



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 025-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 EFICACIA Y SEGURIDAD DE EMPAGLIFLOZINA EN PACIENTES ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 NO CONTROLADA, CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ESTABLECIDA

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Junio, 2019



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Paula Alejandra Burela Prado - Sub Gerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Guido Jean Pierre Bendezu Quispe - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.

REVISOR CLÍNICO

- Alberto Alejandro Teruya Gibu – Médico Endocrinólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD.
- Gabriel Vidal Domínguez – Médico Internista – Hospital nacional Alberto Sabogal Sologuren – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de empagliflozina en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 no controlada, con enfermedad cardiovascular establecida. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 025-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ACV	Accidente cerebrovascular
ADA	American Diabetes Association
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CrCl	Aclaramiento de creatinina
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
ECV	Enfermedad cardiovascular
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
HbA1C	Hemoglobina glucosilada
HR	Hazard ratio
IMA	Infarto de miocardio agudo
IMC	Índice de masa corporal
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
RS	Revisión Sistemática
RR	Riesgo relativo
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
TFG	Tasa de filtrado glomerular

CONTENIDO

<u>I.</u>	<u>RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II.</u>	<u>INTRODUCCIÓN</u>	9
A.	<u>ANTECEDENTES</u>	9
B.	<u>ASPECTOS GENERALES</u>	11
C.	<u>TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: EMPAGLIFLOZINA</u>	13
<u>III.</u>	<u>METODOLOGÍA</u>	15
A.	<u>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	15
B.	<u>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	15
C.	<u>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>	16
<u>IV.</u>	<u>RESULTADOS</u>	17
A.	<u>SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	18
B.	<u>DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	20
i.	<u>GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA</u>	20
ii.	<u>EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA</u>	24
iii.	<u>ENSAYOS CLÍNICOS</u>	27
<u>V.</u>	<u>DISCUSIÓN</u>	36
<u>VI.</u>	<u>CONCLUSIONES</u>	39
<u>VII.</u>	<u>RECOMENDACIONES</u>	41
<u>VIII.</u>	<u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	42
<u>IX.</u>	<u>ANEXO</u>	45
<u>X.</u>	<u>MATERIAL SUPLEMENTARIO</u>	47

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad caracterizada por una interacción compleja entre diversos genes y factores ambientales que condicionan resistencia a la insulina o una deficiencia relativa de insulina. A nivel mundial, habrían alrededor de 425 millones de personas con diabetes, estimándose que la mitad se encuentran sin diagnóstico. En el Perú, la diabetes afectaría al 7 % de la población, siendo el 96.8 % del total afectados por DM2, y sería responsable del 31.5 % de los infartos de miocardio (IMA) y el 25 % de los accidentes cerebrovasculares (ACV).
- El tratamiento farmacológico de la DM2 incluye a la metformina, otros antidiabéticos orales y la posibilidad del empleo de terapias en base a insulina o la adición de otro agente farmacológico al esquema terapéutico en caso de no controlar adecuadamente la glucemia. En EsSalud se dispone de agentes antidiabéticos orales y de diferentes tipos de insulina (regular [cristalina], NPH humana, lispro y glargina). A pesar de ello, existe el interés en disminuir la probabilidad de eventos cardiovasculares en pacientes que presentan DM2 y una enfermedad cardiovascular (ECV) establecida. Por ello, los médicos especialistas solicitan la evaluación de uso de empagliflozina asociado a insulina y metformina para pacientes con DM2 no controlada con ECV establecida, considerando que este podría ofrecer un beneficio adicional de disminución de eventos cardiovasculares.
- Empagliflozina es un inhibidor competitivo reversible y selectivo altamente potente del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). El transportador SGLT2 es responsable, como transportador predominante, de la reabsorción de glucosa tras la filtración glomerular para devolverla a la circulación, con lo cual se esperaría mejorar el control glucémico de los pacientes con DM2. Empagliflozina de 10 mg y de 25 mg ha sido aprobada para su comercialización en el 2014 por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA), como tratamiento adjunto, a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en adultos con DM2.
- Así, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de empagliflozina 25 mg más insulina y metformina, en comparación con insulina y metformina, en pacientes adultos con DM2 no controlada y ECV establecida.

- Tras una búsqueda sistemática de literatura publicada hasta enero del 2019 (alertas por email hasta marzo del 2019), se identificaron seis documentos: dos guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por la *American Diabetes Association (ADA)* (2018) y por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*(2017), tres evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) elaboradas por la agencia británica el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* en 2015, el *Scottish Medicines Consortium (SMC)* en 2014 y del *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)* en 2016, y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) denominado EMPA-REG OUTCOME. El estudio EMPA-REG OUTCOME es el único ECA identificado. Este aporta evidencia indirecta para la evaluación de la pregunta PICO del presente dictamen, ya que no ha sido realizado en la población específica de interés (pacientes en terapia con insulina más metformina). Asimismo, este ECA es utilizado como evidencia en las GPC y ETS incluidas.
- La GPC de la ADA señala específicamente para pacientes con DM2 y ECV que se puede agregar un medicamento antihiper glucémico que haya demostrado reducir los eventos cardiovasculares mayores y la mortalidad cardiovascular, incluyendo empagliflozina dentro del listado de posibles medicamentos. Para emitir esta recomendación, ADA señala al estudio EMPA-REG OUTCOME, documento descrito en el presente dictamen. Por otro lado, la GPC de SIGN no menciona a la empagliflozina dentro de las alternativas a brindar a pacientes con DM2 y ECV establecida, señalando además que no existe evidencia sólida para asegurar beneficio de algún grupo farmacológico en desenlaces cardiovasculares para pacientes con DM2.
- Las tres ETS identificadas evaluaron el uso de empagliflozina adicionada a la insulina en la población general de pacientes con DM2 y no en el subgrupo específico de pacientes con ECV establecida, por lo que las recomendaciones emitidas no fueron elaboradas en base a desenlaces clínicamente relevantes para este grupo de pacientes, como los eventos cardiovasculares. No obstante, se observó que tanto NICE como SMC recomiendan el uso de empagliflozina añadida a la terapia con insulina para mejorar los valores de la hemoglobina glucosilada (HbA1C). En contraste, IQWiG concluye que no existe evidencia que permita analizar la utilidad de adicionar empagliflozina a un régimen terapéutico de insulina con o sin un agente antidiabético.
- El estudio EMPA-REG OUTCOME fue un estudio aleatorizado, doble ciego, fase III, controlado por placebo, de no inferioridad, que evaluó el efecto de empagliflozina administrada una vez al día (dosis de 10 mg o 25 mg) en los eventos cardiovasculares en adultos con DM2 con riesgo cardiovascular alto y

antecedentes de haber recibido el cuidado estándar para la enfermedad. Los estudios de no inferioridad, como el estudio EMPA-REG OUTCOME, tienen como hipótesis nula que el desenlace primario con el tratamiento experimental es no peor que el tratamiento de control dentro un margen preespecificado. Cabe precisar que este estudio se incluyó como evidencia indirecta del empleo de empagliflozina 25 mg más insulina y metformina en la población de interés para el presente dictamen debido a que menos de la mitad de participantes tenían una terapia con insulina de base al momento de entrar al estudio, y de estos, no es posible determinar quiénes recibían terapia de base con insulina asociada a metformina.

- El desenlace primario del estudio EMPA-REG OUTCOME fue de tipo compuesto, incluyendo la muerte de origen cardiovascular, IMA no fatal (excluyendo IMA silente), y ACV no fatal. Para determinar la no inferioridad, los autores del estudio establecieron un margen de no inferioridad de 1.3 HR basados en recomendaciones de la FDA. La mediana de duración del tratamiento fue de 2.6 años, con un tiempo medio de observación que fue de 3.1 años. Se incluyó un total de 7 028 pacientes mayores de 18 años con DM2, que habían padecido un evento cardiovascular previo. Aproximadamente el 48 % de los participantes se encontraba recibiendo insulina en monoterapia o en combinación. En el cuerpo del documento, se reportaron los resultados de los brazos de estudio que recibieron empagliflozina 25 mg y control (placebo) siendo estos tratamientos los de interés para el presente dictamen a excepción de los resultados para el subgrupo de pacientes con terapia a base de insulina para los que los resultados fueron presentados en el estudio de forma agrupada para los grupos de empagliflozina 10 mg y 25 mg.
- Los resultados del estudio mostraron que empagliflozina 25 mg no fue inferior al placebo en el riesgo de eventos cardiovasculares (*hazard ratio* [HR] = 0.86; IC 95%: 0.73 a 1.02), esto debido a que el límite superior del IC 95% del HR no sobrepasó el margen de no inferioridad de 1.3 HR establecido por los investigadores. Sobre el riesgo de presentar eventos cardiovasculares, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre empagliflozina 25 mg y el placebo. Estos mismos resultados también se hallaron en el subgrupo de pacientes que tenía terapia con insulina. Respecto a la mortalidad por cualquier causa (HR = 0.67 [IC 95%: 0.54 – 0.83, p <0.001], RR = 0.68 [IC 95%: 0.55 - 0.84, p<0.001]) o por ECV (HR = 0.59 [IC 95 %: 0.45 a 0.77, p<0.001], riesgo relativo (RR) = 0.60 [IC 95%: 0.46 – 0.78], p<0.001), se encontró una disminución estadísticamente significativa del número de muertes en el grupo de empagliflozina comparado con las del grupo control, esta diferencia también se

observó dentro del grupo que recibía insulina como terapia base para el tratamiento de la DM2 (HR de 0.63 [IC 95%: 0.46 – 0.85, valor de p no reportado], RR = 0.63 [IC 95%: 0.47 - 0.85, p=0.002]).

- No obstante, el efecto de la empagliflozina 25 mg en los niveles de HbA1C comparado con placebo para la semana 206 fue de -0.36 puntos porcentuales, siendo este valor inferior al señalado como de relevancia clínica para una terapia de control glucémico (0.5 puntos porcentuales). De igual forma, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de eventos adversos y eventos adversos serios entre los grupos de empagliflozina 25 mg y placebo.
- De este modo, con la evidencia disponible hasta la fecha, el empleo de empagliflozina 25 mg aportaría un beneficio neto a la terapia intensiva con insulina y metformina en pacientes con DM2 y ECV establecida en desenlaces clínicos de interés como la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad por ECV, además de presentar un perfil de seguridad similar comparado al empleo de placebo. En línea con ello, los expertos señalaron que el empleo de empagliflozina brindaría beneficios desde una menor mortalidad por ECV (que representa una proporción importante de las muertes en pacientes con DM2) y favorecería el manejo del paciente con DM2 al facilitar la reducción de la dosis de insulina a administrar. Respecto al control glucémico, no se encontraron diferencias clínicamente significativas entre los grupos de empagliflozina 25 mg y control (placebo) a la semana 206.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de empagliflozina en pacientes adultos con DM2 no controlada, con ECV establecida, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.
-

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de empagliflozina 25 mg asociada a insulina y metformina, en comparación con insulina y metformina, en pacientes adultos con DM2 no controlada, con ECV establecida. Así, la Dra. Elizabeth Salsavilca Macavilca y el Dr. José Luis Paz Ibarra, médicos endocrinólogos del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, respectivamente, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, enviaron al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI las solicitudes de uso del producto farmacéutico empagliflozina, producto no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según las siguientes preguntas PICO mostradas a continuación:

Pregunta PICO formulada por el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren:

P	Paciente mayor de 18 años con Diabetes tipo 2 no controlada con enfermedad cardiovascular establecida - ICC ^a - Con IMA ^b y/o ACV ^c
I	Empagliflozina 25 mg c/24 horas
C	Insulina glargina o NPH + Insulina R o lispro en 2 o más dosis + Metformina
O	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de mortalidad cardiovascular en 33% - Disminución de hospitalizaciones por falla cardíaca en 35% - Disminución en mortalidad por todas las causas en 32% - Control de factores de riesgo CV^d (HTA^e, Dislipidemia, ICC) - Disminución de HbA1C^f

^a ICC: insuficiencia cardíaca crónica; ^b IMA: infarto de miocardio agudo; ^c ACV: accidente cerebrovascular; ^d CV: Cardiovasculares; ^e HTA: hipertensión arterial; ^f HbA1C: hemoglobina glucosilada.

Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Rebagliati:

P	Pacientes de 18 -70 años, con Diabetes tipo 2 mal controlada (HbA1C > 9%) a pesar de insulina basal y metformina, portador de ECV ^g establecida: IMA ^{**} , y microalbuminuria (+)
I	Empagliflozina 25 mg c/24 horas
C	Intensificar Insulina (esquema basal bolo, basal plus) Glibenclamida vía oral dos veces al día - tres veces al día

	Pioglitazona vía oral dos veces al día - tres veces al día Cirugía bariátrica
O	<ul style="list-style-type: none"> - Mejor control clínico: no ganancia de peso - Mejor control bioquímico: glucosa, HbA1C^{***}, microalbuminuria - Menos morbimortalidad cardiovascular - Mayor expectativa de vida - Mejor calidad de vida

* ECV: Enfermedades Cardiovasculares; **IMA: infarto de miocardio agudo; ***HbA1C: hemoglobina glucosilada

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron a cabo reuniones técnicas con el médico especialista endocrinólogo, Dr. Alberto Teruya Gibu, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y los representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron a especificar la población de interés y la validación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes adultos con diabetes mellitus 2 no controlada† con enfermedad cardiovascular* establecida
I	Empagliflozina 25 mg + terapia convencional**
C	Terapia convencional**
O	Sobrevida global Mortalidad por eventos cardiovasculares Hospitalización por eventos cardiovasculares Control glicémico (HbA1C) Eventos adversos

† HbA1C ≥9%; *ECV: Infarto de miocardio agudo, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular.

** Terapia convencional: terapia intensiva con insulina + metformina.

B. ASPECTOS GENERALES

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es causada por una combinación de diversos grados de resistencia a la insulina y deficiencia relativa de insulina. Su aparición probablemente representa una interacción compleja entre muchos genes y factores ambientales a nivel de poblaciones y a nivel individual (American Diabetes Association 2018b).

La DM2 representa entre el 90 y 95 % del total de casos de diabetes y se estima que alrededor de la mitad de pacientes con esta enfermedad se encuentran sin diagnóstico (American Diabetes Association 2018b, International Diabetes Federation 2017). A nivel mundial, habría alrededor de 425 millones de personas con diabetes (International Diabetes Federation 2017). En el Perú, la diabetes afectaría al 7 % de la población, con el 96.8 % del total afectado por DM2, donde menos del 30 % de los pacientes tratados tienen HbA1C <7. La diabetes produciría el 31.5 % de los IMA y el 25 % de los ACV en población peruana (Villena 2015). Los factores de riesgo para la DM2 incluyen la edad, la obesidad y el déficit de actividad física. La DM2 es más frecuente en mujeres con diabetes gestacional previa, en pacientes con hipertensión o dislipidemia y en ciertos subgrupos raciales/étnicos (afroamericano, indio americano, hispano/latino y asiático americano) (American Diabetes Association 2018b).

El diagnóstico de la DM2 se establece cuando un paciente presenta síntomas clásicos de hiperglucemia (sed, poliuria, pérdida de peso, visión borrosa) y presenta un valor glucosa en sangre en cualquier momento del día mayor o igual a 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L). Para el paciente asintomático, el diagnóstico de DM se puede establecer con cualquiera de los siguientes criterios: glucosa plasmática en ayuno ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L), glucosa plasmática a dos horas de la administración de 75 g de glucosa oral ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L), o por un valor de HbA1C ≥ 6.5 % (48 mmol/mol) (American Diabetes Association 2018b).

Existe un vínculo estrecho entre la DM2 y las enfermedades cardiovasculares (ECV), siendo que esta última la causa más frecuente de mortalidad y morbilidad en pacientes diabéticos, tanto varones como mujeres (Centers for Disease Control 2014, Matheus et al. 2013). En EEUU, las muertes por ECV son 1.7 veces más altas entre los adultos con DM2 que en aquellos sin diagnóstico de DM2 (Centers for Disease Control 2014, Matheus et al. 2013). El riesgo relativo de presentar un evento cardiovascular fatal en adultos con diabetes es de 3.69 en mujeres y de 2.16 en varones respecto a individuos no diabéticos (Rivellese, Riccardi, and Vaccaro 2010). Por ello, uno de los objetivos de la terapia para el paciente con DM2 es mejorar su riesgo cardiovascular (Dokken 2008). Sin embargo, los factores que interaccionan en la relación entre la DM2 y la reducción de los eventos CV son complejos para su intervención e incluyen la obesidad, la hipertensión y la

dislipidemia, factores comunes en pacientes con DM2 (Dokken 2008, Matheus et al. 2013).

En cuanto al tratamiento, se ha descrito de forma consistente que el control de la obesidad puede retrasar la progresión de la prediabetes a la DM2 (Tuomilehto 2013, Knowler et al. 2002), además de ser beneficioso en el tratamiento de la DM2 (UKPDS Group 1990, Goldstein 1992, Pastors et al. 2002, Rothberg et al. 2014). Respecto a la terapia farmacológica, metformina es la alternativa inicial. Si metformina está contraindicada o es intolerable por el paciente, se puede prescribir un medicamento inicial de otra clase (American Diabetes Association 2018b). Se puede plantear iniciar una terapia de insulina (con o sin agentes adicionales) en pacientes con diagnóstico reciente de DM2 sintomática y/o con HbA1C ≥ 10 % (86 mmol/mol) y/o glucosa en sangre ≥ 300 mg/dL (16.7 mmol/L). Se puede también iniciar el tratamiento con una terapia dual en pacientes con diagnóstico reciente de DM2 con HbA1C ≥ 9 % (75 mmol/mol). En caso que el paciente no alcance la meta de HbA1C a los tres meses de terapia, se podría adicionar otro agente farmacológico al esquema terapéutico. Para pacientes con enfermedad cardiovascular, se puede agregar un medicamento antihiper glucémico que haya demostrado reducir los eventos cardiovasculares mayores y la mortalidad cardiovascular, como la empagliflozina o la liraglutida (American Diabetes Association 2018b).

En EsSalud, los pacientes con DM2 que requieren terapia con insulina para el control de su enfermedad cuentan con las siguientes opciones: insulina regular (cristalina), insulina NPH humana, insulina lispro e insulina glargina. En caso de que el paciente no controle bien la glucemia, una de las terapias indicadas es la que incluye una insulina asociada a metformina, producto farmacéutico que también se encuentra disponible en EsSalud. A pesar de los diversos productos disponibles para tratar pacientes con DM2 no controlada, existe el interés de brindar terapias que no solo controlen la glucemia del paciente, sino que también disminuyan la probabilidad de eventos cardiovasculares en pacientes que presentan DM2 junto a una ECV establecida. Por ello, los médicos especialistas solicitan la aprobación de uso de empagliflozina 25 mg, producto farmacológico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, asociado a insulina y metformina para pacientes con DM2 no controlada con ECV establecida, considerando que este podría ofrecer un beneficio adicional de disminución de eventos cardiovasculares.

Por lo expuesto, el presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de empagliflozina 25 mg asociada a insulina y metformina, en comparación con insulina y metformina, en pacientes con DM2 no controlada, con ECV establecida.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: EMPAGLIFLOZINA

Empagliflozina (Jardiance®) es un inhibidor competitivo reversible y selectivo altamente potente del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). Es 5 000 veces más selectivo para el SGLT2 que para el SGLT1, siendo el transportador más importante responsable de la absorción de glucosa en el intestino (EMA 2014).

El transportador SGLT2 se expresa altamente en el riñón, siendo muy poco expresado en otros tejidos. Es responsable, como transportador predominante, de la reabsorción de glucosa tras la filtración glomerular para devolverla a la circulación. En el proceso de la enfermedad de los pacientes con DM2 e hiperglucemia se filtra y reabsorbe una mayor cantidad de glucosa a nivel renal. Empagliflozina mejora el control glucémico en pacientes con DM2 debido a su efecto en la reducción de la reabsorción renal de la glucosa. De esta forma, la inhibición del SGLT2 en pacientes con DM2 e hiperglucemia conduce a un exceso de excreción de glucosa por la orina (EMA 2014).

Empagliflozina fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA), en 2014, como tratamiento adjunto a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con DM2 y para reducir el riesgo de muerte por causa cardiovascular en pacientes adultos con DM2 y enfermedad cardíaca establecida (FDA 2014). La *European Medicines Agency* (EMA), aprobó en 2014, el uso de empagliflozina asociada a dieta y ejercicio para el tratamiento de adultos con DM2 no suficientemente controlada para las siguientes dos indicaciones: en monoterapia, cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia y añadida a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes (EMA 2014).

Para pacientes adultos, la dosis inicial recomendada es de 10 mg de empagliflozina una vez al día como monoterapia o asociada a otros medicamentos para el tratamiento de la DM2. En el caso que los pacientes toleren empagliflozina 10 mg una vez al día y tengan una tasa de filtrado glomerular (TFG) ≥ 60 ml/min/1.73 m² y que requieran un control glucémico más estricto, la dosis se puede aumentar a 25 mg una vez al día, siendo este valor la dosis máxima diaria permisible. Cuando empagliflozina se utiliza en combinación con una sulfonilurea o con insulina debe considerarse una dosis más baja de la sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia en el paciente (EMA 2014). Por consideraciones relacionadas a su mecanismo de acción, el uso de empagliflozina depende de la función renal del paciente. Si la TFG es ≥ 60 ml/min/1.73 m² o el aclaramiento de creatinina (CrCl) es ≥ 60 ml/min no se requiere ajuste de dosis. No debería iniciarse tratamiento con empagliflozina en pacientes con una TFG < 60 ml/min/1.73m² o un CrCl < 60 ml/min. En caso un paciente haya iniciado terapia con empagliflozina y la tolerara bien, y luego presentara descenso de la TFG

sistemáticamente por debajo de 60 ml/min/1.73 m National Health Service 2 o con un CrCl por debajo de 60 ml/min, la dosis de empagliflozina debe ajustarse o mantenerse en 10 mg una vez al día. Si la TFG se encuentra sistemáticamente por debajo de 45 ml/min/1.73 m² o el CrCl se encuentre sistemáticamente por debajo de 45 ml/min, el tratamiento con empagliflozina debe interrumpirse. Empagliflozina no debe emplearse en pacientes con enfermedad renal terminal (EMA 2014).

