

DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE EL POSICIONAMIENTO DE LOS ANTIDIABÉTICOS NO INSULÍNICOS (ADNI) EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.

Enero de 2018

Autoría: Grupo de trabajo para el posicionamiento de antidiabéticos

Miguel Aguirre Sánchez-Covisa. J. S. de Endocrinología y Nutrición. H. G. U. Ciudad Real.

Visitación Álvarez de Frutos. J. S. de Endocrinología y Nutrición. H. U. Guadalajara.

Jaime Aranda Regules. Director Médico. Gerencia de Atención Integrada de Cuenca.

Benito Blanco Samper. J. S. de Endocrinología y Nutrición. H. N. S. P. Talavera de la Reina.

Francisco Botella Romero. J. S. de Endocrinología y Nutrición. C. H. U. Albacete.

Dulce María Calderón Vicente. J. S. de Endocrinología y Nutrición. H. V. L. Cuenca.

Raúl Calvo Rico. Médico de Familia. Centro de Salud de Camarena. Toledo.

María Belén de la Hija Díaz. Farmacéutica de A.P. G. A. I. Talavera de la Reina.

Carmen Encinas Barrios. J. Área de Farmacia. Dir. Gral. Asistencia Sanitaria.

José López López. J. S. de Endocrinología y Nutrición. C. H. de Toledo.

César Lozano Suárez. Médico de Familia. Centro de Salud de Almagro, Ciudad Real.

José Manuel Paredero Domínguez. Farmacéutico de Atención Primaria. G. A. I. Guadalajara.

Juan Pablo Pérez Veiga. J. S. Atención Farmacéutica. Dir. Gral. Asistencia Sanitaria

Pedro José Pines Corrales. F.E.A. de Endocrinología y Nutrición. H. G. Almansa

Juan Carlos Valenzuela Gámez. J. S. Farmacia. H. Mancha-Centro, Alcázar de San Juan

1. Introducción

El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con ADNI incluye un amplio conjunto de fármacos que en función de sus mecanismos de acción se pueden agrupar de la siguiente forma¹:

- Aumento de la sensibilidad a la insulina endógena:
 - Biguanidas: **metformina (MET)**.
 - Tiazolidindionas: **pioglitazona (PIO)**
- Aumento de la secreción/liberación de insulina endógena:
 - **Sulfonilureas (SU)**
 - Meglitinidas: **repaglinida (REP)**
- Reducción de la absorción digestiva de glucosa:
 - Inhibidores de las alfa-glucosidasas.
 - Fibra vegetal y derivados.
- Potenciadores del efecto incretina
 - **Inhibidores de la DPP-4 (iDPP-4)**
 - **Análogos de GLP-1 (aGLP-1)**
- Inhibidores de la recaptación renal de glucosa
 - **Inhibidores de SGLT-2 (iSGLT-2)**

La búsqueda de fármacos que permitiesen un mejor control glucémico del paciente diabético tipo 2, unido a un menor riesgo de hipoglucemias y de otros efectos secundarios, promovió la intensa investigación en **nuevos grupos farmacoterapéuticos**. La irrupción en el mercado a partir del año 2007 de estos nuevos grupos ha supuesto un impacto presupuestario de primer orden.

Así en el **SESCAM** durante el periodo **2008-2016** el coste anual por paciente tratado con ADNI ha experimentado un incremento de 104 a 334 euros, y el coste total anual del subgrupo ha pasado de **11 a 45 millones de euros**. En este periodo, el número de pacientes tratados ha crecido un 31 %, registrándose en el 2016, un total de **134.924 pacientes tratados**.

El objetivo de este consenso ha sido revisar la **evidencia** disponible sobre los beneficios y riesgos que pueden aportar los diferentes fármacos hipoglucemiantes, con el fin de fundamentar **recomendaciones** que puedan ser útiles para hacer la mejor selección posible.

