



Universidad Internacional de La Rioja

Facultad de Empresa y Comunicación

Máster Universitario en Farmacoeconomía

Evaluación Económica de Semaglutida oral en monoterapia para el tratamiento de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 que no logran un control glicémico apropiado ($HbA1c \leq 7$) desde la perspectiva del Instituto Mexicano del Seguro Social

Trabajo fin de estudio presentado por:	Blanca Aideé Godina Ortiz
Tipo de trabajo:	TFM
Individual/Grupal:	Individual
Director/a:	Sandra Gómez Fraga
Fecha:	20-09-2023

RESUMEN EJECUTIVO

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad crónico-degenerativa de alta prevalencia mundial. Los pacientes con DMT2 tienen un alto riesgo de desarrollar una variedad de complicaciones, incluidos eventos cardiovasculares, enfermedad renal crónica, retinopatía diabética y neuropatía. Además, la glucosa plasmática alta en ayunas también aumenta el riesgo de discapacidad y muerte. Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) (GLP-1 RA) son terapias farmacológicas eficaces para la DMT2, que conducen a una reducción de los niveles de glucosa en plasma e inducen la pérdida de peso sin aumentar el riesgo asociado de hipoglucemia. Es importante destacar que los AR GLP-1 reducen el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores, complicaciones microvasculares y mortalidad en pacientes con DMT2. Hasta la fecha, casi todos los AR GLP-1 están disponibles solo como medicamentos inyectables. Semaglutida es un AR GLP-1 novedoso que se puede administrar semanalmente mediante inyección subcutánea. Recientemente, la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) aprobó una formulación oral de semaglutida, que amplió las opciones de tratamiento disponibles para los pacientes con DMT2.

Objetivo

El objetivo principal es evaluar y comparar la reducción de complicaciones (asociadas a los valores de HbA1c) de semaglutida oral (monoterapia) vs dos alternativas (sitagliptina, empagliflozina) actualmente disponibles en el INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL (IMSS) para el tratamiento de pacientes con DMT2 que no logran un control glicémico apropiado (hemoglobina glicosilada o HbA1c \leq 7).

Metodología

Se desarrolló un estudio de costo-efectividad a través de un modelo de tipo de árbol de decisión que simula el curso clínico de una Cohorte de Pacientes en función del control glicémico alcanzado y la probabilidad de desarrollar complicaciones de la DMT2.

Resultado

El análisis de costo-efectividad muestra que semaglutida oral en monoterapia es una alternativa de tratamiento dominante en comparación de sitagliptina y empagliflozina. Es decir, se asocia con un menor costo y mayor efectividad con los dos comparadores estudiados.

Palabras clave: costo-efectividad • diabetes • semaglutida • iSGLT-2 • IMSS

Keywords: cost-effectiveness • diabetes • semaglutide • SGLT-2 • IMSS

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN EJECUTIVO	2
Introducción	2
Objetivo.....	2
Metodología.....	2
Resultado	3
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1 Descripción de los temas abordados en el reporte	10
1.2 Pregunta de investigación.....	10
1.3 Objetivos del estudio de evaluación económica	10
1.3.1 Objetivo general.....	10
1.3.2 Objetivos específicos.....	10
2. ANTECEDENTES	11
2.1 Comentarios generales de la DMT2 relevantes para el insumo a evaluar	11
2.1.1 Diabetes mellitus tipo 2	12
2.1.2 Morbilidad y mortalidad por DMT2	15
2.1.3 Epidemiología de la DMT2 en Latinoamérica	17
2.1.4 Carga económica de la DMT2	18
2.1.5 Tratamiento de la DMT2	22
2.2 Descripción de la tecnología (semaglutida oral).....	23
2.2.1 Eficacia y seguridad	23
2.2.1.1 Eficacia de semaglutida oral.....	24
2.2.1.2 Seguridad de semaglutida oral.....	25
2.3 Revisión Sistemática de la Literatura.....	27
2.3.1 Objetivo de la Revisión Sistemática de la Literatura.....	27
2.3.2 Pregunta PICO	27
2.3.3 Metodología de la Revisión Sistemática de la literatura Clínica	27
2.3.3.1 Diseño de los estudios.....	28
2.3.3.2 Intervenciones por incluir en la búsqueda	28

2.3.3.3 Lenguaje	28
2.3.3.4 Criterios de búsqueda	28
2.3.3.5 Extracción de los datos	29
2.3.4 Principales hallazgos	29
3. METODOLOGÍA DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA	34
3.1 Forma en que se ha construido cada elemento de la evaluación económica	34
3.2 Tipo de evaluación económica	34
3.3 Tipo de análisis conducido y su justificación	34
3.4 Población objetivo	35
3.5 Comparadores.....	35
3.5.1 Descripción de empagliflozina	36
3.5.2 Descripción de sitagliptina	36
3.6 Perspectiva.....	36
3.7 Evidencia sobre eficacia de semaglutida oral	36
3.8 Horizonte temporal.....	37
3.9 Modelación de efectividad	37
3.9.1 Consideraciones de modelaje	38
3.9.2 Medidas de desenlace.....	38
3.9.3 Consideraciones de los datos.....	38
3.9.4 Uso de recursos y datos	40
3.9.4.1 Costo del tratamiento	41
3.9.4.2 Costo de las complicaciones.....	41
3.9.5 Tasa de descuento.....	41
3.9.6 Variabilidad e incertidumbre	42
4. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA	42
4.1 Análisis de costo-efectividad (caso base)	42
4.2 Análisis de sensibilidad probabilístico	43
5. CONCLUSIÓN	44
6. DISCUSIÓN.....	45

7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
APENDICE 1	51

Índice de figuras

Figura 1. Criterios de diagnóstico modificados para diabetes	14
Figura 2. Algoritmo de selección de evidencia de la búsqueda sistemática	30
Figura 3. Modelo de decisión	38
Figura 4. Plano de costo efectividad incremental (análisis de sensibilidad probabilístico) .	43

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Costes médicos directos de por vida de las cinco complicaciones diabéticas más comunes en pacientes con DMT2 en los EE.UU	20
Tabla 2. Reacciones adversas de semaglutida	26
Tabla 3. Esquema PICO	27
Tabla 4. Algoritmos de búsqueda en MEDLINE/PubMed.....	29
Tabla 5. Resumen de los artículos seleccionados	31
Tabla 6. Características, eficacia y seguridad de las intervenciones a través de los artículos encontrados (semaglutida oral)	32
Tabla 7. Resumen de la Evaluación Económica de Semaglutida.....	34
Tabla 8. Comparadores de Semaglutida disponibles en el IMSS	35
Tabla 9. Eficacia de Semaglutida oral disminución de HbA1c.....	37
Tabla 10. Prevalencia de complicaciones a 10 años.....	39
Tabla 11. Riesgo anual de ocurrencia de complicaciones tardías.....	39
Tabla 12. Incidencia de complicaciones a 10 años por alternativa de tratamiento (asociado con la disminución en los niveles de HbA1c final por comparador)	40
Tabla 13. Probabilidad anual de complicación según cifras de HbA1c	40
Tabla 14. Costo de los medicamentos.....	41
Tabla 15. Costo de las complicaciones	41
Tabla 16. Distribuciones de los parámetros utilizados en el análisis de sensibilidad probabilístico	42
Tabla 17. Análisis de costo-efectividad (caso base)	43

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes es una epidemia mundial y representa un serio problema de salud que ha alcanzado niveles alarmantes. En países de altos ingresos, se estima que aproximadamente de 87% a 91% de todas las personas con diabetes tiene DMT2, del 7% a 12% tienen diabetes tipo 1 y 1% a 3% otros tipos de diabetes ([IDF, International Diabetes Federation, 2021](#)). De acuerdo con datos del Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI)¹, en México, en el periodo comprendido de enero a junio de 2022, hubo 105,864 muertes por enfermedades cardíacas, 59,996 por DMT2 y 44,533 por tumores malignos. Las defunciones por DMT2 ocuparon el segundo lugar, tanto en el total, como entre hombres y mujeres. La Federación Internacional de Diabetes (IDF), refiere que México está en quinto lugar con mayor número de personas con diabetes a nivel mundial y se estima que para el año 2030 se incrementará a 439 millones, lo que representará el 7.7% de la población adulta del mundo ([A & Gutiérrez J.J, 2019](#)).