Empagliflozina no se encuentra incluida en el petitorio farmacológico de EsSalud. En Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) autorizó la comercialización de una presentación de este producto para administración intravenosa, hasta el 26 de marzo de 2020 (consulta 27/12/2018) (DIGEMID 2018):

Tabla 1. Registro sanitario de empagliflozina

Registro Sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Condición de venta
EE00886	JARDIANCE 25 mg	Comprimido recubierto	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & CO. KG.	Receta médica

La página del Observatorio de Productos Farmacéuticos del Perú reporta para el 27/12/2018, un precio unitario mínimo de referencia de JARDIANCE 25 mg para establecimientos privados de S/ 3.00 y un precio máximo de S/ 10.63. La terapia con empagliflozina se da de manera crónica y representaría un costo de S/ 90 a S/ 318.90 por un mes de tratamiento (30 días) y un costo anual de S/ 1 095 a S/ 3879.95 por paciente.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de empagliflozina en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 no controlada, con ECV establecida.

Para identificar documentos de interés, se buscó evidencia disponible en las siguientes bases de datos bibliográficas: PubMed, Scopus, The Cochrane Library y LILACS. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en sitios web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*, el portal BRISA (Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas), y sitios web de organizaciones internacionales en endocrinología. Por último, se llevó a cabo una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del *National Institutes of Health* y en el sitio web PROSPERO del *Centre for Reviews and Dissemination* de la *University of York*.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

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

Se elaboraron estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos bibliográficas empleadas. Con la estrategia de búsqueda diseñada para *PubMed*, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 30 de enero de 2019.

Las estrategias de búsquedas según base de datos bibliográfica y los resultados obtenidos para cada una de estas bases de datos se describen en las tablas 1 a 4 del Material Suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

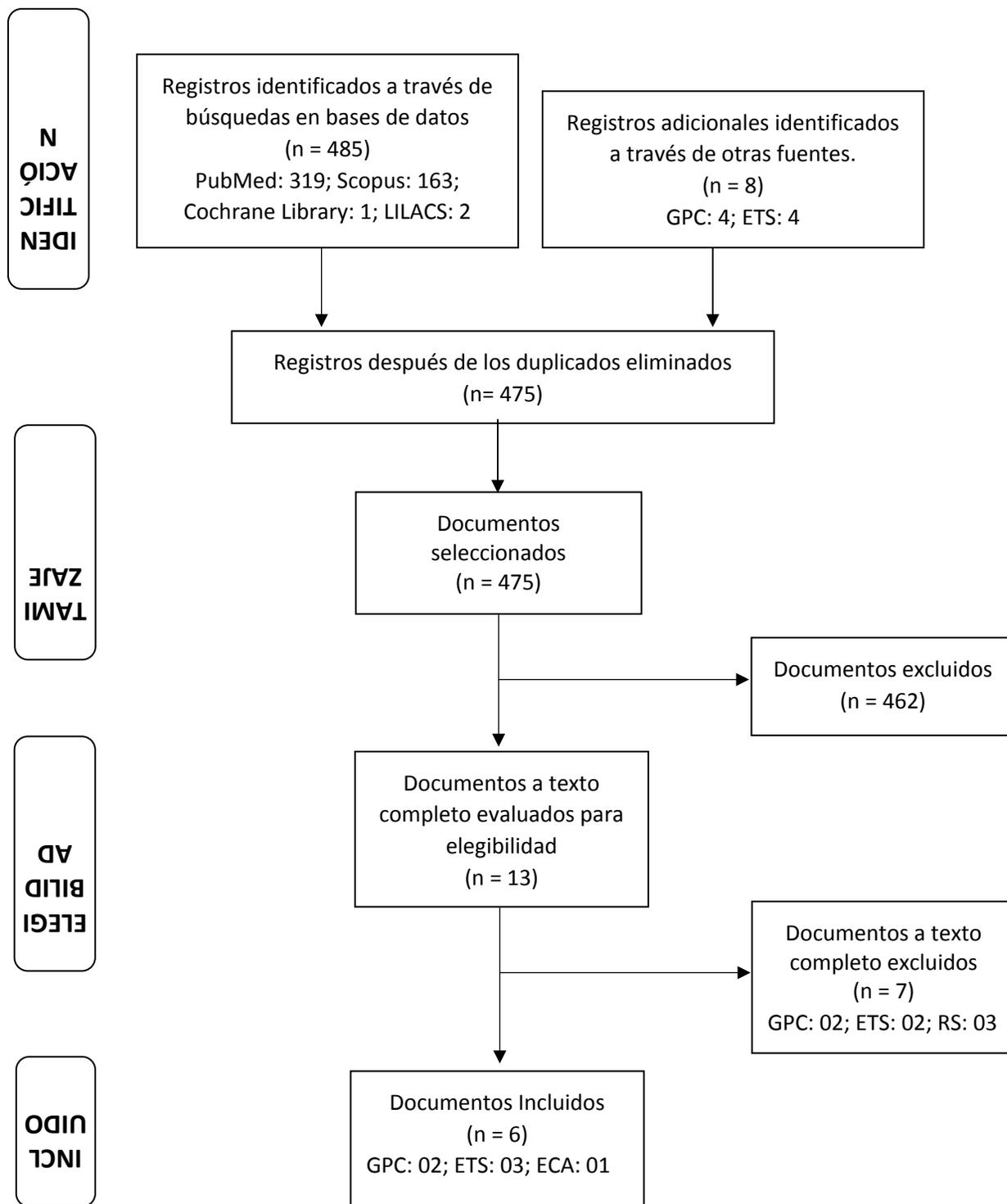
Se utilizó una metodología escalonada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen, realizada de la siguiente manera: GPC y ETS, estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos con o sin metaanálisis) y estudios primarios (ensayos clínicos controlados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

La selección de los estudios se llevó a cabo en dos fases. La primera, consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes. Esta fase permitió preseleccionar los estudios a incluir o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase, se aplicó de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados. De esta forma, se seleccionaron GPC, ETS, metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados y estudios primarios que aportaran evidencia directa o indirecta para responder la pregunta PICO. Se incluyeron documentos en inglés y español. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos puede observarse en el flujograma de selección de bibliografía en la sección de resultados del dictamen (Figura 1).

Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías publicadas en los últimos dos años que incluyeran la gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que se basaron sus recomendaciones. Sobre las ETS, se seleccionaron las más actuales y que incluyeran recomendaciones sobre la tecnología evaluada en el presente dictamen. Sobre los reportes de ensayos clínicos disponibles en el portal [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), estos fueron incluidos siempre que aportarán datos sobre estudios no encontrados en la búsqueda previamente descrita o para complementar datos no incluidos, sobre eficacia y seguridad, de los ensayos clínicos incluidos. Los protocolos disponibles en el sitio web PROSPERO fueron usados para buscar posibles revisiones sistemáticas sobre el tema que pudieran no haber sido identificadas en la búsqueda bibliográfica previamente descrita.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada.



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

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

Guías de práctica clínica (GPC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- American Diabetes Association - Standard of care (American Diabetes Association 2018a).
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network - Management of diabetes. A national clinical guideline (SIGN 2017).

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación

Las siguientes GPC no fueron incluidas como parte de la evidencia del presente dictamen por criterio de antigüedad.

- American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology - Clinical Practice Guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan – 2015. CE/AE 2015 (Handelsman et al. 2015).
- Garvey et al., 2016 - American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity (Garvey et al. 2016).

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- NICE - Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes (NICE 2015).
- Scottish Medicines Consortium - Empagliflozin 10mg and 25mg tablet (Jardiance®) (Scottish Medicines Consortium 2014).
- IQWiG - Empagliflozin – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V (IQWiG 2016).

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación

La siguiente ETS no se incluyó en el cuerpo del dictamen pues no realizó la evaluación de la tecnología de interés asociada a una terapia con insulina.

- CADTH - CADTH CDEC Final recommendation empagliflozin (CADTH 2015).

Revisiones sistemáticas (RS):

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación

Las siguientes RS fueron revisadas para la identificación de evidencia primaria para responder la pregunta PICO. Como resultado de esta revisión, solo se identificó al estudio EMPA-REG OUTCOME como evidencia indirecta para fines del presente documento.

- Aronow WS, Shamlyan TA. Comparative effectiveness and safety of empagliflozin on cardiovascular mortality and morbidity in adults with type 2 diabetes (Aronow and Shamlyan 2017).
- Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC, Hantel S. - Cardiovascular safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: a metaanalysis of data from randomized placebo-controlled trials (Salsali et al. 2016).
- Wu JHY, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundström J, Neal B - Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis (Wu et al. 2016).

Ensayos clínicos:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

Se incluyó dentro del cuerpo de la evidencia al estudio EMPA-REG OUTCOME (Zinman et al. 2015). Este estudio constituye evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO de interés, debido a que no reporta resultados específicos para la población del presente dictamen que son pacientes con DM2 y ECV establecida en terapia con insulina y metformina, sino que reporta resultados para una población más amplia de pacientes con DM2 y ECV establecida en diferentes tipos de terapia antidiabética.

- Zinman et al., 2015 - Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes (Zinman et al. 2015).

Ensayos clínicos registrados en el portal ClinicalTrials (www.clinicaltrials.gov):

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación

- BI 10773 (Empagliflozin) - Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01131676 (ClinicalTrials.gov 2018).

Este reporte incluye la información comunicada a clinicaltrials.gov por parte de los autores del estudio EMPA-REG OUTCOME (incluido como ECA para fines de este dictamen). No se incluyó la información reportada en este portal debido a que no aportó información que no estuviera disponible en la publicación para fines del presente dictamen.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

American Diabetes Association - Standard of care (American Diabetes Association 2018a).

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

El sistema de recomendaciones de la guía de ADA asigna las calificaciones de A, B o C, según la calidad de la evidencia. La opinión de expertos (E) es una categoría separada para recomendaciones en las que no hay evidencia de ensayos clínicos, en el que los ensayos clínicos pueden ser poco prácticos de realizar o en el que exista evidencia contradictoria. Las recomendaciones con una calificación A se basan en grandes ensayos clínicos bien diseñados o metaanálisis bien hechos. Generalmente, estas recomendaciones tienen la mejor posibilidad de mejorar los resultados cuando se aplica a la población para la que son apropiados. La evidencia evaluada, proviene de una búsqueda realizada al 1 de enero del 2017 en la base MEDLINE.

Tabla 2. Sistema graduado por evidencia de ADA para el documento “*Standards of Medical Care in Diabetes*”

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

Como recomendaciones ADA señala en el apartado sobre tratamiento farmacológico de la DM2 que para pacientes con DM2 y ECV aterosclerótica establecida, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (incluyendo empagliflozina) y los agonistas del receptor de GLP-1 han demostrado beneficio para pacientes con enfermedad cardiovascular por lo que son recomendables para ser incluidos como parte del régimen antihiper glucémico (recomendación A). Adicionalmente, ADA señala que para pacientes con DM2 y ECV establecida con alto riesgo de falla cardíaca o en los que presentan falla cardíaca, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 son productos farmacéuticos preferidos (recomendación C). Cabe mencionar que, para hacer estas recomendaciones, ADA incluye dentro de la evidencia evaluada a los resultados del ensayo clínico EMPA-REG OUTCOME, ensayo analizado en el cuerpo de evidencias del presente dictamen.