Existen numerosas guías, protocolos y recomendaciones²⁻⁸ acerca del manejo farmacológico más adecuado de la diabetes mellitus tipo 2, que incluyen algoritmos de tratamiento farmacológico. Todas las recomendaciones coinciden en los siguientes puntos:

- Importancia de las **medidas no farmacológicas** (recomendaciones de dieta sana, actividad física, hábitos de vida saludables y educación terapéutica).
- **Tratamiento escalonado** con la **metformina**, siempre como primera opción en monoterapia o terapia combinada.
- Las **sulfonilureas** y la **pioglitazona** mantienen su posición como tratamientos recomendados a la hora de combinarse con metformina, cuando no se alcanzan los objetivos deseados en monoterapia.
- La **repaglinida**, con un mecanismo de acción similar a las SU, es útil en pacientes con ingestas irregulares o con insuficiencia renal grave.
- Los **iDPP4**, **iSGLT2** y **aGLP1**, se vienen contemplando en los últimos años como alternativas.
- El **tratamiento con insulina** es una alternativa en cualquier momento de la evolución de la enfermedad.

La **American Diabetes Association (ADA)**², que de manera anual aporta una actualización de la evidencia disponible en el manejo de la diabetes, en su algoritmo refiere ventajas e inconvenientes de cada uno de los grupos. Recoge como criterio de selección del tratamiento farmacológico que éste debe estar orientado al paciente, teniendo en cuenta consideraciones sobre eficacia, enfermedad cardiovascular establecida, riesgo de hipoglucemia, impacto en el peso, efectos renales, potenciales efectos adversos, coste y preferencias de los pacientes.

Destaca por su rigor metodológico, por su grado de actualización, y por la aplicación de criterios de eficiencia, la directriz para el manejo de la diabetes tipo 2 en adultos del **NICE británico**³, la cual añade criterios de selección específicos para determinados grupos de fármacos:

- La prescripción de **pioglitazona** requiere previamente evaluar cuidadosamente los riesgos de insuficiencia cardiaca, cáncer de vejiga o fracturas óseas.
- El uso de **iSGLT2** se considera en monoterapia o terapia combinada, tras haber contemplado otras alternativas (incluyendo las SU)
- La utilización de **aGLP-1** en combinación con antidiabéticos orales sólo se considera una opción si la terapia triple no es eficaz, no es tolerada o está contraindicada, para los adultos con diabetes tipo 2 con:
 - IMC > 35 kg/m² y problemas médicos psicológicos u otros específicos asociados con la obesidad
 - IMC < 35 kg/m² para los que la terapia de insulina podría tener implicaciones importantes en el trabajo o en los que la pérdida de peso beneficiaría otras comorbilidades significativas relacionadas con la obesidad.

La continuación del tratamiento se condiciona al cumplimiento de los objetivos terapéuticos a los 6 meses (disminución de peso $\geq 3\%$ y de HbA1c $\geq 1\%$)

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, ha publicado 10 **Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT)**⁹⁻¹⁸ en relación con nuevos antidiabéticos (alogliptina, empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina, dulaglutida y albiglutida, solos o en asociación). Estos IPT, que tienen un carácter vinculante para el Sistema Nacional de Salud, posicionan a estos nuevos fármacos de la siguiente forma:

- **Monoterapia:** no son una opción terapéutica, salvo los iSGLT-2 que se contemplan en una tercera línea (cuando el resto de antidiabéticos no sean adecuados)
- **Terapia combinada doble:** alternativas en los casos de intolerancia o contraindicación a MET y SU.
- **Terapia combinada triple con MET y SU:** alternativa a la insulinización cuando ésta no sea apropiada.

