86, IC del 95%: 0,74-0,99; con una reducción absoluta de 16 eventos por 1.000); muerte por enfermedades cardiovasculares (CR 0,62; IC 95%: 0,49-0,77; con una reducción absoluta de 22 muertes por 1.000); hospitalización por insuficiencia cardíaca (CR 0,65; IC del 95%: 0,50-0,85; con una reducción absoluta de 14 eventos por 1.000) y por enfermedad renal (CR 0,54; IC del 95%: 0,40-0,75). La dapagliflozina fue superior al tratamiento estándar para los resultados de hospitalización por insuficiencia cardíaca (CR 0,73; IC del 95%: 0,61-0,88) y enfermedad renal (CR 0,53; IC del 95%: 0,43-0,66). En estos estudios, los pacientes de 65 años o más y/o de alto riesgo cardiovascular obtuvieron el mayor beneficio. En relación a la seguridad, hubo un mayor riesgo de amputación, fracturas e infecciones genitales en 13 pacientes tratados con canagliflozina, pero no se asoció un mayor riesgo a empagliflozina y dapagliflozina. Se notificaron casos de gangrena de Fournier (fascitis necrotizante) en pacientes que tomaban un inhibidor de SGLT2 entre el 2013 y 2018 en los Estados Unidos, pero solo 12 casos en cientos de miles a millones de usuarios, lo que sugiere que la incidencia es muy baja y menor que el beneficio clínico potencial. El análisis de las revisiones sistemáticas disponibles en la literatura mostró que no hubo diferencias significativas entre los inhibidores de SGLT2, que fueron superiores a los comparadores evaluados. En cuanto a las limitaciones de la evidencia presentada se destacaron: (a) los estudios utilizaron tratamientos heterogéneos como cointervenciones y comparadores (diferentes tratamientos estándar, incluyendo medicamentos no disponibles en el SUS), y diferentes niveles de intensificación; (b) una parte de los pacientes recibieron insulina como terapia estándar, pero el beneficio en estos pacientes fue similar o incluso mayor que



en aquellos que no la recibieron; (c) los estudios incluyeron pacientes con y sin enfermedad cardiovascular en sus muestras; (d) los análisis de red tienen limitaciones estadísticas inherentes al método de análisis, como la intransitividad debido al mayor número de comparadores. Sin embargo, se obtuvieron resultados consistentes en diferentes estudios y análisis, que mostraron un beneficio mayor en subgrupos de mayor interés para la incorporación en el ámbito del SUS, como la edad mayor de 65 años, un mayor riesgo cardiovascular y sin el uso de insulina. Es importante observar que se tuvo en cuenta un mayor número de medicamentos comparadores (tratamiento estándar), muchos de los cuales no están disponibles en el SUS, lo que puede considerarse un sesgo conservador, así como otras clases de agentes hipoglucémicos. Entre estos se encuentran: los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), los inhibidores de la alfa-glucosidasa, las meglitinidas y las tiazolidinedionas, que no presentaron un beneficio clínicamente significativo en comparación con las alternativas en el SUS y fueron inferiores a los iSGLT2, por lo tanto, no se consideró su incorporación; y los análogos del péptido de tipo glucagón 1 (GLP-1), que presentaron beneficios en comparación con las alternativas en el SUS, pero fueron inferiores a los iSGLT2 a un costo más alto, por lo tanto, tampoco se consideró su incorporación. Por otra parte, no se consideraron las insulinas análogas en este Informe por haber sido evaluadas recientemente por Conitec. En relación a los iSGLT2, en todos los estudios se utilizó el mismo representante de la clase, no habiendo ninguna evidencia para la intercambiabilidad entre los medicamentos, y no se establecieron los parámetros para la retirada del medicamento una vez iniciada la terapia.