Semaglutida oral es el primer aGLP-1 administrado por vía oral autorizado para el tratamiento de la DMT2 en pacientes que no logran un control glicémico apropiado ($HbA1c \leq 7$). Los estudios pivótales se han realizado en pacientes con índice de masa corporal (IMC) medio ≥ 31 kg/m². En la evidencia científica, semaglutida oral ha mostrado un efecto superior a en la reducción de la HbA1c, y superioridad en esta misma variable frente a empagliflozina y sitagliptina. Con respecto a las variables secundarias, así mismo semaglutida oral ha demostrado una reducción de peso dosis-dependiente de entre 1.2 y 4.4 kg frente a empagliflozina y sitagliptina.

Semaglutida oral es una alternativa de tratamiento que ha mostrado eficacia para la DMT2, ya que conduce a una reducción de los niveles de glucosa en plasma e inducen la pérdida de peso sin aumentar el riesgo asociado de hipoglucemia. Es importante destacar que Semaglutida oral reduce el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores, complicaciones

¹INEGI. Estadística de defunciones registradas de enero a junio de 2022. Comunicado de prensa núm. 29/23 24 de enero de 2023.

microvasculares y mortalidad en pacientes con DMT2, de acuerdo con los estudios PIONEER 2, 3 y 7 (HW, J, LH, & C, 2019) (J, D, AL, & TM, 2019) (JB, y otros, 2019).

1.1 Descripción de los temas abordados en el reporte

El presente estudio se desarrolló bajo la perspectiva del IMSS en México, con la finalidad de analizar los beneficios clínicos y económicos del uso de Semaglutida oral en monoterapia para pacientes con DMT2 que no alcanzan un control glicémico apropiado ($HbA1c \leq 7$) con los tratamientos disponibles en el instituto mencionado.

1.2 Pregunta de investigación

Semaglutida oral en monoterapia para el tratamiento de pacientes de la DMT2 que no alcanzan un control glicémico apropiado ($HbA1c \leq 7$) ¿es una alternativa de tratamiento costo-efectiva en comparación con las alternativas de tratamiento para el manejo de la DMT2 disponibles en el Cuadro Básico del IMSS (sitagliptina y empagliflozina)?

1.3 Objetivos del estudio de evaluación económica

1.3.1 Objetivo general

El objetivo de este estudio de evaluación económica es evaluar y comparar la reducción de complicaciones (asociadas a los valores de HbA1c) de semaglutida oral (monoterapia) vs dos alternativas (sitagliptina, empagliflozina) actualmente disponibles en el INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL (IMSS) para el tratamiento pacientes con DMT2 que no logran un control glicémico apropiado (hemoglobina glicosilada o $HbA1c \leq 7$).

1.3.2 Objetivos específicos

- Identificar la eficacia de cada alternativa de tratamiento en términos de la hemoglobina glicosilada o $HbA1c \leq 7$ (basal y final)
- Identificar la incidencia de complicaciones asociadas con la hemoglobina glicosilada o $HbA1c \leq 7$ en pacientes con DMT2 (a través de una revisión sistemática de la literatura)

- Calcular los costos de las complicaciones de la DMT2 (IAM y EVC)
- Desarrollar un análisis de costo-efectividad en términos de la reducción de complicaciones (asociadas a los valores de HbA1c) de semaglutida oral (monoterapia) vs dos alternativas (sitagliptina, empagliflozina) actualmente disponibles en el IMSS

2. ANTECEDENTES

2.1 Comentarios generales de la DMT2 relevantes para el insumo a evaluar

- La diabetes es una enfermedad a largo plazo que tiene una prevalencia cada vez mayor en las poblaciones jóvenes. La DMT2 es el tipo de diabetes más común, estando presente en el 90% de todos los casos (IDF, International Diabetes Federation, 2021).
- La diabetes es una alteración crónica que se distingue por tener niveles elevados de glucosa en sangre y la DMT2 representa aproximadamente el 90 % de los casos de diabetes (IDF, International Diabetes Federation, 2021).
- La diabetes representa un gran problema de salud que ha alcanzado niveles inquietantes (IDF, International Diabetes Federation, 2021). En países con ingresos altos, aproximadamente de 87% a 91% de todas las personas con diabetes tiene DMT2, del 7% a 12% tienen diabetes tipo 1 y 1% a 3% otros tipos de diabetes (IDF, International Diabetes Federation, 2021).
- Los datos de la actual 10ª edición de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) confirman que la diabetes es una de las emergencias de salud que crece de manera más vertiginosa a nivel mundial en el siglo XXI (Ilustración 1 y 2) (IDF, International Diabetes Federation, 2021). En 2021, se estima que 537 millones de adultos que viven con diabetes (1 de cada 10) y se prevé que este número aumente a 643 millones para 2030 y 783 millones para 2045.
- Dos tercios de las personas con diabetes viven en zonas urbanas, y tres de cada cuatro están en edad activa. Más de 4 de cada 5 (81 %) adultos con diabetes

viven en países de ingresos bajos y medios (IDF, International Diabetes Federation, 2021).

- A nivel mundial, la diabetes representa 6.7 millones de muertes en 2021: 1 cada 5 segundos
- La diabetes causó al menos 966 mil millones de dólares (USD) en gastos de atención de la salud, es decir, un aumento del 316 % en los últimos 15 años (IDF, International Diabetes Federation, 2021).
- Alrededor del mundo, 541 millones de adultos tienen tolerancia alterada a la glucosa (IGT) y 319 millones de adultos tienen glucosa en ayunas alterada (IFG), lo que los coloca en alto riesgo de DMT2 (IDF, International Diabetes Federation, 2021).

2.1.1 Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus, o solamente llamada: diabetes, es una enfermedad crónica que ocurre cuando se producen niveles elevados de glucosa en la sangre porque el cuerpo no puede producir suficiente hormona insulina o no puede utilizar eficazmente la insulina que produce. La insulina es una hormona esencial producida en el páncreas. Esta permite que la glucosa del torrente sanguíneo ingrese a las células del cuerpo donde se convierte en energía o se almacena. De la misma forma, la insulina es esencial para el metabolismo de las proteínas y las grasas. La falta de insulina, o la incapacidad de las células para responder a ella, conduce a niveles elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia), que es el indicador clínico de la diabetes. Los niveles de umbral establecidos para el diagnóstico de la diabetes se pueden encontrar en la Figura 1 (IDF, International Diabetes Federation, 2021).