El **posicionamiento preferente de las SU**, se debe a su amplia experiencia de uso y bajo coste, su elevada eficacia hipoglucemiante, y haber mostrado reducir las complicaciones microvasculares (UKPDS33). No obstante es importante resaltar que existen importantes diferencias en el perfil de seguridad entre ellas, siendo de las comercializadas en España, glisentida y glibenclamida las que se asocian con mayores efectos secundarios: hipoglucemias, aumento de peso y riesgo cardiovascular. Estos efectos adversos se han mostrado mucho menores con gliclazida, glimepirida y glipizida en parte debido a la escasa afinidad de estas SU por sus receptores extrapancreáticos y a la ausencia de metabolitos activos (salvo la glimepirida, que tiene un metabolito débilmente activo). En el caso de la gliclazida varios metaanálisis la han destacado del resto por sus ventajas en cuanto a riesgo bajo de hipoglucemias (semejante al de otros antidiabéticos) y mortalidad^{1, 19-25}.

Tras la retirada de la rosiglitazona, las agencias reguladoras de Estados Unidos (FDA) y de la Unión Europea (EMA), emitieron directrices^{26,27}, que obligan a los hipoglucemiantes que se comercializan a aportar información exhaustiva sobre su seguridad cardiovascular. Ello se traduce en numerosos estudios que responden a una pregunta concreta: **¿es seguro para los pacientes de alto riesgo cardiovascular administrar este fármaco?** y que como variable primaria utilizan una variable combinada relacionada con eventos cardiovasculares mayores (MACE). Si bien no arrojan información sobre la eficacia en prevención de las complicaciones macro y microvasculares en la población con diabetes, sí aportan datos adicionales que ayudan a seleccionar el paciente candidato a obtener un mejor resultado. Así:

- En los **estudios de seguridad con iDDP4** (SAVOR TIMI²⁸, EXAMINE²⁹, y TECOS³⁰), no hubo diferencias significativas en la variable MACE con saxagliptina, alogliptina y sitagliptina. En el caso de saxagliptina, se observó un aumento significativo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (3.5 vs 2.8 %) cuya relevancia en la población que no es de alto riesgo, no está clara.
- En los **estudios de seguridad con aGLP1** (LEADER³¹, ELIXA³⁵, EXSCEL³⁶), sólo la liraglutida redujo la variable MACE frente placebo (13% vs 14.9%; RR 0.87, IC95% (0.78-0.97). A los 36 meses, el descenso medio de HbA1c fue de 0,4%, y la reducción de peso media de 2,3 kg. No obstante el reducido tamaño del efecto, las cuestiones de comparabilidad que limitan la robustez de la evidencia, y los potenciales problemas de seguridad a largo plazo, no permiten aplicar estos resultados a recomendaciones claras sobre grupos de pacientes^{32,33,34}.
- En los **estudios de seguridad con iSGLT2** (EMPA-REG³⁷, CANVAS/CANVAS-R⁴⁰) la **empagliflozina** redujo de forma discreta la variable MACE frente a placebo (RAR 1,6%) después de 3 años de seguimiento. La relevancia clínica de este beneficio, obtenido con pacientes de alto riesgo cardiovascular mediante ensayos de diseños adaptativos, es cuestionable, tal como indica su IPT, ya que concurre la modificación de la variable principal, con la falta de concordancia de las variables individuales y de los resultados en distintas poblaciones (el beneficio se registra en regiones de Asia y Latinoamérica, pero no en Europa). El mecanismo por el cual se produce este beneficio aun no está claramente definido, siendo probablemente relevante el control de la presión arterial. La pérdida de peso media fue de 2 kg (1,2 kg en el grupo control).^{14,15,25,38,39} En el caso de **canagliflozina**, con una media de 3,6 años de seguimiento, aunque la tasa anual de MACE por 1.000 pacientes fue favorable a canagliflozina frente a placebo (26,9 vs 31,5), las variables individuales (incluida mortalidad cardiovascular) no alcanzaron significación estadística. El beneficio potencial sobre la función renal debe confirmarse con estudios adicionales. Por el contrario,

se confirmaron como efectos adversos, riesgos importantes que se han recogido en alertas de seguridad, como son el de amputaciones (6,3 vs 3,4 por 1000 pacientes año) y el de fracturas (15,4 vs 11,9 por 1000 pacientes año). Las tasas anuales de infecciones genitales fueron elevadas (34,9 vs 10,8 en hombres, y 68,8 vs 17,5 en mujeres). La reducción media de peso tras los 3,6 años de seguimiento fue de 1,6 kg