Sobre la calidad metodológica de la GPC de ADA, tomando en cuenta los criterios considerados en el dominio III (rigor metodológico) del instrumento AGREE II, esta guía empleó métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, mencionando los criterios que emplearon los autores para incluir documentos como parte de la evidencia al igual que los métodos utilizados para formular recomendaciones. Adicionalmente, la guía describe de forma simple las fortalezas y debilidades de los estudios mencionando explícitamente las evidencias empleadas para emitir las recomendaciones. Finalmente, se describe que la guía se actualiza de forma anual y pasa por proceso de revisión externa.

De este modo, la GPC de ADA brinda recomendaciones de interés para la pregunta PICO del presente dictamen siendo que la guía recomienda incorporar empagliflozina al esquema terapéutico antidiabético en pacientes con DM2 en y ECV aterosclerótica establecida con beneficios en desenlaces cardiovasculares teniendo en consideración factores específicos del producto farmacéutico y del paciente.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network - Management of diabetes. A national clinical guideline (SIGN 2017)

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

Tabla 3. Sistema graduado por evidencia de SIGN para el documento “*Management of diabetes. A national clinical guideline*”

1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con muy bajo riesgo de sesgo
1+	Metaanálisis, revisiones sistemáticas o ECA bien realizados con bajo riesgo de sesgo
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas o ECA con alto riesgo de sesgo
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles de casos. Casos y controles o de cohortes de alta calidad o estudios de cohorte con un riesgo muy bajo de confusión o sesgo y una alta probabilidad de que la relación es causal
2+	Estudios de Casos y controles o estudios de Cohorte bien realizados con un bajo riesgo de confusión o sesgo y una probabilidad moderada de que la relación es causal
2-	Estudios de Casos y controles o estudios de Cohorte bien realizados con un alto riesgo de confusión o sesgo y un riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, por ejemplo, informes de casos, series de casos
4	Opinión de expertos

SIGN menciona que en pacientes diabéticos y con falla cardíaca pueden ser empleados la metformina (1++, 1+), sulfonilureas (1++), tiazolidinedionas (1+,2+) y la insulina (2++), aunque no habría estudios que evalúen el efecto de estos medicamentos en la mortalidad u hospitalización en pacientes con falla cardíaca y diabetes. Adicionalmente, SIGN menciona que los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, la acarbosa y los agonistas del receptor de GLP-1 tampoco cuentan con evidencia para determinar si aumentan o disminuyen las muertes u hospitalizaciones por falla cardíaca, IMA o ACV en pacientes con DM2 y falla cardíaca crónica. Respecto al empleo de empagliflozina para la población de pacientes con DM2 y ECV establecida, SIGN no hace mención a este producto farmacéutico ni a su grupo farmacológico como alternativas para control glucémico en esta población. Cabe mencionar que esta guía ha sido publicada posterior a la aprobación de la tecnología evaluada en el presente dictamen por lo que es llamativo la no mención de la misma en este documento.

En cuanto a la calidad metodológica de la GPC de SIGN en base a los criterios considerados en el dominio III (rigor metodológico) del instrumento AGREE II, esta guía empleó métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, mencionando los criterios que emplearon los autores para incluir documentos como parte de la evidencia al igual

que los métodos utilizados para formular recomendaciones. Además, la guía menciona las fortalezas y debilidades de los estudios, aunque de manera simplificada. La guía menciona explícitamente las evidencias empleadas para emitir las recomendaciones. Finalmente, se describe que la guía se debe actualizar cada tres años y pasar por proceso de revisión externa.

De esta manera, para fines del presente dictamen, se tiene que la GPC de SIGN no menciona a la empagliflozina dentro de las alternativas a brindar a pacientes con DM2 y ECV establecida.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

NICE - Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes (NICE 2015)

En esta ETS, NICE evaluó la mejor evidencia sobre el uso de empagliflozina en terapia dual (en combinación con metformina), en terapia triple (en combinación con metformina más una sulfonilurea o una tiazolidinediona), en combinación a insulina con o sin un antidiabético oral y para pacientes con insuficiencia renal leve.

El Comité observó que, en general, en comparación con el placebo la empagliflozina ha demostrado ser eficaz para reducir la HbA1C, el peso corporal y presión arterial sistólica en terapia dual (más metformina), en terapia triple (más metformina y una sulfonilurea o una tiazolidinediona) o como un complemento para la terapia con insulina. El Comité recomendó empagliflozina como una opción de tratamiento para las personas con diabetes que no está controlada adecuadamente por la insulina con o sin otros fármacos antidiabéticos orales. La agencia señala que la empagliflozina presenta un costo asequible para los recursos del Servicio Nacional de Salud (NHS, por sus siglas inglés *National Health Service*) como terapia dual en combinación con metformina, triple terapia en combinación con metformina y una sulfonilurea o una tiazolidinediona, y como un tratamiento complementario a la insulina.

NICE menciona que empagliflozina cuenta con autorización de comercialización europea para el tratamiento de la DM2. Dentro de la evidencia brindada por el fabricante y evaluada por NICE, los estudios 1245.33 y 1245.49 evaluaron empagliflozina como un complemento a la terapia con insulina basal e inyecciones diarias múltiples de insulina respectivamente, con o sin otro medicamento oral antidiabético.

Los estudios que evalúan empagliflozina como complemento de la terapia con insulina duraron 78 semanas (1245.33) y 52 semanas (1245.49), respectivamente. En el estudio

1245.33, el cambio en el nivel medio en HbA1C (%) a la semana 18, fue de -0.01 ± 0.07 (grupo control), -0.57 ± 0.07 , $p < 0.0001$ (empagliflozina 10 mg) y -0.71 ± 0.07 , $p < 0.0001$ (empagliflozina 25 mg). Para la semana 78, los cambios en HbA1C fueron de -0.02 ± 0.09 (placebo), -0.48 ± 0.08 , $p < 0.0001$ (empagliflozina 10 mg), -0.64 ± 0.09 , $p < 0.0001$ (empagliflozina 25 mg). En el estudio 1245.49, los resultados en HbA1C a la semana 18, fueron de -0.50 ± 0.06 (placebo), -0.94 ± 0.06 , $p < 0.0001$ (empagliflozina 10 mg) y -1.02 ± 0.06 , $p < 0.0001$ (empagliflozina 25 mg). Para la semana 52, estos resultados fueron de -0.81 ± 0.08 (placebo), -1.18 ± 0.08 , $p < 0.001$ (empagliflozina 10 mg) y -1.27 ± 0.08 (empagliflozina 25 mg). Ambas dosis de empagliflozina con regímenes basales de insulina se asociaron con una pérdida de peso mucho mayor en comparación con placebo en la semana 78: 3.6 kg para empagliflozina 10 mg y 3.1 kg para empagliflozina 25 mg. En combinación con múltiples inyecciones diarias de insulina (1245.49), y en comparación con el placebo, la empagliflozina redujo el peso corporal en promedio en 2.39 kg (empagliflozina 10 mg) y 2.48 kg (empagliflozina 25 mg). La media de reducción de la presión arterial sistólica fue de 1.4 mmHg en el ensayo 1245.49. Los datos mostraron que el tratamiento con empagliflozina no dio lugar a un aumento de los eventos hipoglucémicos.

NICE mencionó que el costo de empagliflozina era de £ 36.59 (sin IVA¹) por paquete de 28 tabletas para dosis de 10 mg o 25 mg para el 2014, siendo que, para ese momento, el costo anual de la empagliflozina se estimó en £ 477.30. El Comité consideró que de los usos evaluados para empagliflozina, los ICER² más plausibles fueron los obtenidos en tratamiento complementario a la insulina. El Comité concluyó que la empagliflozina 10 mg y 25 mg han demostrado ser un uso rentable de los recursos del NHS en comparación con canagliflozina, dapagliflozina o sitagliptina como tratamiento complementario a la insulina debido a sus costos incrementales muy pequeños y los QALY³ incrementales.

Respecto a la ETS realizada por NICE, el uso de empagliflozina asociado a una terapia de insulina con o sin un agente antidiabético oral redujo los valores de HbA1C, presión arterial y pérdida de peso, sin aumentar el número de eventos de hipoglucemia. De esta forma, si bien NICE reporta beneficio de la terapia con empagliflozina para pacientes con DM2 asociado a una terapia de base con insulina para el control glucémico, no reporta resultados sobre los desenlaces de relevancia para los pacientes con ECV establecida, no brindado de esta forma información útil para el presente dictamen.

¹ IVA: Impuesto al valor agregado.

² ICER: Coste efectividad-incremental.

³ QALY: Años ganados ajustados por calidad de vida

**Scottish Medicines Consortium - Empagliflozin 10mg and 25mg tablet (Jardiance®)
(Scottish Medicines Consortium 2014)**

Esta ETS realizada por el SMC buscó evaluar el tratamiento de la DM2 para mejorar el control glucémico en adultos como terapia combinada complementaria, en combinación con otros medicamentos que disminuyen la glucosa, incluida la insulina, cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.

El SMC menciona que empagliflozina es el tercer inhibidor SGLT2-2 evaluado por la agencia, tras aprobar el uso de dapagliflozina y canagliflozina. Para la evaluación de la tecnología, SMC analizó cinco ECA fase III doble ciego en participantes adultos con DM2 inadecuadamente controlada ($HbA1C \geq 7\%$ o $\geq 7.5\%$ y $\leq 10\%$). SMC analizó la evidencia del estudio denominado “estudio 49” para analizar el escenario de pacientes con terapia de insulina basal y postprandial con adición o no de metformina. En ese estudio, los participantes fueron aleatorizados a recibir empagliflozina 25 mg, empagliflozina 10 mg o placebo, una vez al día por 52 semanas. El desenlace primario de interés se evaluó a las 18 semanas. Los grupos de empagliflozina de 10 mg y 25 mg se asociaron con reducciones significativas en la HbA1C en comparación con el placebo

El SMC señala que empagliflozina fue superior a placebo para el control glucémico en combinación con varios medicamentos antidiabéticos (metformina; metformina más sulfonilurea; tiazolidinediona \pm metformina; e, insulina) y no fue inferior a una sulfonilurea en combinación con metformina. Para el SMC, empagliflozina debe usarse de manera restrictiva a las siguientes situaciones: terapia dual en combinación con metformina, cuando una sulfonilurea es inapropiada, terapia triple en combinación con metformina más el tratamiento estándar, y como complemento a la terapia de insulina (en combinación con insulina más el tratamiento estándar).

De esta forma, el SMC encuentra a la empagliflozina como un complemento beneficioso para la terapia en pacientes con DM2 para el control glucémico en pacientes en terapia con insulina. Para fines del presente dictamen, lo reportado por SMC no brinda una recomendación sobre la utilidad de empagliflozina en la reducción de desenlaces de interés (como la muerte por eventos cardiovasculares) para la población de la pregunta PICO del presente dictamen.

IQWIG - Empagliflozin – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V (IQWIG 2016)

La ETS de IQWIG buscó evaluar el beneficio adicional de usar empagliflozina para el tratamiento de pacientes con DM2 en las siguientes condiciones: *i*) como monoterapia, cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no proporcionan un control glucémico adecuado, en pacientes en los que el uso de metformina se considera inadecuado debido a la intolerancia, y *ii*) en terapia de combinación adicional: en combinación con otros medicamentos que disminuyen la glucosa, incluida la insulina con o sin un antidiabético oral, cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.