La DMT2 es el tipo de diabetes más común y representa más del 90% de toda la diabetes en todo el mundo. En la DMT2, la hiperglucemia es el resultado, inicialmente, de la incapacidad de las células del cuerpo para responder completamente a la insulina, una condición denominada resistencia a la insulina. Con el inicio de la resistencia a la insulina, la hormona es menos eficaz y, a su debido tiempo, provoca un aumento en la producción

de insulina. Con el tiempo, se puede desarrollar una producción inadecuada de insulina como resultado de la incapacidad de las células beta pancreática para satisfacer la demanda (IDF, [International Diabetes Federation, 2021](#)).

La DMT2 puede tener síntomas similares a los de la diabetes tipo 1 (DMT1) pero, en general, los síntomas son mucho menos dramáticos y la condición puede ser completamente asintomática. Además, el momento exacto del inicio de la DMT2 suele ser imposible de determinar. Como resultado, a menudo hay un largo período previo al diagnóstico y entre un tercio y la mitad de las personas con DMT2 en la población pueden no ser diagnosticadas. Si el diagnóstico se retrasa por un tiempo prolongado, suelen desarrollarse complicaciones como: discapacidad visual, úlceras en miembros inferiores que cicatrizan mal, cardiopatías o accidentes cerebrovasculares (EW, y otros, 2014) (IDF, [International Diabetes Federation, 2021](#)).

Las causas de DMT2 no se comprenden por completo, pero se relaciona con la obesidad, el aumento de la edad, el origen étnico y antecedentes familiares. Para el control de la DMT2 es importante llevar un estilo de vida que incluya una dieta saludable, actividad física, no tabaquismo y peso corporal saludable. Como ayuda para el manejo de la DMT2, en 2017 la IDF publicó las guías de práctica clínica para el manejo de la DMT2 en la atención primaria (IDF, [International Diabetes Federation, 2021](#)). Si el cambio de estilo de vida no da resultados para el control glicémico, se recomienda la medicación oral, con metformina como primera línea.

Figura 1. Criterios de diagnóstico modificados para diabetes

TEST	DIABETES Debe ser diagnosticado si uno o mas de los siguientes criterios se cumplan	GLUCOSA ALTERADA TOLERANCIA (IGT) Debe diagnosticarse si AMBOS se cumplen los siguientes criterios	GLUCOSA EN AYUNAS ALTERADA (IFG, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS) Debe diagnosticarse si se cumple EL PRIMERO O AMBOS de los siguientes
 Glucosa Rápida en Sangre	≥7.0 mmol/L (126 mg/dL)	< 7.0 mmol/L (126 mg/dL)	6.1 – 6.9 mmol/dL (110 – 125 mg/dL)
	ó	y	y si se mide
 Glucosa Plasmática a dos horas Después de 75 g de glucosa oral (test oral de tolerancia a la glucosa (OGTT))	≥11.1 mmol/L (22 mg/dL)	≥ 7.8 y < 11.1 mmol/dL	< 7.8 mmol/dl
	ó	(140 – 200 mg/dL)	(140 mg/dL)
 HbA1c	≥ 48 mmol/mol (Equivalente a 6.5%)		
	ó		
 Glucosa Plasmática Aleatoria en presencia de síntomas de hiperglucemia	≥ 11.1 mmol/L(200 mg/dL)		

El ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica durante al menos ocho horas.

La prueba de HbA1c se debe realizar en un laboratorio que utilice un método certificado por NGSP y estandarizado para el ensayo Diabetes Control and Complications Trial.

La prueba de glucosa en plasma posprandial de dos horas debe realizarse utilizando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.

En ausencia de síntomas de hiperglucemia, se requieren dos pruebas anormales para el diagnóstico de diabetes mellitus.

La Asociación Estadounidense de Diabetes (**ADA, 2020**) recomienda diagnosticar “prediabetes” con valores de HbA1c entre 39 y 47 mmol/mol (5.7–6.4 %) y glucosa en ayunas alterada cuando la glucosa plasmática en ayunas está entre 5.6 y 6.9 mmol/L (100–125 mg) /dL).

Fuente: (**IDF, International Diabetes Federation, 2021**) (**DeFronzo, y otros, 2015**).

Cuando el tratamiento con metformina no funciona, existen diferentes alternativas de terapia combinada (p. ej., sulfonilureas, inhibidores de la alfa glucosidasa, tiazolidinedionas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 [DPP-4], péptido 1 similar al glucagón [GLP-1] agonistas e inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa (IDF, [International Diabetes Federation, 2021](#))). La insulina se considera necesaria para controlar los niveles de glucemia recomendados, si los medicamentos que orales no logran controlar la glucemia.

Además de la importancia de mantener los niveles glucémicos normales, no debe dejarse de lado monitorear los niveles de presión arterial (PA) y colesterol en sangre (LDL-c), y llevar un control anual. La detección periódica del desarrollo de complicaciones diabéticas tempranas permitirá tratamientos preventivos disponibles, para prevenir el desarrollo y la progresión de las complicaciones. Con todas estas recomendaciones las personas con DMT2 pueden llevar una vida saludable (IDF, [International Diabetes Federation, 2021](#)).

A nivel mundial, la prevalencia de DMT2 es alta y está aumentando en todas las regiones. Este aumento está impulsado por el envejecimiento de la población, el desarrollo económico y el aumento de la urbanización, lo que conduce a estilos de vida más sedentarios y un mayor consumo de alimentos poco saludables relacionados con la obesidad (IDF, [International Diabetes Federation, 2021](#)).

La DMT2 también se ha convertido en una preocupación en niños y jóvenes como resultado de una prevalencia creciente de obesidad. Desafortunadamente, los estudios de base poblacional en esta área son escasos. Además, existen diferencias en las metodologías utilizadas y la calidad general de las observaciones publicadas (Farsani FS, [2013](#)).

2.1.2 Morbilidad y mortalidad por DMT2

La diabetes persiste a lo largo de la vida del paciente y se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas (Diabetes UK, [2016](#)). El control glucémico subóptimo prolongado conduce a un mayor riesgo de complicaciones macrovasculares (p. ej., infarto de

miocardio [IM], accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca (Campbell & Martin, 2009) (IM, y otros, 2000) y microvasculares (p. ej., retinopatía, neuropatía y nefropatía) (Campbell & Martin, 2009) (IM, y otros, 2000) (Williams, Van Gaal, & Lucioni, 2002). Se estima que la enfermedad cardiovascular (ECV) afecta al 32 % de todos los pacientes con DMT2 (A, C, BG, TR, & UH., 2017). El Estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido (UKPDS) informó que, durante un período de 10 años, hubo una reducción del 25 % en los criterios de valoración microvasculares en pacientes con DMT2 cuya HbA1c era del 7,0 % (53 mmol/mol) en comparación con pacientes cuyo nivel de HbA1c era del 7,9 % (63 mmol/mol) (UKPDS, 1998). Estas complicaciones relacionadas con la diabetes se encuentran entre las principales causas de muerte en pacientes con DMT2; las ECV representan el 52 % de las muertes, las neoplasias malignas el 14 %, las enfermedades renales (incluida la nefropatía diabética) el 11 % y la diabetes el 3 % (NJ, SL, LK, JH, & H., 2001). Los pacientes con DMT2 tienen 2 a 3 veces más probabilidades de morir por causas cardiovasculares (CV) que aquellos sin antecedentes de diabetes, incluso después de controlar otros factores de riesgo CV (R, F, & M., 2006). Las complicaciones relacionadas con la diabetes también tienen un impacto negativo considerable en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) del paciente (Rubin & M., 1999) (UKPDS (b), 1999).