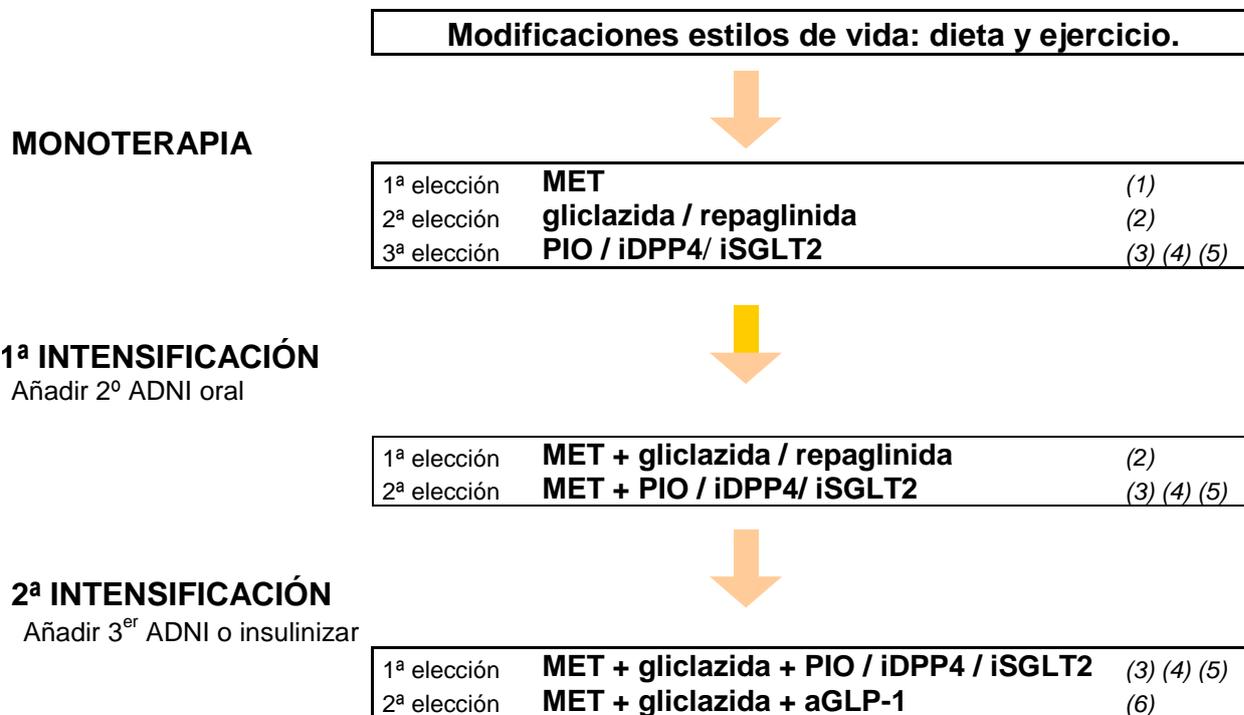
De acuerdo con todo lo anterior, el grupo de trabajo ha consensuado los siguientes algoritmos de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con antidiabéticos orales.

2.- Principios generales del tratamiento farmacológico.