Para la evaluación del uso de empagliflozina en combinación con insulina con o sin un antidiabético oral, el IQWIG propuso como comparador el uso de metformina más insulina humana. Como resultado, IQWIG señaló que no hubo evidencia útil para el estudio de esta condición, por lo que el beneficio adicional del uso de empagliflozina no fue evaluable. IQWIG menciona además que la compañía farmacéutica tampoco presentó evidencia para poder evaluar el uso de empagliflozina en esta población de interés.

De este modo, la agencia IQWIG reportó que no existe evidencia para realizar un análisis del beneficio de adicionar empagliflozina a pacientes en terapia con insulina con o sin un antidiabético oral.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

El ensayo clínico incluido en este dictamen aporta evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO porque no evaluó el uso de empagliflozina 25 mg agregado a la terapia estándar de interés (insulina con metformina), sino que evaluó su uso en combinación con diferentes tipos de terapia antidiabética, incluyendo la insulina con o sin metformina.

Zinman et al., 2015 - Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes (Zinman et al. 2015) ClinicalTrials.gov number: NCT01131676

El estudio EMPA-REG OUTCOME fue un estudio aleatorizado, de no inferioridad, doble ciego, de grupos paralelos, fase III, multicéntrico, controlado por placebo para evaluar el efecto de empagliflozina administrada una vez al día (a dosis de 10 mg o 25 mg) en eventos cardiovasculares en adultos con DM2 no controlada y ECV. El objetivo del estudio fue demostrar la no inferioridad de dos dosis de empagliflozina (10 mg/día y 25

mg/día) en comparación con el placebo a largo plazo a nivel cardiovascular e investigar beneficios micro o macro vasculares en pacientes con DM2. El patrocinador del estudio fue Boehringer Ingelheim (fabricante del producto) con colaboración de Eli Lilly and Company.

Los participantes provenían de 590 centros de estudios de 42 países. El estudio continuó su curso hasta que se presentara el desenlace primario compuesto (muerte de origen cardiovascular, IMA no fatal [excluyendo IMA silente], y ACV no fatal) en 691 participantes del estudio. Los pacientes elegibles tenían DM2, eran adultos (≥ 18 años de edad) con un índice de masa corporal de 45 o menos y un estimado de TFG de al menos 30 ml por minuto por 1.73 m² de superficie corporal. Todos los pacientes tenían enfermedad cardiovascular establecida, no habían recibido agentes reductores de glucosa durante al menos 12 semanas y tenían un nivel de HbA1C de al menos 7.0 % y no más de 9.0 % o habían recibido una terapia estable reductora de glucosa durante al menos 12 semanas antes de la aleatorización y tenían un nivel de HbA1C de al menos 7.0 % y no más del 10.0 %. Los pacientes elegibles ingresaron a una fase de etiqueta abierta de 2 semanas con placebo en el cual su terapia hipoglucemiante no se modificó. Posteriormente, los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1:1 para recibir ya sea 10 mg o 25 mg de empagliflozina o placebo una vez al día. Para la aleatorización se empleó una secuencia aleatoria generada por computadora y un sistema interactivo de respuesta de voz y web, estratificándose según el valor de HbA1C ($< 8,5$ % o $\geq 8,5$ %), índice de masa corporal (IMC) (< 30 o ≥ 30), función renal estimada (TFG: 30 a 59 ml, 60 a 89 ml, o ≥ 90 ml por minuto por 1,73 m²), y región geográfica (América del Norte [más Australia y Nueva Zelanda], América Latina, Europa, África o Asia).

La terapia de base para reducir la glucosa debía permanecer sin cambios durante las primeras 12 semanas después de la aleatorización. Después de la semana 12 los investigadores podían ajustar la terapia reductora de glucosa a su criterio para lograr control glucémico según pautas locales.

El desenlace primario fue de tipo compuesto e incluía a la muerte de origen cardiovascular, IMA no fatal (excluyendo IMA silente), y ACV no fatal. El desenlace secundario también fue compuesto e incluyó al desenlace primario más la hospitalización por angina inestable. En cuanto a la evaluación de la seguridad, esta fue reportada a través del número de eventos adversos que acontecieran durante el tratamiento o dentro de los siete días posteriores a la administración de la última dosis del producto, siendo codificadas según el *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

El estudio EMPA-REG OUTCOME tuvo como hipótesis primaria la no inferioridad para el desenlace primario con empagliflozina (agrupando dosis de 10 mg y 25 mg) versus

placebo con un margen de 1.3 del HR. El valor de $\delta = 1.3$ empleado en el estudio se basó en la guía *FDA Guidance for Industry – Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes* (R09-2151). La prueba de no inferioridad para el desenlace primario con un nivel de significancia de una cola de 2.5 %, requería al menos 691 eventos para proporcionar una potencia de al menos el 90 % sobre el supuesto de un HR de 1.0. La no inferioridad para el desenlace primario se determinó si el límite superior del intervalo de confianza del 95.0% bilateral (equivalente a un intervalo de confianza del 97.5 % unilateral) fue inferior a 1.3 HR. Los análisis fueron basados en un modelo de riesgos proporcionales de Cox, siendo la edad, el sexo, el índice basal de masa corporal, el nivel basal de HbA1C, la TFG basal estimada y la región geográfica, considerados como factores para el ajuste del modelo.

El estudio incluyó un total de 7 028 pacientes mayores de 18 años con DM2, que habían padecido un evento cardiovascular previo (infarto de miocardio, enfermedad coronaria, angina inestable, accidente vascular cerebral o enfermedad arterial periférica). El estudio se realizó entre septiembre de 2010 y abril de 2013 siendo la mediana de seguimiento de 3.1 años. Del total, 7 020 fueron tratados e incluidos en el análisis primario (población de intención a tratar [ITT] modificada). Se asignaron 2 333 participantes al grupo placebo, 2 345 al grupo de empagliflozina 10 mg y 2342 al de empagliflozina 25 mg. En cuanto a los participantes incluidos en el estudio con tratamiento con insulina en monoterapia o en combinación, estos fueron 1135 (48.6 %), 1132 (48.3 %) y 1120 (47.8 %) para los grupos placebo, empagliflozina 10 mg y empagliflozina 25 mg, respectivamente. En general, 97 % completaron el estudio. En cuanto a la discontinuación prematura de la medicación de estudio, esta se dio en 683 (29.3 %) de los participantes del grupo placebo y en 542 (23.1%) del grupo empagliflozina 25 mg. La media de edad fue de 63 ± 8.6 años, el IMC de 30.6 ± 5.3 kg/m², la HbA1C de $8.07 \% \pm 0.85 \%$ y la TFG estimado de 74 ± 21 ml/min/1.73 m². Las características basales de los pacientes fueron similares entre los grupos de estudio.

Resultados

En el documento publicado por Zinman et al. los resultados para el desenlace primario (muerte de origen cardiovascular, IMA no fatal [excluyendo IMA silente] y ACV no fatal) y otros desenlaces fueron reportados de forma combinada para ambos grupos de empagliflozina (10 y 25 mg), sin embargo, los resultados para el grupo de empagliflozina 25 mg en comparación con el placebo estuvieron disponibles en el apéndice de la publicación.

A continuación, se reportan los resultados para toda la población del estudio, que incluyen pacientes tratados con empagliflozina 25 mg o placebo en combinación con diferentes

tipos de terapia antidiabética. En el caso del desenlace primario y la muerte cardiovascular, también se reporta el resultado para el subgrupo de pacientes tratados con empagliflozina (10 o 25 mg) agregada a la terapia con insulina.

Eventos cardiovasculares (desenlace primario)

Los resultados del estudio mostraron que empagliflozina 25 mg no fue inferior al placebo en el riesgo de eventos cardiovasculares (HR = 0.86; IC 95%: 0.73 a 1.02, $p=0.09$ para inferioridad), esto debido a que el límite superior del IC 95% del HR no sobrepasó el margen de no inferioridad de 1.3 HR establecido por los investigadores. El RR calculado por el equipo técnico del IETSI para este desenlace fue de 0.87 (IC 95%: 0.74 – 1.02, $p=0.096$; empagliflozina 25 mg 247/2342 [10.5 %], placebo: 282/2333 [12.1 %]), no existiendo diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de presentar un evento cardiovascular entre ambos brazos de estudio.

Adicionalmente, se realizó un análisis para el subgrupo de pacientes tratados con empagliflozina (10 o 25 mg) o placebo, en combinación con insulina, reportándose 265/2252 (12 %) eventos cardiovasculares en el grupo de empagliflozina comparados con 142/1135 (13 %) en el grupo placebo, con un HR de 0.93 (IC 95%: 0.75 – 1.13, valor de p no reportado). El RR calculado por el equipo técnico del IETSI fue de 0.94 (IC 95% 0.78 – 1.17, $p=0.529$), no existiendo diferencias estadísticamente significativas.

Muerte por cualquier causa

Se presentaron 132/2342 (5.6 %) y 194/2333 (8.3 %) muertes por cualquier causa en los grupos empagliflozina 25 mg y placebo, respectivamente, con un HR = 0.67 (IC 95%: 0.54 – 0.83, $p < 0.001$), y un RR = 0.68 (IC 95%: 0.55 - 0.84, $p < 0.001$, cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI), indicando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Muerte cardiovascular

Se reportaron 82/2342 (3.5 %) y 137/2333 (5.9 %) muertes cardiovasculares en los pacientes del empagliflozina 25 mg y grupo placebo, respectivamente, con un HR de 0.59 (IC 95%: 0.45 a 0.77, $p < 0.001$), siendo de este modo no inferior y con un RR de 0.60 (IC 95%: 0.46 – 0.78, $p < 0.001$, cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI) que indicaría diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

También se reportaron los resultados para el subgrupo de pacientes tratados con empagliflozina (10 o 25 mg) o placebo, en combinación con insulina, observándose un total de 93/2252 (4 %) muertes cardiovasculares en el grupo de empagliflozina y 74/1135 (7 %) en el grupo placebo, con un HR de 0.63 (IC 95%: 0.46 – 0.85, valor de p no reportado). El RR calculado por el equipo técnico del IETSI fue de 0.63 (IC 95%: 0.47 -

0.85, $p=0.002$), lo que indicaría diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Hospitalización debido a falla cardíaca

Un total de 66/2342 (2.8 %) y 95/2333 (4.1 %) hospitalizaciones por falla cardíaca se presentaron en los grupos empagliflozina 25 mg y placebo, respectivamente. Esto representó un HR= 0.68 (IC 95%: 0.50 – 0.93, $p = 0.02$), siendo el RR de 0.69 (IC 95%: 0.51 - 0.94, $p = 0.019$, cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI), lo que indicaría diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Infartos de miocardio agudo

Se presentaron 122/2342 (5.2 %) y 126/2333 (5.4 %) casos de infartos de miocardio agudo en los grupos empagliflozina 25 mg y placebo (HR = 0.95, IC 95%: 0.74 – 1.22; $p = 0.71$) con un RR = 0.96 (IC 95%: 0.76 - 1.23, $p = 0.770$, cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI), lo que indicaría no diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. De estos, cinco casos para ambos grupos fueron mortales.

Accidente cerebrovascular

En cuanto a los ACV, se presentaron 79/2342 (3.4 %) y 69/2333 (3.0 %) en los grupos empagliflozina 25 mg y placebo, con un HR = 1.13 (IC 95%: 0.82 - 1.56, $p = 0.46$) y un RR = 1.14 (IC 95%: 0.83 - 1.57, $p = 0.420$), lo que indicaría no diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, siendo nueve casos de ACV mortales en el grupo placebo y seis en el grupo de empagliflozina 25 mg.