Existe una relación inversa con la edad de inicio de la DMT2 y el riesgo de complicaciones y mortalidad. La tasa de mortalidad estandarizada (SMR) para los jóvenes de 15 a 29 años es de 3,4, en comparación con 1,8 para las personas de 40 a 49 años y 1,2 para las personas de 60 a 69 años (Al-Saeed AH, 2016). Aproximadamente el 46 % de las muertes por diabetes en el grupo de edad de 20 a 79 años corresponde a personas de \leq 60 años (IDF, International Diabetes Federation, 2021).

De acuerdo con el IMSS (IMSS, 2022), El envejecimiento de la población se ha acompañado de una modificación en la estructura de las causas de muerte. La transición epidemiológica por la que atraviesan el país (México) y el IMSS ha traído que reduzcan drásticamente las defunciones por afecciones en la etapa perinatal, enfermedades infecciosas intestinales y tuberculosis, que ocupaban los primeros lugares de mortalidad

hace 45 años. En contraste, se observa un aumento importante de defunciones originadas por enfermedades no transmisibles como diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedades hipertensivas, insuficiencia renal y neoplasias malignas, que ocuparon los primeros lugares de mortalidad.

2.1.3 Epidemiología de la DMT2 en Latinoamérica

La DMT2 es uno de los mayores problemas para los sistemas de salud de Latinoamérica, región que abarca 21 países y más de 569 millones de habitantes. La IDF estimó en el 2017, que la prevalencia ajustada de diabetes en la región era de 9.2% entre los adultos de 20 a 79 años, solo Norteamérica (11.1%) y el Sur de Asia (10.8%) tenían tasas mayores (IDF, IDF Diabetes Atlas 2019, 2019).

De los 371 millones de adultos que viven con diabetes, 34 millones (9%) residen en nuestra región. El crecimiento en el número de casos esperado (62%) para el año 2045 es mayor en nuestros países que lo pronosticado para otras áreas. La expectativa de crecimiento se basa en la prevalencia alta de las condiciones que preceden a la diabetes como la obesidad y la intolerancia a la glucosa. Aún más grave es que el 40% de los pacientes con diabetes ignoran su condición (ALAD, 2019).

El número creciente de casos y la complejidad del tratamiento de las enfermedades crónicas han determinado un mayor número de muertes e incapacidades resultantes de la enfermedad. El número de muertes atribuibles a la diabetes en la región en 2017 fue 209,717 y está relacionada con el 12.3% de las muertes totales en los adultos. El 58% de los decesos ocurrieron en menores de 60 años. En la mayoría de los países de la región, la diabetes se encuentra entre las primeras cinco causas de mortalidad. Las causas más frecuentes de muerte entre las personas con diabetes son la cardiopatía isquémica y los infartos cerebrales (ALAD, 2019).

Además, la diabetes es la primera causa de Infarto agudo al miocardio (IAM), ceguera, insuficiencia renal, amputaciones no debidas a traumas e incapacidad prematura y se encuentra entre las diez primeras causas de hospitalización y solicitud de atención

médica. En contraste con su alto costo social, el gasto asignado a la atención de la enfermedad en la región es uno de los menores (20.8 billones de dólares por año, 4.5% del gasto mundial). El 13% del gasto total en salud de la región es asignado a la atención de la diabetes (ALAD, 2019).

México está en la lista de los 5 países con mayor número de personas que viven con diabetes (IDF, IDF Diabetes Atlas 2019, 2019). La Federación Internacional de Diabetes estimó en el 2019 que la prevalencia ajustada de diabetes en México, en 20 y 79 años, muestran un 13.5 %, prevalencia que representa a poco más de 12.8 millones de personas que se sabían afectadas por la enfermedad en México en 2019, uno de cada 7 adulto en México padece diabetes (IDF, IDF Diabetes Atlas 2019, 2019).

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 (INSP, 2018), la prevalencia de diabetes en México, en mayores de 20 años y más fue del 10.3% (11.4% en mujeres y 9.1% en hombres), cifra que representó un incremento de 1.1% con respecto a 2012. Por estado, los que reportaron la mayor proporción de casos fueron Campeche (14%), Tamaulipas (12.8%), Hidalgo (12.8%), Ciudad de México (12.7%) y Nuevo León (12.6%) (INSP, 2018).

2.1.4 Carga económica de la DMT2

El tratamiento de la diabetes, y especialmente de las complicaciones derivadas de un equilibrio deficiente del azúcar en la sangre, supone una carga financiera importante para los sistemas de salud de todo el mundo. La carga financiera anual de la diabetes varía entre países, desde el 4,94 % del presupuesto sanitario total en el Reino Unido hasta el 12,56 % en Turquía (WHO/IDF, 2016). La IDF estimó que, en 2021, se gastaron 760,000 millones de USD en todo el mundo en la prevención y el tratamiento de la diabetes y sus complicaciones y que, para 2045, probablemente aumente un 11 % hasta los 845 000 millones de USD (IDF, International Diabetes Federation, 2021).

Las complicaciones relacionadas con la diabetes representan más del 80 % de los costes asociados a la enfermedad (Diabetes UK, 2016). El estudio Cost of Diabetes in Europe Type

2 (CODE-2) mostró que los costes sanitarios directos aumentaron un 70 % en pacientes con complicaciones microvasculares, un 100 % en pacientes con complicaciones macrovasculares y un 100 % en pacientes sin complicaciones. 250% de los pacientes con complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares (Williams, Van Gaal, & Lucioni, 2002). La mayor parte de este aumento se debió a mayores costes hospitalarios (Williams, Van Gaal, & Lucioni, 2002). Además, un informe de la London School of Economics estimó que, en la Unión Europea (UE5), que incluye a Francia, Alemania, Italia, España y el Reino Unido, el precio de los medicamentos utilizados para tratar las complicaciones relacionadas con la diabetes es de 3 a 4 veces mayor que el coste de medicamentos para el tratamiento de la diabetes (WHO, 2020).

La aparición temprana de DMT2 (menores de 40 años) afecta los años de vida productiva y la carga a largo plazo en los sistemas de atención médica. Los pacientes con DMT2 de inicio temprano tienen mayor riesgo de desarrollar futuras complicaciones relacionadas con la diabetes a una edad más temprana que aquellos con DMT2 de inicio tardío (Song & Hardisty, 2009). Dada la creciente prevalencia de diabetes temprana, los costos de seguimiento también aumentarán.