Las decisiones relativas al tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2, deben estar fundamentadas **para cada paciente**, en cada uno de los siguientes criterios:

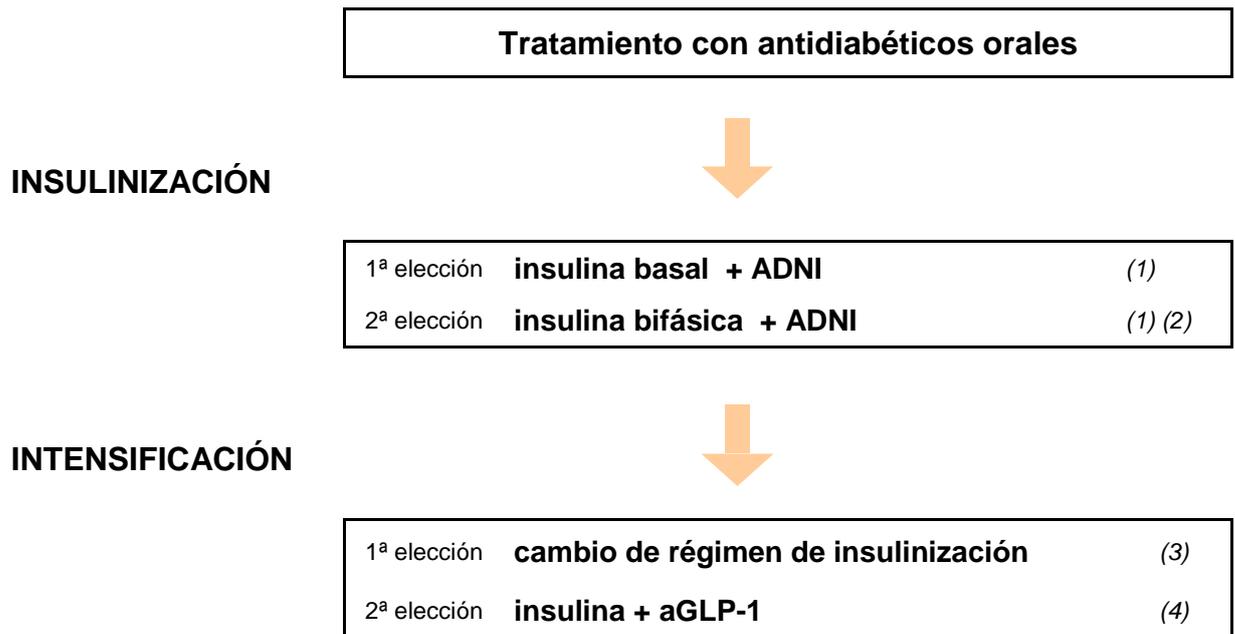
- Objetivo terapéutico, edad y tiempo de evolución de la diabetes.
- Comorbilidades y función renal.
- Información fiable y clínicamente relevante sobre beneficios y riesgos asociados a cada uno de los fármacos.
- Valoración de la respuesta individual al tratamiento a los 3-6 meses de su inicio. En caso de falta de respuesta, se suspenderá y/o se modificará el tratamiento.
- Valoración de forma continuada de la respuesta y de la adherencia al tratamiento.
- Coste incremental del tratamiento respecto a otras alternativas disponibles.

3.- Algoritmo de selección de ADNI.