**Evaluación económica:** Se estimó el costo anual en R\$ 932,40 para dapagliflozina – Forxiga® 10 mg (Precio Máximo de Venta al Gobierno [PMVG] 0% Cámara de Regulación del Mercado de Medicamentos [CMED]) y R\$ 1.070,52 para empagliflozina 10 mg o 25 mg (propuesta de precio para la incorporación por el fabricante en 2018). Para el análisis principal de costo se utilizó PMVG 0% de dapagliflozina. La evaluación se realizó sobre la base de los medicamentos actualmente disponibles en SUS y también los análogos de GLP1, que no están incorporados en el SUS, pero mostraron beneficios en los resultados evaluados. Se demostró que los GLP1 fueron dominados por los inhibidores de SGLT2 (más costosos y menos efectivos), por eso no se consideró su incorporación. Para la evaluación económica se desarrollaron seis escenarios: 1) pacientes diabéticos mayores de 35 años que necesitan una primera intensificación con agente hipoglucemiante; 2) pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular que necesitan una primera intensificación con agente hipoglucemiante; 3) pacientes diabéticos mayores de 65 años y con enfermedad cardiovascular que necesitan una primera intensificación con agente hipoglucemiante; 4) pacientes diabéticos mayores de 35 años que necesitan una segunda intensificación con agente hipoglucemiante; 5) pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular que necesitan una segunda intensificación con agente hipoglucemiante; y 6) pacientes diabéticos mayores de 65 años y con enfermedad cardiovascular que necesitan una segunda intensificación con agente hipoglucemiante. La relación de costo-efectividad incremental varió entre R\$ 21.525,00/QALY a R\$ 26.537,94/QALY. La evaluación se realizó utilizando una adaptación del modelo de microsimulación de la Universidad de Oxford, Inglaterra. La principal limitación de este modelo es que las ecuaciones de riesgo que determinan los resultados de salud se basan en el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS, por su sigla en inglés) y no se pueden editar. Para mitigar esta limitación, se realizaron ajustes a posteriori en las cohortes con estimaciones del efecto de los iSGLT2 sobre los eventos macrovasculares y la mortalidad. Además, otra limitación importante es que los parámetros de efectividad de los iSGLT2 fueron comunes para los diferentes escenarios, por lo que el efecto para los subgrupos que tuvieron un mayor beneficio (pacientes mayores de 65 años y con enfermedad cardiovascular) puede estar subestimado y sobreestimado para los otros escenarios.



**Análisis de impacto presupuestario:** La estimación de impacto presupuestario consideró la tasa de incorporación del 40% al 90% durante un período de cinco años (entre el 2019 y 2023) en los seis escenarios. En el escenario 1, que consideró la incorporación para pacientes diabéticos mayores de 35 años que necesitan una primera intensificación con agente hipoglucemiante, el costo incremental fue de R\$ 8.850.080.120. En el escenario 2, para pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular que necesitan una primera intensificación con agente hipoglucemiante, el costo incremental fue de R\$ 1.539.144.368. En el escenario 3, para pacientes diabéticos mayores de 65 años y con enfermedad cardiovascular que necesitan una primera intensificación con agente hipoglucemiante, el costo incremental fue de R\$ 738.096.682. En el escenario 4, para pacientes diabéticos mayores de 35 años que necesitan una segunda intensificación con agente hipoglucemiante, el costo incremental fue de R\$ 1.110.650.183. En el escenario 5, para pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular que necesitan una segunda intensificación con agente hipoglucemiante, el costo incremental fue de R\$ 193.156.553. En el escenario 6, para pacientes diabéticos mayores de 65 años y con enfermedad cardiovascular que necesitan una segunda intensificación con agente hipoglucemiante, el costo incremental fue de R\$ 92.628.225. Una limitación de este análisis se debe a que no es posible estimar la curva de adopción apropiada de esta tecnología, lo que fue atenuado por la realización de análisis de sensibilidad conservadores. Finalmente, si se incorpora a la atención especializada, se espera que el impacto presupuestario sea menor.

**Recomendaciones internacionales:** El National Institute for Health and Care Excellence - NICE (Reino Unido), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH (Canadá), el Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC (Australia) y el Scottish Medicines Consortium - SMC (Escocia) recomiendan el uso de los medicamentos en la clase de inhibidores de SGLT2 como terapia de intensificación y/o monoterapia.