Tabla 1. Costes médicos directos de por vida de las cinco complicaciones diabéticas más comunes en pacientes con DMT2 en los EE.UU

	Edad al diagnóstico, años			
	25–44	45–54	55–64	≥65
Hombres				
Total, USD [†]	62,900	57,100	48,400	35,000
Nefropatía	10,600	7,100	4,000	1,600
Neuropatía	13,400	6,600	4,200	2,000
Retinopatía	5,900	8,400	5,400	2,700
Enfermedad coronaria	19,200	15,400	14,800	13,000
EVC	13,800	19,600	20,000	15,700
Mujeres				
Total, USD [†]	63,200	57,600	45,800	31,300
Nefropatía	16,200	9,100	5,200	2,400
Neuropatía	12,200	8,100	5,400	2,800
Retinopatía	9,400	10,300	6,900	3,800
Enfermedad coronaria	6,600	10,100	9,700	7,600
EVC	18,800	20,000	18,600	14,700

Abreviaturas USD, dólares americanos. [†]Todos los costos están expresados en dólares estadounidenses de 2012 (con un descuento del 3 % anual para cualquier costo posterior a 2012). Fuente: (Zhuo, Zhang, & Hoerger, 2013).

En los Estados Unidos, los costes directos de atención médica a lo largo de la vida para tratar las cinco complicaciones diabéticas más comunes en hombres y mujeres de 25 a 44 años diagnosticados con diabetes tipo 2 ascienden a 62 900 millones de USD y 63 200 millones de USD, respectivamente (Zhuo, Zhang, & Hoerger, 2013). Este costo se reduce significativamente si se diagnostica tarde en la vida. Para hombres y mujeres diagnosticados a los 65 años o más, los costes fueron de \$35 mil millones de USD y \$31.3 mil millones de USD, respectivamente (Tabla 1).

La diabetes también se asocia con costos indirectos, incluidos los costos de la pérdida de productividad, como el ausentismo, el presentismo, la reducción de la participación laboral debido a una discapacidad, las pérdidas de productividad del hogar y la pérdida de productividad debido a la mortalidad prematura.

El costo de la pérdida de productividad en los Estados Unidos se estimó en 90 mil millones de USD en 2017, con una participación reducida en la fuerza laboral, el presentismo y las muertes prematuras, que contribuyeron con más de 37.5 mil millones de USD. La diabetes

tipo 2 de aparición temprana afecta a más personas en edad laboral, lo que exacerba las ramificaciones sociales de la enfermedad. Una vez que se desarrolla la diabetes tipo 2 en adolescentes y adultos jóvenes, las ramificaciones sociales de la enfermedad crónica persisten a lo largo de su vida laboral (Lascar, y otros, 2018). Por lo tanto, a medida que aumenta la prevalencia de la diabetes en etapa temprana, también aumenta la carga económica de la reducción de la productividad. Por ejemplo, en Canadá, los costos indirectos asociados con la diabetes, especialmente la mortalidad y la discapacidad a largo plazo, fueron de 10 100 millones de USD en 2010 y se espera que aumenten a 13,800 millones de USD para 2020 (CDA, 2009).

En Alemania, las personas con diabetes tipo 2 tenían costes anuales indirectos 2.07 (1.51 a 2.84) veces más altos (41.03EUR frente a 1.981EUR), que las personas sin diabetes (Ulrich, y otros, 2016).

En 2010, el costo total estimado de la pérdida de productividad en Singapur debido al ausentismo, el presentismo, la falta de participación relacionada con la diabetes y la pérdida de capacidad por mortalidad prematura a causa de la diabetes, fue de 578 millones de USD. Para 2050, se espera que aumente a 1,508 millones de USD (Png, Yoong, Phan, & HL., 2016).

De acuerdo con el IMSS, en México, la creciente prevalencia de la diabetes y su impacto en los costos de atención médica representan un riesgo potencial para los seguros de salud y maternidad en las primas de los jubilados y la cobertura de gastos médicos. Por lo tanto, la cantidad de fondos debe estar disponible de acuerdo con el presupuesto disponible. Ante este riesgo catastrófico, la Reserva General de Seguros Financieros tiene un valor presente a 30 años de 30 mil millones de pesos (aproximadamente 15 mil millones de USD), con un promedio de 14,460 millones de pesos anuales (IMSS, 2022). De acuerdo con la ENSANUT, en México se gastan aproximadamente 3,872 millones de pesos anuales en atención a la diabetes, lo que equivale a 34,100 facturas médicas y 707 USD por persona al año (INSP, 2018). El 87% de los adultos con diagnóstico médico previo de

diabetes están recibiendo tratamiento para controlar su diabetes, un poco más que el 85% en 2012. El uso de insulina como tratamiento aumentó del 6.5 % en 2012 al 11.1 % en 2016, al igual que el uso tanto de insulina como de comprimidos (6.6 % en 2012 a 8.8 % en 2016) (INSP, 2018).

2.1.5 Tratamiento de la DMT2

El objetivo del tratamiento de la DMT2 es prevenir o retrasar las complicaciones y mantener la calidad de vida (CdV), lo que requiere un buen control glucémico y el manejo de los factores de riesgo cardiovascular (MJ, y otros, 2018) (JB, y otros, 2019) (ADA, 2020).

La Federación Internacional de Diabetes, la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA), y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), recomiendan un objetivo glucémico general para HbA1c de <7.0 % (53 mmol/mol) (MJ, y otros, 2018) (ADA, 2020).

La Asociación Estadounidense de Endocrinólogos Clínicos (AACE)/Colegio Estadounidense de Endocrinología (ACE) recomienda un objetivo glucémico de ≤ 6.5 % (48 mmol/mol). La ADA, AACE/ACE y EASD también recomiendan un enfoque centrado en el paciente, con objetivos de HbA1c más o menos estrictos (p. ej., 6.0-6.5 % [42-48 mmol/mol] o 7.5-8.0 % [58-64 mmol/mol]) dependiendo de la población de pacientes (MJ, y otros, 2018) (JB, y otros, 2019) (ADA, 2020) (AJ, y otros, 2019). La declaración de consenso de ADA/EASD 2018, la actualización de 2019 y los Estándares de atención médica en diabetes de ADA 2020, también recomiendan la consideración temprana de los antecedentes de ECV de un paciente, así como factores como el peso, el riesgo de hipoglucemia y el costo del tratamiento, al seleccionar el tratamiento para la DMT2 (MJ, y otros, 2018) (JB, y otros, 2019) (ADA, 2020).

Se han demostrado los beneficios a largo plazo de mantener un buen control glucémico. En el estudio UKPDS, los resultados muestran que una reducción de 1% en la HbA1c se asocia con una reducción del 21% en el riesgo de cualquier criterio de valoración relacionado con la diabetes, una reducción del 21% en el riesgo de muerte relacionada

con la diabetes, una reducción del 14% en el riesgo de mortalidad por todas las causas, 43% de reducción en el riesgo de enfermedad vascular periférica y 37% de reducción en el riesgo de complicaciones microvasculares (IM, y otros, 2000).

2.2 Descripción de la tecnología (semaglutida oral)

- La semaglutida oral es un análogo del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) que se administra una vez al día (QD) y actúa como un agonista del receptor de GLP-1 (GLP-1 RA), lo que provoca la liberación de insulina en presencia de niveles elevados de glucosa en sangre. Es el primer AR GLP-1 para administración oral.
- La semaglutida tiene una homología de secuencia de aminoácidos del 94 % con el GLP-1 humano (J, y otros, 2015)
- En comparación con el GLP-1 humano, la molécula de semaglutida tiene tres modificaciones menores (J, y otros, 2015)
- Para lograr una biodisponibilidad adecuada, la semaglutida oral se formuló conjuntamente con el potenciador de la absorción N-[8-(2-hidroxilbenzoil) amino] caprilato de sodio (SNAC) (ST, y otros, 2018)
- La semaglutida oral está indicada para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada para mejorar el control glucémico como complemento de la dieta y el ejercicio:
 - como monoterapia cuando la metformina se considere inapropiada debido a intolerancia o contraindicaciones
 - en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes (EMA, 2012)
- La semaglutida oral está disponible en 3 dosis (3 mg, 7 mg y 14 mg); la dosis de 3 mg se utilizará para el inicio, mientras que las dosis de mantenimiento del tratamiento son de 7 mg y 14 mg.