- (1) La **metformina** es claramente de elección, salvo si $TFGe < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (utilizar la mitad de la dosis entre 30 y 45 ml/min/1,73m^2) o efectos gastrointestinales intolerables. No está contraindicada en caso de insuficiencia cardíaca o hepática controladas.
- (2) La **gliclazida** es el secretagogo de elección por su perfil de seguridad y eficacia, como alternativa a metformina o en asociación. Pueden valorarse **otras alternativas** terapéuticas en los pacientes más frágiles, con mayor riesgo de hipoglucemias graves, en pacientes con una $TFGe < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, con evento cardiovascular previo o en los pacientes con sospecha de reserva pancreática baja. En caso de $TFGe < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ o ingestas irregulares, es preferible el uso de **repaglinida**.
- (3) La **pioglitazona** no se debe utilizar en pacientes con Insuficiencia cardíaca o hepática, cáncer de vejiga, antecedentes de cetoacidosis diabética, osteoporosis o mujeres posmenopáusicas.
- (4) La **sitagliptina** es el iDPP4 incluido en la GFT del SESCAM con mayor experiencia de uso y evidencia de seguridad cardiovascular.
- (5) Los **iSGLT2** requieren $FGe > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ y se asocian a un riesgo frecuente de infecciones urogenitales que pueden desaconsejar su uso en determinados pacientes. La **canagliflozina** se ha asociado a riesgos de amputaciones y fracturas. En fases iniciales de la enfermedad hay alternativas con mayor experiencia de uso.
- (6) Los **aGLP-1** son una alternativa a la insulinización o a la triple terapia con antidiabéticos orales si es ineficaz, no se tolera o está contraindicada, y existen problemas médicos asociados con la obesidad del paciente (en todo caso $IMC > 30$). Discontinuar si a los 6 meses no se cumplen objetivos terapéuticos (disminución de peso $\geq 3\%$ y de $HbA1c \geq 0,7\%$).

4.-Algoritmo de insulinización en pacientes con ADNI



- (1) Además de la metformina, valorar mantener y ajustar el resto de **ADNI**. La financiación de la **insulina basal degludec** está restringida a pacientes que necesitan dos inyecciones basales diarias de insulina y que se caracterizan por riesgo relativamente alto de sufrir hipoglucemias.
- (2) La administración de **preparados bifásicos** (insulinas premezcladas) puede ser una alternativa a las basales en determinados pacientes.
- (3) Contemplar añadir **insulina (o análogo) de acción rápida** o la utilización de **preparados bifásicos**. Como última línea de tratamiento en pacientes no controlados, considerar la opción de la pauta **bolo basal**.
- (4) Los **aGLP-1** son una alternativa a la intensificación de la insulinización, si existen problemas médicos asociados con la obesidad del paciente (en todo caso IMC>30). Discontinuar si a los 6 meses no se cumplen objetivos terapéuticos (disminución de peso $\geq 3\%$ y de HbA1c $\geq 0,7\%$). En pacientes con eventos cardiovasculares previos, la liraglutida puede ser una opción preferente.

5. Tabla guía para el ajuste del tratamiento con ADNI en pacientes con insuficiencia renal.

Sobre la base de la elevada relevancia que tiene la monitorización de la función renal durante el tratamiento con ADNI, se incorpora al documento la siguiente tabla elaborada a partir de la información contenida en las fichas técnicas (FT) consultadas en diciembre de 2017.¹

Estadio de ERC	Moderada		Grave	Terminal
	3a	3b	4	5
TFGe ml/min/1,73m ²	59-45	44-30	29-15	<15
Metformina	Máx. 2.000 mg/día	Máx. 1.000 mg/día	Contraindicada	
Gliclazida	No requiere ajuste		Contraindicada	
Repaglinida	No requiere ajuste			
Pioglitazona	No requiere ajuste (1)			
Sitagliptina	Ajustar a 50 mg/día		Ajustar a 25 mg/día	
Vildagliptina	Ajustar a 50 mg/día			
Saxagliptina	Ajustar a 2,5 mg/día (1)			
Alogliptina	No requiere ajuste	Ajustar a 12,5 mg/día	Ajustar a 6,25 mg/día	
Linagliptina	No requiere ajuste			
Empaglifozina	No iniciar / ajustar a 10 mg/día	Interrumpir el tratamiento		
Canaglifozina	No iniciar / ajustar a 100 mg/día	Interrumpir el tratamiento		
Dapaglifozina	Interrumpir el tratamiento			
aGLP-1	No requiere ajuste (2)		No recomendada (3)	

(1) La pioglitazona y la saxagliptina no se recomiendan en pacientes en hemodiálisis.