Hemoglobina glucosilada

Después de 12 semanas, durante las cuales la terapia de reducción de la glucosa se mantuvo sin cambios, la diferencia media ajustada en el nivel de HbA1C entre los pacientes que recibieron empagliflozina y los que recibieron placebo fue de -0.60 puntos porcentuales (IC 95%, -0.64 a -0.55), lo que significa que hubo una mayor reducción en el nivel de HbA1C en los pacientes tratados con empagliflozina que en los tratados con placebo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (el IC 95% no incluye el 0 de la no diferencia). En la semana 94, la diferencia media ajustada fue de -0.47 puntos porcentuales (IC 95%, -0.54 a -0.41), y en la semana 206, de -0.36 puntos porcentuales (IC 95%, -0.51 a -0.20). En base al punto de corte de mejoría en al menos 0.5% el valor de la HbA1C ampliamente utilizado para determinar relevancia clínica, no existiría una diferencia clínica relevante en el control de la glucemia entre ambos brazos de estudio (Nathan, Buse et al. 2009).

Resultados sobre seguridad

En cuanto a la seguridad, 2118 (90.4 %) del grupo de empagliflozina 25 mg y 2139 (91.7%) de participantes del grupo placebo presentaron algún tipo de evento adverso. El RR de presentar un evento adverso fue de 0.99 [IC 95%: 0.97-1.00], no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (calculado por equipo técnico IETSI). Además, 913 (39.0 %) del grupo empagliflozina 25 mg y 988 (42.3 %) de participantes del grupo placebo presentaron eventos adversos serios (RR = 0.92, IC 95%: 0.86-0.99, calculado por equipo técnico IETSI), observándose 79 (3.4 %) y 119 (5.1 %) muertes debido a eventos adversos serios, respectivamente. En cuanto al número de pacientes que discontinuaron el tratamiento por eventos adversos, este fue de 453 (19.4%) en el grupo placebo y 397(17.0 %) en el grupo empagliflozina 25 mg, respectivamente (RR= 0.87, IC 95%: 0.77-0.99, calculado por el equipo técnico IETSI).

Análisis crítico

Los estudios de no inferioridad, como es el caso del estudio EMPA-REG OUTCOME, tienen como hipótesis nula que el desenlace primario con el tratamiento experimental es peor que el tratamiento de control dentro un margen preespecificado (D'Agostino Sr, Massaro, and Sullivan 2003, Fleming et al. 2011). El margen en el estudio EMPA-REG OUTCOME emplea una recomendación dada por FDA para establecer seguridad de nuevas terapias antidiabéticas en pacientes con DM2 (límite superior del IC 95% del HR menor a 1.3). Teniendo presente que el objetivo del estudio fue demostrar la no inferioridad de empagliflozina (10 o 25 mg) comparada al placebo en un desenlace compuesto de eventos cardiovasculares la interpretación de los resultados debe realizarse teniendo esa perspectiva. Como resultado del estudio EMPA-REG OUTCOME, el HR (o cociente de riesgos instantáneos) de presentar el desenlace primario (muerte de origen cardiovascular, IMA no fatal [excluyendo IMA silente] y ACV no fatal) en el grupo de empagliflozina fue no inferior al del grupo placebo (HR 0.86, IC 95% 0.74 - 0.99). Adicionalmente, se debe mencionar que en el estudio EMPA-REG OUTCOME, empagliflozina no fue inferior al placebo para el desenlace primario en el subgrupo de que recibieron insulina, aunque se debe precisar que los resultados para este subgrupo fueron presentados de forma agrupada para empagliflozina de 10 o 25 mg, no pudiéndose de esta forma analizarse el resultado obtenido con la dosis de interés (25 mg).

La toma de decisiones de uso de medicamentos requiere pruebas de superioridad. Los resultados del estudio EMPA-REG OUTCOME muestran que empagliflozina 25 mg no fue superior al placebo en el desenlace primario: eventos cardiovasculares (RR 0.87, IC 95%: 0.74 – 1.02, p=0.096). Con respecto al desenlace muerte cardiovascular se observa que, si bien existieron diferencias estadísticamente significativas, el tamaño del efecto fue

pequeño, es decir, las diferencias porcentuales fueron mínimas (3.5 % vs 5.9 %), por lo que el bajo valor de p reflejaría el gran tamaño de muestra del estudio (2342 pacientes en el grupo empagliflozina 25 mg y 2333 en el grupo placebo). Además, este resultado debe ser evaluado como exploratorio dado que el análisis estadístico planteado en el estudio no fue elaborado para evaluar hipótesis con múltiples desenlaces primarios. Esta situación también aplicaría para el desenlace secundario de hospitalizaciones debido a falla cardíaca, resultado también de tipo exploratorio en el estudio EMPA-REG OUTCOME.

En línea con lo anteriormente mencionado, sobre la toma de decisiones en salud, se encontró que la adición de empagliflozina a una terapia base para DM2 fue superior al placebo en la reducción de la mortalidad por cualquier causa (RR = 0.68 [IC 95%: 0.55 - 0.84], $p < 0.001$, cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI) y por ECV (RR de 0.60 [IC 95%: 0.46 - 0.78], $p < 0.001$, cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI). De este modo, el empleo de empagliflozina 25 mg brindaría un beneficio adicional en un desenlace relevante para los pacientes con DM2 como es la mortalidad, teniendo presente que las ECV son causa principal de muerte para esta población.

El efecto de la empagliflozina 25 mg en los niveles de HbA1C con empagliflozina 25 mg en la semana 206 (equivalente a -0.36 puntos porcentuales) fue inferior a la diferencia clínicamente relevante empleada en la literatura (diferencia en 0.5 puntos porcentuales). De este modo, el efecto de empagliflozina en HbA1C es modesto como para poder explicar el beneficio en protección frente a eventos cardiovasculares. Dado que no se encontró beneficio en la reducción del valor porcentual de la HbA1C, se ha señalado que la razón posible de la reducción de la mortalidad por eventos cardiovasculares puede ser el efecto diurético de la empagliflozina contra la falla cardíaca, basado en el hallazgo del resultado exploratorio "hospitalización por falla cardíaca" y dado que, en la evaluación de todas las muertes por enfermedad cardiovascular, el empeoramiento de la falla cardíaca fue más frecuente en el grupo placebo.

En cuanto a la seguridad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre empagliflozina 25 mg y el placebo. Los productos farmacéuticos del grupo farmacológico SGLT2 (grupo farmacológico de empagliflozina) son la última clase de agentes antihiper glucémicos que han obtenido aprobación de uso por la FDA para pacientes con DM, actuando a través de un nuevo mecanismo que reduce la reabsorción tubular renal de glucosa y que produciría beneficios en el control glucémico y en la pérdida de peso y control de la presión arterial (Hsia, Grove et al. 2017). La FDA ha reportado alertas sobre otros medicamentos del grupo SGLT2 como canagliflozina y dapagliflozina, en relación a posible causalidad en fallo renal agudo, amputación no traumática de miembros inferiores, fracturas óseas y cetoacidosis diabética (AEMPS 2016, Farjo, Kidd et al. 2016, FDA 2016). Por ello, si bien los SGLT2 se presentan como

un grupo farmacológico con beneficios para la terapia de pacientes con DM, son necesarios mayores estudios que confirmen la seguridad de estas tecnologías para la población de interés dada su corta experiencia de uso al ser una familia farmacológica nueva (Scheen 2019).

Se debe precisar que los resultados del estudio EMPA-REG OUTCOME fueron presentados para una población evaluada mediante el análisis por intención de tratamiento modificado. El empleo de una población evaluada mediante el análisis por intención de tratamiento en un estudio de no inferioridad es proclive a presentar sesgos siendo que la pérdida de seguimientos de los pacientes podría hacer que los resultados tiendan a la no inferioridad entre brazos de estudio. Por ello, se suele recomendar el reporte de resultados en la población evaluada mediante el análisis por intención de tratamiento y por protocolo para los estudios de no inferioridad (Head, Kaul et al. 2012). A pesar de esta posible limitación, el porcentaje de pérdidas en el estudio EMPA-REG OUTCOME fue similar entre ambos grupos de comparación, lo que haría pensar que la probabilidad de introducción de sesgos debido a esa causa sería baja.

El estudio EMPA-REG OUTCOME presentó un diseño con doble ciego, aunque no se brindó aclaración respecto al enmascaramiento en el protocolo. Siendo que la misma compañía productora de empagliflozina financió el estudio y a los autores de la publicación, el no poderse determinar si los miembros de los centros de investigación tuvieron o no acceso a los resultados de los exámenes clínicos de los participantes del estudio (exámenes de sangre y orina), genera riesgo de sesgo por desarrollo (*performance bias*, en inglés). Adicionalmente, el protocolo del estudio EMPA-REG OUTCOME tuvo cinco versiones en total. La tercera enmienda del protocolo, publicada más de un año después del inicio del reclutamiento, anuncia la exclusión de los IMA silentes de la variable compuesta principal, incluyéndolos como desenlace IMA no fatal. La cuarta enmienda del protocolo, publicada tres años después de iniciado el reclutamiento y tras realizarse el análisis intermedio presentó un cambio para determinar la detención del ensayo al alcanzar la cifra de 691 eventos para el desenlace principal ampliándolo a un mínimo de 691 eventos. En la evaluación final del estudio, se evaluaron 772 eventos. Llama la atención que hubiera un aumento del número de participantes una vez que ya se tenían resultados del estudio con otro tamaño de muestra calculado, siendo que este cambio podría tener implicancias en la significancia de los resultados encontrados para el desenlace principal de interés. De esta forma, existió la posibilidad de incurrir en la introducción de sesgos durante el desarrollo del estudio, a pesar del empleo de un doble ciego en el desarrollo del estudio.

Finalmente, si bien la aleatorización realizada en el estudio EMPA-REG OUTCOME debería asegurar una distribución equitativa, en este estudio se estratificó la

aleatorización según el valor de HbA1C (<8,5 % o ≥8,5 %), IMC (<30 o ≥ 30), función renal estimada (TFG: 30 a 59 ml, 60 a 89 ml, o ≥90 ml por minuto por 1,73 m²), y región geográfica (América del Norte [más Australia y Nueva Zelanda], América Latina, Europa, África o Asia), no incluyéndose variables como el tratamiento basal para la DM, sobre todo teniéndose presente que la estratificación se dio para dos brazos activos y uno de placebo. A pesar de ello, los brazos de estudio en EMPA-REG OUTCOME presentaron proporciones similares de participantes según las opciones de terapia para la DM2 (incluyendo los participantes que ingresaron al estudio que tenían terapia con insulina). Adicionalmente, no se reportó el número de participantes que recibían insulina previamente al inicio del ECA ni la dosis de insulina en UI que recibían ni si la insulina era dada en monoterapia o en combinación con terapia vía oral. Este diseño limita la extrapolación de resultados para nuestra población de interés (pacientes en terapia con empagliflozina 25 mg), siendo además que los resultados según subgrupo basal de terapia con insulina para los brazos activos fueron reportados de forma agrupada (empagliflozina 10 y 25 mg) no pudiéndose determinar específicamente los resultados para los participantes que recibieron empagliflozina 25 mg.