2.2.1 Eficacia y seguridad

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de semaglutida oral en 10 ensayos de fase 3 globales aleatorizados y controlados (R, y otros, 2019) (HW, J, LH, & C, 2019) (J, D, AL, &

TM, 2019) (R, y otros, 2019) (O, TM, S, JW, & S, 2019) (SC, O, R, P, & al., 2019) (JB, y otros, 2019) (B, VR, JB, B, & SB., 2019) (Y, H, Y, S, & al., 2020) (D, y otros, 2020) o ensayos PIONEER 1-10. Los objetivos principales de los ensayos PIONEER fueron confirmar la eficacia y seguridad de la semaglutida oral en el control de la glucemia en pacientes con DMT2.

2.2.1.1 Eficacia de semaglutida oral

En los ensayos se aleatorizaron a 8,842 pacientes con DMT2 (5,169 tratados con semaglutida), de los cuales 1,165 padecían insuficiencia renal moderada. Los pacientes mostraban una media de edad de 61 años (entre 18 y 92 años), el 40% de ellos con 65 o más años y el 8% con 75 o más años de edad. La eficacia de semaglutida se comparó con placebo o con tratamientos de referencia (EMA (b), 2020). En este reporte se referencian únicamente aquellos en los que se ha comparado con sitagliptina y empagliflozina incluidos.

La eficacia de semaglutida no se vio afectada por la edad, el sexo, la raza, la etnia, el peso corporal, el índice de masa corporal (IMC), la duración de la diabetes, la enfermedad del tracto gastrointestinal superior ni el nivel de la función renal al inicio del ensayo (EMA (b), 2020).

Los objetivos principales de los ensayos PIONEER fueron confirmar la eficacia y seguridad de la semaglutida oral para mejorar el control glucémico en pacientes con DMT2. Los ensayos clínicos clave para este estudio incluyen:

- PIONEER 2, que compara semaglutida oral 14 mg con empagliflozina 25 mg en terapia dual (en combinación con metformina) (HW, J, LH, & C, 2019).
- PIONEER 3, que compara tres dosis de semaglutida oral (3 mg, 7 mg y 14 mg) con sitagliptina 100 mg en terapia doble o triple (en combinación con metformina con o sin SU) (J, D, AL, & TM, 2019).
- PIONEER 7, que compara semaglutida oral (ajuste de dosis flexible) con sitagliptina en terapia doble o triple (en combinación con 1–2 OAD) (JB, y otros, 2019).

2.2.1.2 Seguridad de semaglutida oral

Los efectos secundarios informados con más frecuencia durante los ensayos clínicos PIONEER, fueron trastornos gastrointestinales, como náuseas (muy frecuentes), diarrea (muy frecuentes) y vómitos (frecuentes).

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas identificadas en todos los ensayos de fase 3a en pacientes con DMT2. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el conjunto de ensayos de fase 3a, con excepción del ensayo de seguridad cardiovascular (EMA (b), 2020). Así mismo, se presentan las reacciones adversas de semaglutida según el sistema de clasificación de órganos y su frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia (EMA (b), 2020).

Tabla 2. Reacciones adversas de semaglutida

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia cuando se utiliza con insulina o sulfonilurea ^a	Hipoglucemia cuando se utiliza con otros antidiabéticos orales ^a Disminución del apetito		
Trastornos oculares		Complicaciones de la retinopatía diabética ^b		
Trastornos cardiacos			Aumento de la frecuencia cardiaca	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento Dispepsia Gastritis Enfermedad del Reflujo gastroesofágico Flatulencia	Eructos	Pancreatitis aguda
Trastornos Hepatobiliares			Colelitiasis	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga		
Exploraciones complementarias Aumento de Lipasa		Aumento de amilasa	Disminución de peso	

^a La hipoglucemia se define como glucemia $<3,0$ mmol/l o <54 mg/dl

^b Las complicaciones de la retinopatía diabética constituyen un criterio compuesto de fotocoagulación de la retina, tratamiento con agentes intravítreos, hemorragia del vítreo y ceguera relacionada con la diabetes (poco frecuentes). La frecuencia se basa en el ensayo de seguridad cardiovascular con semaglutida subcutánea, pero no se puede excluir que el riesgo de complicaciones de la retinopatía diabética identificado sea también aplicable a Rybelsus.

Fuente: (EMA (b), 2020).

2.3 Revisión Sistemática de la Literatura

2.3.1 Objetivo de la Revisión Sistemática de la Literatura

Evaluar la eficacia de Semaglutida oral una vez al día, en comparación con 2 de las alternativas de tratamiento disponibles en el cuadro básico del IMSS (empagliflozina y sitagliptina) para el tratamiento de pacientes con DMT2 que no logran un control glicémico apropiado ($HbA1c \leq 7$).

2.3.2 Pregunta PICO

¿El uso de Semaglutida oral una vez al día es más o igualmente eficaz en comparación de las 2 alternativas de tratamiento disponibles en el cuadro básico del IMSS, empagliflozina y sitagliptina, para el tratamiento de pacientes con DMT2 que no logran un control glicémico apropiado ($HbA1c \leq 7$)?

Tabla 3. Esquema PICO

Población:	Pacientes con DMT2 que no logran un control glicémico apropiado ($HbA1c \leq 7$)
Intervención:	Semaglutida oral una vez al día
Comparadores:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Empagliflozina ▪ Sitagliptina
Resultados de eficacia (Outcomes):	Hemoglobina glucosilada ($HbA1c$) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Basal ▪ Final

2.3.3 Metodología de la Revisión Sistemática de la literatura Clínica

Se realizó una búsqueda sistemática de la evidencia científica respecto de la eficacia de Semaglutida oral una vez al día, en comparación con 2 de las alternativas de tratamiento disponibles en el cuadro básico del IMSS definidas como empagliflozina y sitagliptina. La búsqueda se realizó en el motor de búsqueda MEDLINE/PubMed. Previamente se diseñó una estrategia de búsqueda priorizando la selección de:

- Ensayos clínicos aleatorizados fase III

2.3.3.1 Diseño de los estudios

La búsqueda de la revisión sistemática se realizó sin colocar filtros de idiomas ni temporalidad para recolectar la mayor cantidad de información posible, en estudios realizados en humanos. Se consideró para la búsqueda que los estudios incluyeran alternativas disponibles en el cuadro básico del IMSS (empagliflozina y sitagliptina). Se excluyeron cartas al editor, presentaciones en congresos (posters) y resúmenes.

En cuanto a las medidas de desenlace se consideró a la Hemoglobina glucosilada (HbA1c).

2.3.3.2 Intervenciones por incluir en la búsqueda

Las intervenciones consideradas como comparadores fueron empagliflozina y sitagliptina. Se excluyeron estudios que consideraran la comparación estas alternativas seleccionadas.