(2) La FT de exenatida semanal no recomienda su uso en pacientes con IR moderada.

(3) La FT de liraglutida contempla su uso en IR grave sin necesidad de ajuste de dosis.

6. Tabla de eficiencia de combinaciones de antidiabéticos

A efectos de orientar la selección de antidiabéticos, en la siguiente tabla se informa sobre las combinaciones contempladas en fichas técnicas (SI/NO)¹, consultadas en diciembre de 2017, y su coste:

Combinaciones de antidiabéticos	MET	Gliclazida	PIO	iDPP4	iSGLT2	aGLP1
Gliclazida	SI	-	SI	SI	SI	SI
PIO	SI	SI	-	SI	SI#	SI
iDPP4	SI	SI	SI	-	SI+	NO
iSGLT2	SI	SI	SI#	SI+	-	NO
aGLP1	SI	SI	SI	NO	NO	-
Insulina NPH o bifásica	SI	SI	SI	SI	SI	SI++
Insulina glargina	SI	SI	SI	SI	SI	SI++
Insulina detemir o degludec	SI	SI	SI	SI	SI	SI++

Rojo: terapia que supera 1.200€/paciente/año.

Naranja: terapia que supera 600€/paciente/año.

Verde: terapia inferior a 600€/paciente/año.

No se recomienda la combinación de dapagliflozina con pioglitazona.¹⁸

+No hay información con vildagliptina, alogliptina y muy escasa con saxagliptina.¹¹⁻¹⁸

++La exenatida semanal no se ha estudiado en uso concomitante con insulina.¹

Complementando a la tabla anterior, se reflejan en las siguientes tablas los costes actualizados a enero de 2018, de las pautas con ADNI. Se marcan con fondo verde las pautas más eficientes, y en naranja las que suponen costes más elevados frente a otras alternativas. En el caso de los iDPP-4, dado que la insuficiencia renal incrementa los niveles plasmáticos del fármaco, el uso de pautas ajustadas es más eficiente que el de fármacos que no requieren ajuste.

Antidiabéticos orales	Dosis considerada	Coste tratamiento anual
Metformina	850 mg TID	42 €
Gliclazida	60 mg/día	73 €
Repaglinida	2 mg TID.	136 €
Pioglitazona	30 mg/día	392 €
Sitagliptina	100mg/día	675 €
Linagliptina	5 mg/día	723 €
Alogliptina	25 mg/día	540 €
Saxagliptina	5 mg/día	627 €
Vildagliptina	50 mg BID	630 €
Empagliflozina	10-25 mg/día	630 €
Canaglifozina	100 mg/día	622 €
	300 mg/día	949 €
Dapagliflozina	10 mg/día	624 €

Coste tratamiento anual de los iDPP-4 en pacientes con ERC				
TFGe ml/min/1,73m ²	59-45	44-30	29-15	<15
Sitagliptina	337 €		169 €	
Vildagliptina	315 €			
Saxagliptina	337 €			
Alogliptina	540 €	269 €	135 €	
Linagliptina	723 €			

aGLP-1	Dosis considerada	Coste tratamiento anual
Exenatida	5 mcg BID	812 €
	10 mcg BID	1.624 €
Liraglutida	1,2 mg / día	1.555 €
	1,8 mg / día	2.332 €
Lixisenatida	20 mcg / día	1.502 €
Exenatida	2 mg / semana	1.217 €
Dulaglutida	1,5 mg / semana	1.820 €
Albiglutida	30-50 mg / semana	1.555 €