**Escaneo del horizonte tecnológico:** Se identificaron cinco medicamentos – ertugliflozina y bexagliflozina (inhibidores de SGLT2), sotagliflozina (inhibidor de SGLT1 y SGLT2), efpeglenatida y tirzepatida (análogos de GLP1). De estos, solo ertugliflozina tiene registro en la European Medicines Agency (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA), pero ninguno tiene registro en la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA).

**Recomendación inicial:** El Plenario de Conitec, el 4 de diciembre de 2019, decidió recomendar la incorporación de un medicamento en la clase de inhibidores de SGLT2 (empagliflozina o dapagliflozina) en el ámbito del SUS para pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de 65 años o más y con enfermedad cardiovascular establecida (infarto agudo del miocardio previo, cirugía de revascularización miocárdica previa, angioplastia coronaria previa, angina estable o inestable, accidente cerebrovascular isquémico previo, ataque isquémico transitorio previo, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección inferior al 40%), que no lograron un control adecuado en el tratamiento optimizado con metformina y sulfonilurea. El Plenario de la Conitec consideró que, con base en la evidencia presentada, la efectividad de dapagliflozina y empagliflozina es similar y se debe incorporar el medicamento con el precio más bajo.

**Consulta pública:** La consulta pública No. 01/2020 se llevó a cabo del 14 de enero al 3 de marzo de 2020. Se recibieron 3.618 contribuciones, de las cuales 3.587 eran válidas: 1.231 contribuciones técnico-científicas y 2.356 contribuciones de experiencia u opinión de pacientes, familiares, amigos o cuidadores de pacientes, profesionales sanitarios o personas interesadas en el tema. La participación fue mayoritariamente de profesionales sanitarios y pacientes. En relación a las contribuciones técnico-científicas, el 98,5% estuvo totalmente de acuerdo con la recomendación preliminar, el 1% estuvo en desacuerdo y el 0,5% no estuvo de acuerdo o en desacuerdo. Para las contribuciones de experiencia u opinión, el 97,8% estuvo de acuerdo, 0,8% estuvo en desacuerdo y 1,4% no estuvo de acuerdo ni en desacuerdo. Todas las contribuciones fueron analizadas, discutidas y contestadas. Los principales puntos planteados fueron: 1) efectividad de los medicamentos (empagliflozina versus dapagliflozina); 2) expansión de la oferta tecnológica para todos los grupos de edad con enfermedades cardiovasculares; 3) otras contribuciones. Se presentó una nueva propuesta de precio para la incorporación de los medicamentos por los fabricantes (costo de la caja con 30 tabletas de R\$ 54,60 para dapagliflozina y R\$ 82,11 para empagliflozina), generando un nuevo impacto presupuestario para el escenario 6 de R\$ 51.937.164 para dapagliflozina y R\$ 100.396.518 para empagliflozina en cinco años. Se incluyeron discusiones y referencias adicionales al Informe. Después del análisis de las contribuciones recibidas, Conitec consideró que el resultado de la consulta pública estaba en línea con la recomendación preliminar favorable a la incorporación de tecnología en un escenario previamente definido con base en la evidencia científica disponible, consenso de expertos y respeto al principio de la asignación eficiente de recursos del Estado.

**Recomendación Final:** Los miembros de Conitec presentes en la 86ª Reunión Ordinaria, el 5 de marzo de 2020, decidieron recomendar la incorporación en el ámbito del SUS de dapagliflozina para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, y la no incorporación de empagliflozina para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Los Registros de Deliberación No. 515/2020 y No. 516/2020 fueron firmados.

**Decisión:** Incorporar dapagliflozina para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, y no incorporar empagliflozina para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, en el ámbito del SUS, de acuerdo con la Resolución Ministerial No. 16, publicada en el Diario Oficial de la Unión No. 83, sección 1, página 89, el 4 de mayo de 2020.