2.3.3.3 Lenguaje

No se limitó la búsqueda inicial por esta característica.

2.3.3.4 Criterios de búsqueda

Se tomaron en cuenta palabras clave incluidas en los encabezados del índice de materia (como los términos MeSH), así como los sinónimos para la enfermedad de interés; combinado con los de las intervenciones relevantes consideradas para esta revisión. Adicionado a lo anterior, se aplicaron los filtros de Phase 3, Randomized Controlled Trial (RCT) en las búsquedas de las bases de datos. No se aplicaron filtros de temporalidad.

Las estrategias de búsqueda de las diferentes combinaciones de términos incluidos fueron:

1. Términos para la intervención
 - a. Oral Semaglutide
 - b. Rybelsus
 - c. PIONEER

2. Términos para la enfermedad
 - a. Type 2 diabetes
3. Términos para los comparadores
 - a. Empagliflozin
 - b. Sitagliptin

Con las palabras clave, se realizó el algoritmo de búsqueda para disminuir el sesgo en la revisión sistemática. En la siguiente Tabla se describe un ejemplo de la búsqueda.

Tabla 4. Algoritmos de búsqueda en MEDLINE/PubMed

MEDLINE/PubMed	<p>("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND ("semaglutide"[Supplementary Concept] OR "semaglutide"[All Fields]) AND ("semaglutide"[Supplementary Concept] OR "semaglutide"[All Fields] OR "rybelsus"[All Fields]) AND ("pioneer"[All Fields] OR "pioneer s"[All Fields] OR "pioneered"[All Fields] OR "pioneering"[All Fields] OR "pioneers"[All Fields]) AND ("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]) AND ("empagliflozin"[Supplementary Concept] OR "empagliflozin"[All Fields]) AND ("sitagliptin phosphate"[MeSH Terms] OR ("sitagliptin"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields]) OR "sitagliptin phosphate"[All Fields] OR "sitagliptin"[All Fields] OR "sitagliptine"[All Fields])</p>
----------------	---

Fuente: elaboración propia.

2.3.3.5 Extracción de los datos

De acuerdo con los criterios seleccionados, se extrajeron detalles referentes al diseño, criterios de inclusión, características de la población estudiada, medidas de desenlace y resultados obtenidos.

2.3.4 Principales hallazgos

La búsqueda de datos arrojó un total de 15 estudios, de los cuales se seleccionaron 3. La siguiente ilustración muestra el algoritmo PRISMA para la selección de estudios.

Figura 2. Algoritmo de selección de evidencia de la búsqueda sistemática

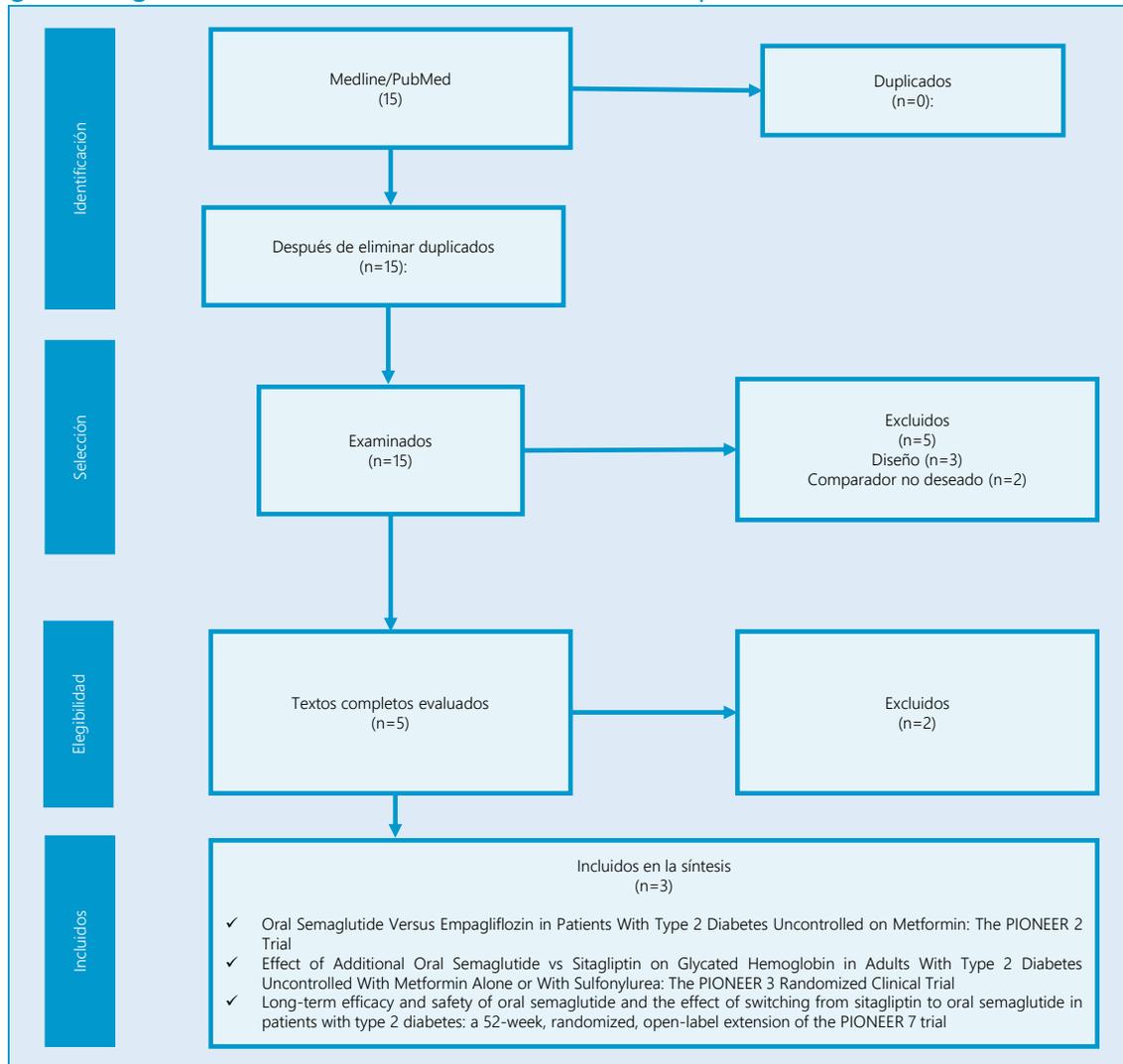


Tabla 5. Resumen de los artículos seleccionados

Trial ID	NN9924-4223	NN9924-4222	NN9924-4257
Identificador	PIONEER 2	PIONEER 3	PIONEER 7
Diseño del estudio	Ensayo aleatorizado abierto con control activo de grupos paralelos multicéntrico multinacional	Ensayo aleatorizado doble ciego doble-ensayo simulado con control activo de grupos paralelos multicéntrico multinacional	Ensayo aleatorizado Abierto con control activo de grupos paralelos multicéntrico multinacional
Medicamentos de prueba	Semaglutida oral 14 mg QD Empagliflozina 25 mg QD	Semaglutida oral (3 mg, 7 mg or 14 mg QD) Sitagliptina 100 mg QD	Semaglutida oral (3, 7, 14 mg) QD Sitagliptina 100 mg QD
Duración del estudio	52 Semanas	78 Semanas	52 semanas y fase extendida
Desenlace primario	Cambio desde el inicio hasta la semana 26 en HbA1c	Cambio desde el inicio hasta la semana 26 en HbA1c	Pacientes que lograron HbA1c <7.0 % (53 mmol/mol) en la semana 52
Pacientes aleatorizados	822	1,864	504
Estatus del estudio	Terminado. (HW, J, LH, & C, 2019)	Terminado. (J, D, AL, & TM, 2019)	Terminado (JB, y otros, 2019)

Fuente: elaboración propia.