En ese sentido, y de acuerdo con el diseño del estudio, se concluye que empagliflozina no es inferior al placebo en la prevención de eventos cardiovasculares y que, además, la evidencia del estudio muestra que no hay diferencias estadísticamente significativas entre empagliflozina 25 mg y el placebo en el riesgo de presentar el desenlace de evento cardiovascular. Los participantes que recibieron empagliflozina 25 mg presentaron una menor tasa de mortalidad por cualquier causa o por ECV. No se observan diferencias clínicamente relevantes en el control glucémico. Finalmente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de eventos adversos.

V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión sobre la mejor evidencia disponible, hasta marzo de 2019, sobre el uso de eficacia y seguridad de empagliflozina 25 mg asociada a insulina y metformina, en comparación con insulina y metformina, en pacientes adultos con DM2 y ECV establecida. Como resultado de la búsqueda, se encontró dos GPC elaboradas por la ADA y por SIGN, tres ETS realizadas por NICE, IQWIG y SMC, así como un ECA denominado EMPA-REG OUTCOME.

La GPC de ADA señala que, para pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, se puede adicionar un medicamento antihiper glucémico que haya demostrado reducir los eventos cardiovasculares mayores y la mortalidad cardiovascular, como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (incluyendo empagliflozina) y los agonistas del receptor del GLP-1, siendo esta recomendación útil para el presente dictamen. El estudio EMPA-REG OUTCOME es señalado como evidencia para realizar esta recomendación. Por su parte, la GPC de SIGN no menciona a la empagliflozina u otra tecnología de su grupo farmacológico, dentro de las alternativas a brindar a pacientes con DM2 y ECV establecida.

Sobre las ETS, NICE señala que, en comparación con el placebo, la empagliflozina ha demostrado ser eficaz como un complemento para la terapia con insulina para reducir la HbA1C, el peso corporal y presión arterial sistólica, así como que el uso de esta tecnología está dentro del umbral de costo-efectividad tolerable por el sistema sanitario del Reino Unido. Para el SMC, empagliflozina podría usarse como complemento a la terapia de insulina en combinación con insulina más el tratamiento estándar debido a que demostró ser superior al placebo para el control glucémico. Por su parte, IQWIG menciona que no se dispuso de evidencia para analizar la utilidad de adicionar empagliflozina a un régimen terapéutico de insulina con o sin un agente antidiabético. De esta forma, si bien NICE y SMC encuentran beneficio en adicionar empagliflozina a regímenes terapéuticos de insulina, este beneficio estaría dado en el control glucémico de la enfermedad, no indicándose el beneficio que tendrían en desenlaces clínicos de interés para el paciente con DM2 no controlada y ECV establecida como los eventos cardiovasculares, siendo estos pacientes la población de interés para el presente dictamen.

El estudio EMPA-REG OUTCOME fue un estudio aleatorizado, doble ciego, fase III, controlado por placebo, de no inferioridad, que tuvo como objetivo evaluar el efecto de empagliflozina administrada una vez al día (dosis de 10 mg o 25 mg) en un desenlace cardiovascular de tipo compuesto, incluyendo la muerte de origen cardiovascular, IMA no

fatal (excluyendo IMA silente), y ACV no fatal. El estudio aporta evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO porque no evaluó el uso de empagliflozina 25 mg agregado a la terapia estándar de interés (insulina con metformina) comparada con la terapia estándar, sino que evaluó su uso en combinación con diferentes tipos de terapia antidiabética, incluyendo la insulina con o sin metformina, siendo de esta forma heterogénea la terapia de base para la DM2 de base que presentaban los participantes. Adicionalmente, la forma de presentación de los datos y resultados no permite conocer el número de participantes en los brazos de estudio (intervención o comparador) que recibían alguna de las terapias de estudio por lo que no puede conocerse la eficacia o seguridad del empleo de empagliflozina en el subgrupo de participantes que pertenecerían a la población de interés para el presente dictamen.

Los resultados del estudio EMPAREG-OUTCOME mostraron que empagliflozina (10 o 25 mg) fue no inferior al placebo en la prevención de eventos cardiovasculares. De igual manera, para el subgrupo de pacientes tratados con terapia insulínica, los resultados mostraron que empagliflozina no fue inferior al placebo en la prevención de eventos cardiovasculares. Cabe precisar que, para este subgrupo de interés, solo se presentaron los resultados combinados para ambas dosis de empagliflozina, no pudiéndose conocer los hallazgos de manera individual para la dosis de interés de 25 mg. Para la muerte por cualquier causa, se presentó una diferencia estadísticamente significativa, entre el grupo de empagliflozina (5.6 %) y placebo (8.3 %), al igual que para el total de muertes de causa cardiovascular (3.5 % vs 5.9 %, respectivamente). Basado en las guías NICE para hipertensión, para considerarse una diferencia mínima clínicamente relevante en términos de: mortalidad, incidencia de accidente cerebrovascular, IMA o desenlaces primarios compuestos, las diferencias deben ser como mínimo de entre el 10 a 15 % para que el beneficio obtenido sería modesto. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en otros desenlaces de interés como ACV, IMA, control glucémico (HbA1C) y eventos adversos. La implicancia de estos resultados radica en la relación que tendrían con el mecanismo de acción que explicaría un posible beneficio de empagliflozina para pacientes con DM y ECV establecida.

En el estudio EMPAREG-OUTCOME se presentó un aumento del tamaño de la muestra durante la conducción del estudio, siendo que un mayor número de participantes podría tener implicancias en la significancia de los resultados obtenidos para los desenlaces de interés. De este modo, a pesar de que en el estudio no lo dicen, luego de todo lo observado, pareciera que es un ensayo adaptativo debido a las múltiples cambios en el protocolo (cuatro en total), siendo que algunos de los mismos se dieron posterior a la medición de algunos desenlaces, por lo que el protocolo original no se ha respetado incluso cuando el estudio ya estaba en marcha, incluyéndose cambio de tamaño de muestra y exclusión de diagnósticos considerados inicialmente como parte del desenlace

primario (pacientes con IMA silente). Así mismo, llama la atención que se haya planteado inicialmente un ensayo de no inferioridad cuando se tenía planteado medir superioridad, más aún cuando se usa placebo como comparador. Siendo que los estudios de superioridad son los ideales para la toma de decisión de incluir un producto farmacéutico como parte del listado de medicamentos de un sistema sanitario, hubiera sido ideal que el estudio EMPA-REG OUTCOME haya sido diseñado para evaluar directamente superioridad para desenlaces cardiovasculares, y para fines de este dictamen, en la población de interés.

Así, la evidencia disponible a la actualidad, proveniente únicamente del estudio EMPA-REG OUTCOME, indica que empagliflozina no es inferior al placebo en la disminución de eventos cardiovasculares en pacientes con DM2 no controlada y ECV establecida, y que, se presentó una menor mortalidad por cualquier causa o por ECV en el grupo de empagliflozina 25 mg comparado con el grupo control (placebo). Además, el perfil de seguridad fue similar entre el empleo de empagliflozina 25 mg y placebo.

VI. CONCLUSIONES

- En el presente documento, se evaluó la mejor evidencia científica disponible hasta marzo 2019 en relación a la eficacia y seguridad de empagliflozina 25 mg asociada a insulina y metformina, en comparación con insulina y metformina, en pacientes adultos con DM2 no controlada y ECV establecida.
- En relación a la GPC de ADA se menciona que se puede adicionar un medicamento antihiper glucémico que haya demostrado reducir eventos cardiovasculares mayores o mortalidad de origen cardiovascular, incluyendo dentro de esta posibilidad a la empagliflozina. Para esta recomendación, ADA empleó los datos del estudio EMPA-REG OUTCOME, documento descrito en este dictamen. La GPC de SIGN menciona que, a la fecha de su elaboración, no existe evidencia del beneficio de algún grupo farmacológico para el tratamiento de la DM en desenlaces cardiovasculares.
- Las ETS de NICE y SMC encuentran beneficio en adicionar empagliflozina a regímenes terapéuticos de insulina, siendo este beneficio dado para el control glucémico de la enfermedad, no habiéndose evaluado el beneficio de adicionar empagliflozina en eventos cardiovasculares para el paciente con DM2 no controlada y ECV establecida. IQWiG menciona que no se dispuso de evidencia para analizar la utilidad de adicionar empagliflozina a un régimen terapéutico de insulina con o sin un agente antidiabético. De esta forma, se observó una discordancia entre las conclusiones elaboradas por las agencias de ETS, las que a su vez no fueron específicas para la población de interés ni evaluaron desenlaces de relevancia para la población de interés (eventos cardiovasculares).
- El estudio EMPA-REG OUTCOME, estudio aleatorizado, doble ciego, fase III, controlado por placebo, de no inferioridad, evaluó los beneficios de adicionar empagliflozina a la terapia con insulina y metformina en pacientes con DM2 y ECV establecida en la prevención de eventos cardiovasculares. Los resultados mostraron que empagliflozina 25 mg fue no inferior al placebo en la disminución de eventos cardiovasculares. No se encontró diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de presentar un evento cardiovascular entre ambos brazos de estudio. Sobre la mortalidad, el grupo de empagliflozina presentó menor mortalidad por cualquier causa y menor mortalidad por causa cardiovascular en comparación al grupo control, siendo este resultado de igual forma encontrado para el subgrupo de pacientes que recibía insulina como terapia de base. No se encontró diferencias en el control glucémico (HbA1C). El perfil de seguridad (visto desde los eventos adversos) fue similar para ambos grupos.

- Se debe precisar que el estudio EMPA-REG OUTCOME aporta evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO del presente dictamen, ya que no evaluó el uso de empagliflozina 25 mg agregado a la terapia estándar de interés (insulina con metformina), sino que evaluó su uso en combinación con diferentes tipos de terapia antidiabética, no pudiéndose determinar el número de pacientes que específicamente recibieron las terapias de interés para el presente dictamen (terapia intensiva con insulina más metformina).
- No obstante, la escasa evidencia a la fecha sugeriría que el empleo de empagliflozina 25 mg brindaría un beneficio en desenlaces clínicos de interés como la mortalidad por cualquier causa y por eventos cardiovasculares en pacientes en terapia con insulina para pacientes con DM2 y ECV establecida. En línea con ello, los expertos señalan que el empleo de empagliflozina, aunque no produjera un beneficio clínicamente significativo en la HBA1C en los pacientes con DM2 y ECV establecida que participaron en el estudio EMPA-REG OUTCOME, podría en la práctica disminuir la dosis de insulina a administrar, lo que generaría un beneficio adicional para el paciente con DM2 y mal control metabólico.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, aprueba el uso de empagliflozina 25 mg para pacientes con DM2 no controlada, con ECV establecida, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la aparición de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

-

VII. RECOMENDACIONES

Luego de utilizar el producto farmacológico empagliflozina, los médicos tratantes deben de llevar un registro sistemático de los resultados clínicos y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**. Cada informe debe incorporar la siguiente información.

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N° 1)

- Mortalidad por cualquier causa
- Mortalidad cardiovascular
- HbA1C
- Hospitalización por cualquier causa
- Hospitalización por eventos cardiovasculares
- Eventos adversos

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Diabetes Association. 2018a. "8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment." *Diabetes Care* 40 (Supplement 1):S64-S74.

American Diabetes Association. 2018b. "Standards of medical care in diabetes—2019." *Diabetes Care* 42 (Supplement 1).