7. Bibliografía

1. AEMPS – CIMA. Centro de información de medicamentos. Fichas técnicas. Disponible en <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2018. Diabetes Care Jan 2018, 41 (Supplement 1)
3. NICE guideline [NG28]. Type 2 diabetes in adults: management. Dic 2015; Last updated
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. Edinburgh: SIGN; 2017.(SIGN publication no. 154). [November 2017]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
5. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Can J Diabetes 2013;37(suppl 1):S1-S212
6. New Drugs for Type 2 Diabetes: Second-Line Therapy — Recommendations Report. Ottawa: CADTH; 2017 May. (CADTH therapeutic review; vol.4, no.1c).
7. Osakidetza. Guía de Práctica Clínica Diabetes tipo 2, septiembre 2013. Disponible en <https://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-phgpc00/es>
8. Junta de Andalucía. Diabetes Mellitus : Proceso Asistencial Integrado. 2ª edición 2017. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csah/galerias/documentos/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/diabetes_mellitus/diabetes_mellitus_2017_06_07_2017.pdf
9. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dulaglutida (Trulicity®) 3/3/16- v.1 Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>
10. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de albiglutida (Eperzan®) 10/3/16 - v.2 Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>
11. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alogliptina (Vipidia®) 10/3/16 - v.2 Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>
12. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico alogliptina/metformina (Vipdomet®) 10/3/16-v.2 Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>
13. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico alogliptina/pioglitazona (Incredync®) 10/3/16 - v.2 Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>
14. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de empagliflozina (Jardiance®) 8/6/17 - v.3. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>
15. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico empagliflozina/metformina (Synjardy®) 8/6/17- v.2 Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>
16. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de canagliflozina (Invokana®) 22/6/17-v.3 Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>
17. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico canagliflozina/metformina (Vokanamet®) 22/6/17 - v.3 Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>
18. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico dapagliflozina/metformina (Xigduo®) 22/6/17 - v.3 Disponibles en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>
19. WHO. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2013. WHO technical report series ; no. 985
20. Landman GWD, de Bock GH, van Hateren KJJ, van Dijk PR, Groenier KH, et al. (2014) Safety and Efficacy of Gliclazide as Treatment for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. PLoS ONE 9(2): e82880. doi:10.1371/journal.pone.0082880
21. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2014 Jan, 30(1):11-22.
22. Andersen SE, Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2016;82(5):1291–1302
23. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Diabet Endocrinol. 2015 Jan; 3(1):43-51

24. Leiter LA, Shestakova MV, Trubitsyna NP, et al. Implementing an optimized glucose-lowering strategy with a novel once daily modified release gliclazide formulation. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;112:50–6.
25. Johnston R, Uthman O, Cummins E, et al. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2017;21:1-218.
26. U.S. Department of Health and Human Services. FDA. Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes [Internet]. 2008. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071627.pdf>
27. EMA: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus, CHMP/EWP/1080/00 Rev. 1,2012 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf
28. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369:1317.
29. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369:1327.
30. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:232.
31. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311.
32. NICE Medicines Evidence Commentary. Type 2 diabetes: liraglutide reduces cardiovascular risk in people at high risk of having a cardiovascular event Disponible en: <http://arms.evidence.nhs.uk/resources/hub/1057874/attachment>
33. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) A17-09 Assessment of the LEADER study on liraglutide - rapid report Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a17-09-assessment-of-the-leader-study-on-liraglutide-rapid-report.7790.html>
34. FDA Briefing Document. EMDAC Meeting June 20, 2017. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM563334.pdf>
35. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373:2247.
36. Rury R, Holman et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:1228-1239.
37. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117.
38. Lancashire Medicines Management Group - NHS. Posición statment. Empagliflozin (Jardiance®) for the treatment of type 2 diabetes mellitus, the EMPA REG OUTCOME study. Disponible en <http://www.lancsmmg.nhs.uk/download/position%20statements/Empagliflozin-statement-FINAL-FOR-WEBSITE.pdf>
39. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) – Commission No. A16-13 Empagliflozin/metformin – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1. 29 February 2016. Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a16-12-empagliflozin-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.7311.html>
40. Bruce Neal, M.B., Ch.B., Ph.D., Vlado Perkovic, et al for de CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925 — NEJM