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

Aronow, Wilbert S, and Tatyana A Shamliyan. 2017. "Comparative effectiveness and safety of empagliflozin on cardiovascular mortality and morbidity in adults with type 2 diabetes." *Annals of translational medicine* 5 (23).

CADTH. 2015. "EMPAGLIFLOZIN." https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0488_complete_Jardiance-Oct-28-16.pdf.

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

ClinicalTrials.gov. 2018. "BI 10773 (Empagliflozin) Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME)." <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01131676>.

D'Agostino Sr, Ralph B, Joseph M Massaro, and Lisa M Sullivan. 2003. "Non-inferiority trials: design concepts and issues—the encounters of academic consultants in statistics." *Statistics in medicine* 22 (2):169-186.

DIGEMID. 2018. "Registro sanitario de productos." <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp>.

Dokken, Betsy B. 2008. "The pathophysiology of cardiovascular disease and diabetes: beyond blood pressure and lipids." *Diabetes Spectrum* 21 (3):160-165.

EMA. 2014. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_es.pdf.

Farjo, P. D., et al. (2016). "A case of euglycemic diabetic ketoacidosis following long-term empagliflozin therapy." *Diabetes Care* 39(10): e165-e166.

FDA. 2014. "JARDIANCE ®(empagliflozin) tablets, for oral use ". https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/204629s008lbl.pdf.

FDA (2016). "FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo

XR)." from <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-strengthens-kidney-warnings-diabetes-medicines-canagliflozin>.

Fleming, Thomas R, Katherine Odem-Davis, Mark D Rothmann, and Yuan Li Shen. 2011. "Some essential considerations in the design and conduct of non-inferiority trials." *Clinical Trials* 8 (4):432-439.

Garvey, W Timothy, Jeffrey I Mechanick, Elise M Brett, Alan J Garber, Daniel L Hurley, Ania M Jastreboff, Karl Nadolsky, Rachel Pessah-Pollack, Raymond Plodkowski, and Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. 2016. "American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity." *Endocrine Practice* 22 (s3):1-203.

Goldstein, David J. 1992. "Beneficial health effects of modest weight loss." *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity* 16 (6):397-415.

Handelsman, Y., Z. T. Bloomgarden, G. Grunberger, G. Umpierrez, R. S. Zimmerman, T. S. Bailey, L. Blonde, G. A. Bray, A. J. Cohen, S. Dagogo-Jack, J. A. Davidson, D. Einhorn, O. P. Ganda, A. J. Garber, W. T. Garvey, R. R. Henry, I. B. Hirsch, E. S. Horton, D. L. Hurley, P. S. Jellinger, L. Jovanovic, H. E. Lebovitz, D. LeRoith, P. Levy, J. B. McGill, J. I. Mechanick, J. H. Mestman, E. S. Moghissi, E. A. Orzech, R. Pessah-Pollack, P. D. Rosenblit, A. I. Vinik, K. Wyne, and F. Zangeneh. 2015. "American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015." *Endocr Pract* 21 Suppl 1:1-87. doi: 10.4158/ep15672.gl.

Head, S. J., et al. (2012). "Non-inferiority study design: lessons to be learned from cardiovascular trials." *Eur Heart J* 33(11): 1318-1324

Hsia, D. S., et al. (2017). "An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus." *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 24(1): 73-79.

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

IQWIG. 2016. "<https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a16-12-empagliflozin-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.7311.html>."

<https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a16-12-empagliflozin-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.7311.html>.

Knowler, William C, Elizabeth Barrett-Connor, Sarah E Fowler, Richard F Hamman, John M Lachin, Elizabeth A Walker, and David M Nathan. 2002. "Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin." *The New England journal of medicine* 346 (6):393-403.

Matheus, A. S., L. R. Tannus, R. A. Cobas, C. C. Palma, C. A. Negrato, and M. B. Gomes. 2013. "Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update." *Int J Hypertens* 2013:653789. doi: 10.1155/2013/653789.

NICE. 2015. "Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes ". <https://www.nice.org.uk/guidance/ta336>.

Nathan, D. M., et al. (2009). "Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes." *Diabetes Care* 32(1): 193-203.

Pastors, Joyce Green, Hope Warshaw, Anne Daly, Marion Franz, and Karmeen Kulkarni. 2002. "The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management." *Diabetes care* 25 (3):608-613.

Rivellese, A. A., G. Riccardi, and O. Vaccaro. 2010. "Cardiovascular risk in women with diabetes." *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20 (6):474-80. doi: 10.1016/j.numecd.2010.01.008.

Rothberg, Amy E, Laura N McEwen, Andrew T Kraftson, Christine E Fowler, and William H Herman. 2014. "Very-low-energy diet for type 2 diabetes: an underutilized therapy?" *Journal of diabetes and its complications* 28 (4):506-510.

Salsali, A, G Kim, HJ Woerle, UC Broedl, and S Hantel. 2016. "Cardiovascular safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of data from randomized placebo-controlled trials." *Diabetes, Obesity and Metabolism* 18 (10):1034-1040.

Scottish Medicines Consortium. 2014. "empagliflozin 10mg and 25mg tablet (Jardiance®)." <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/empagliflozin-jardiance-fullsubmission-99314/>.

Scheen, A. J. (2019). "An update on the safety of SGLT2 inhibitors." *Expert Opin Drug Saf* 18(4): 295-311.

SIGN. 2017. "Management of diabetes. A national clinical guideline." <https://www.sign.ac.uk/assets/sign116.pdf>.

Tuomilehto, Jaakko. 2013. "The emerging global epidemic of type 1 diabetes." *Current diabetes reports* 13 (6):795-804.

UKPDS Group. 1990. "UK Prospective Diabetes Study 7: response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients." *Metabolism* 39 (9):905-912.

Villena, Jaime E. 2015. "Diabetes mellitus in Peru." *Annals of global health* 81 (6):765-775.

Wu, Jason HY, Celine Foote, Juuso Blomster, Tadashi Toyama, Vlado Perkovic, Johan Sundström, and Bruce Neal. 2016. "Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis." *The lancet Diabetes & endocrinology* 4 (5):411-419.

Zinman, B., C. Wanner, J. M. Lachin, D. Fitchett, E. Bluhmki, S. Hantel, M. Mattheus, T. Devins, O. E. Johansen, H. J. Woerle, U. C. Broedl, and S. E. Inzucchi. 2015. "Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes." *N Engl J Med* 373 (22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720

IX. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir empagliflozina 25 mg, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos, los cuales deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del producto farmacéutico al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo N° 07 de la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**:

<p>Diagnóstico/ condición de salud</p>	<p>Pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 con un índice de masa corporal (IMC) ≤ 45 y una tasa de filtración glomerular estimada (TEFG) ≥ 30 ml por minuto por $1,73 \text{ m}^2$ de superficie corporal, con alto riesgo de presentar eventos cardiovasculares, definido por la presencia de uno o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Historial de infarto de miocardio - Evidencia de enfermedad coronaria de múltiples vasos (≥ 2 arterias coronarias principales o la arteria coronaria principal izquierda) - Evidencia de enfermedad coronaria de un solo vaso, $\geq 50\%$ de estrechamiento luminal durante angiografía sin revascularización exitosa posterior. - Angina inestable > 2 meses con evidencia de enfermedad de la arteria coronaria de uno o más vasos - Antecedente de ictus (isquémico o hemorrágico) - Enfermedad arterial periférica oclusiva documentada por: angioplastia de extremidades, colocación de stent o cirugía de derivación, amputación de extremidades o pies debido a insuficiencia circulatoria, evidencia de estenosis significativa de la arteria periférica ($> 50\%$ en angiografía o $> 50\%$ o hemodinámicamente significativa a través de métodos no invasivos) en una extremidad, o índice tobillo-brazo < 0.9 en ≥ 1 tobillo.
<p>Grupo etario</p>	<p>Mayores de 18 años</p>
<p>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</p>	<p>12 meses</p>
<p>Condición clínica</p>	<p></p>

<p>del paciente para ser apto de recibir el medicamento</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de diabetes mellitus 2 con enfermedad cardiovascular establecida. 2. Fracaso en el control glucémico aún con el empleo de terapia convencional (terapia intensiva con insulina más metformina).
<p>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> - - - <p>HbA1C Electrocardiograma Ecocardiografía</p>
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada a al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESALUD-2016</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 2. Mortalidad por cualquier causa 3. Mortalidad por un evento cardiovascular 4. HbA1C 5. Hospitalizaciones 6. Ecocardiografía <p>Eventos adversos</p>
<p>Criterios para la suspensión del medicamento.</p>	<ol style="list-style-type: none"> a. b. Intolerancia, reacción alérgica, sospecha de reacción adversa seria. c. Falta de eficacia. Negativa de uso por parte del paciente.

*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de endocrinología y de los establecimientos de salud nivel III-1 con capacidad resolutoria acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed.

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 30 enero del 2019	Resultado
Estrategia	#1 "empagliflozin" [Supplementary Concept] OR "empagliflozin" [tiab] OR "1-chloro-4-(glucopyranos-1-yl)-2-(4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)benzyl)benzene"[tiab] OR "BI 10773" [tiab] OR "BI10773" OR "BI-10773" OR "Jardiance"	896
	#2 ("Diabetes Mellitus" [Mesh] OR "Diabetes Mellitus"[tiab] OR "diabetes"[tiab] OR "DM"[tiab] OR "type II diabetes"[tiab])	614185
	#3 "Cardiovascular Diseases" [Mesh] OR "Myocardial infarction"[Mesh] OR "Heart Failure"[Mesh] OR "Stroke"[Mesh] OR "Cardiovascular Diseases"[tiab] OR "Myocardial* infarction*"[tiab] OR Infarction*[tiab] OR Stroke*[tiab] OR Heart Attack*[tiab] OR "Heart Decompensation"[tiab] OR "Heart Failure"[tiab] OR "Myocardial Failure"[tiab] OR "Congestive Heart Failure"[tiab] OR "Stroke*"[tiab] OR "Cerebrovascular Accident*"[tiab] OR CVA*[tiab] OR "Cerebrovascular Apoplexy" [tiab] OR "Brain Vascular Accident*"[tiab] OR "Cerebrovascular Stroke*"[tiab] OR "Apoplexy"[tiab] OR "Cerebral Stroke*"[tiab]	2397761
	#4 #1 AND #2 AND #3	319

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Scopus.

Base de datos	Scopus (https://www.scopus.com/) Fecha de búsqueda: 30 enero del 2019	Resultado
Estrategia	#1 INDEXTERMS ({empagliflozin}) OR TITLE-ABS-KEY ({empagliflozin} OR {1-chloro-4-(glucopyranos-1-yl)-2-(4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)benzyl)benzene } OR {BI 10773} OR {BI10773} OR { BI-10773} OR{Jardiance})	163

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library.

Base de datos	Cochrane Library (http://www.cochranelibrary.com/) Fecha de búsqueda: 30 enero del 2019	Resultado
Estrategia	#1 empagliflozin OR BI 10773 OR BI10773 OR BI-10773 OR Jardiance	1

Tabla 4. Estrategia de búsqueda en LILACS.

Base de datos	LILACS (http://lilacs.bvsalud.org/es/) Fecha de búsqueda: 30 enero del 2019	Resultado
Estrategia	#1 "empagliflozin" OR "BI 10773" OR "BI10773" OR "BI-10773" OR "Jardiance"	2