Tabla 6. Características, eficacia y seguridad de las intervenciones a través de los artículos encontrados (semaglutida oral)

Estudio	Diseño, población	Eficacia	Seguridad	Conclusión
PIONEER 2 (HW, J, LH, & C, 2019)	Se compararon la eficacia y la seguridad del análogo del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) semaglutida oral y el inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 no controlada con metformina. Diseño y métodos de investigación: los pacientes fueron aleatorizados para recibir un tratamiento abierto una vez al día con 14 mg de semaglutida oral (n = 412) o 25 mg de empagliflozina (n = 410) en un ensayo de 52 semanas. Los puntos finales clave fueron el cambio desde el inicio hasta la semana 26 en HbA 1c (primario) y peso corporal (secundario confirmatorio).	Cuatrocientos (97,1 %) pacientes del grupo de semaglutida oral y 387 (94,4 %) del grupo de empagliflozina completaron el ensayo. HbA1c basal media, 8.1%. La semaglutida oral proporcionó reducciones superiores en la HbA1c frente a la empagliflozina en la semana 26 (política de tratamiento -1,3 % frente a -0,9 % [-14 frente a -9 mmol/mol], diferencia de tratamiento estimada [ETD] -0,4 % [IC del 95 % - 0,6, -0,3] [-5 mmol/mol (-6, -3)]; P < 0,0001). La diferencia de tratamiento en HbA1c favoreció significativamente a la semaglutida oral en la semana 26 para la estimación del producto del ensayo (-1,4 % frente a -0,9 % [-15 frente a -9 mmol/mol], ETD -0,5 % [IC del 95 % -0,7, -0,4] [-6 mmol/mol (-7, -5)]; P < 0,0001) y en la semana 52 para ambos estimados (P < 0,0001). No se confirmó una pérdida de peso superior en la semana 26 (política de tratamiento), pero la semaglutida oral fue significativamente mejor que la empagliflozina en la semana 52 (producto del ensayo -4,7 frente a -3,8 kg; P = 0,0114).	Los eventos adversos gastrointestinales fueron más comunes con semaglutida oral	La semaglutida oral fue superior a la empagliflozina en la reducción de la HbA1c pero no del peso corporal a las 26 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 no controlada con metformina. En la semana 52, la HbA1c y el peso corporal (estimación del producto del ensayo) se redujeron significativamente frente a la empagliflozina. La semaglutida oral fue bien tolerada dentro del perfil de seguridad establecido de los agonistas del receptor GLP-1.
PIONEER 3 Rosenstock J, 2019)	Comparar la eficacia y evaluar los perfiles de eventos adversos a largo plazo de semaglutida oral una vez al día versus sitagliptina, 100 mg agregados a metformina con o sin sulfonilurea, en pacientes con diabetes tipo 2. Ensayo de fase 3a, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación, de grupos paralelos, realizado en 206 sitios en 14 países durante 78 semanas desde febrero de 2016 hasta marzo de 2018. De 2463 pacientes examinados, 1864 adultos con tipo Se aleatorizaron 2 diabéticos no controlados con metformina con o sin sulfonilurea. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir semaglutida oral una vez al día, 3 mg (n = 466), 7 mg (n = 466) o 14 mg (n = 465), o sitagliptina, 100 mg (n = 467). Semaglutida se inició a 3 mg/día y se aumentó cada 4 semanas, primero a	Entre 1864 pacientes aleatorizados (edad media, 58 [DE, 10] años; HbA1c basal media, 8,3 % [DE, 0,9 %]; índice de masa corporal medio, 32,5 [DE, 6,4]; n=879 [47,2 %] mujeres), 1758 (94,3%) completaron el ensayo y 298 suspendieron prematuramente el tratamiento (16,7% semaglutida, 3 mg/d; 15,0% semaglutida, 7 mg/d; 19,1% semaglutida, 14 mg/d; y 13,1% sitagliptina). Semaglutida, 7 y 14 mg/d, en comparación con sitagliptina, redujo significativamente la HbA1c (diferencias, -0,3 % [IC del 95 %, -0,4 % a -0,1 %] y -0,5 % [IC del 95 %, -0,6 % a -0,4 %], respectivamente; P < 0,001 para ambos) y peso corporal (diferencias, -1,6 kg [IC 95 %, -2,0 a -1,1 kg] y -2,5 kg [IC 95 %, -3,0 a -2,0 kg], respectivamente, p < 0,001 para ambos) desde el inicio hasta la semana 26. No se demostró la no inferioridad de semaglutida, 3 mg/día, con respecto	No se reportaron eventos adversos	Entre adultos con diabetes tipo 2 no controlada con metformina con o sin sulfonilurea, semaglutida oral, 7 mg/d y 14 mg/d, en comparación con sitagliptina, resultó en reducciones significativamente mayores en HbA1c durante 26 semanas, pero no hubo beneficio significativo con la dosis de 3 mg/día. Se necesita más investigación para evaluar la efectividad en un entorno clínico.

	<p>7 mg/día y luego a 14 mg/día, hasta que se logró la dosis aleatoria.</p>	<p>a la HbA1c. La semaglutida oral de 14 mg proporcionó una reducción superior de la HbA1c en comparación con la empagliflozina 25 mg en la semana 26 cuando se evalúa según la estimación de la política de tratamiento (independientemente del rescate interrupción del medicamento o del producto del ensayo) (-1,3 % puntos frente a -0,9 % puntos [-14 frente a -9 mmol/mol]; diferencia de tratamiento estimada [ETD]: -0,4% puntos.</p>		
<p>PIONEER 7 (JB, y otros, 2019)</p>	<p>El ensayo PIONEER 7 demostró un control glucémico y una pérdida de peso superiores con semaglutida oral una vez al día con ajuste de dosis flexible frente a sitagliptina 100 mg en la diabetes tipo 2. Esta extensión de 52 semanas evaluó el tratamiento a largo plazo con semaglutida oral y el cambio de sitagliptina a semaglutida oral. Los pacientes que recibieron semaglutida oral en la fase principal continuaron el tratamiento (n=184; parte de la durabilidad); los que tomaban sitagliptina se volvieron a aleatorizar para recibir sitagliptina continua (n=98) o semaglutida oral (n=100; iniciado con 3 mg) (cambio de parte). Se ajustó la dosis de semaglutida oral (3, 7 o 14 mg) cada 8 semanas según la hemoglobina glucosilada (HbA1c) (objetivo <7,0 % (<53 mmol/mol)) y la tolerabilidad. Los criterios de valoración secundarios (no primarios) incluyeron cambios en la HbA1c y el peso corporal.</p>	<p>En la parte de durabilidad, los cambios medios (DE) en HbA1c y peso corporal desde la semana 0 fueron -1,5 % (0,8) y -1,3 % (1,0) y -2,8 kg (3,8) y -3,7 kg (5,2) en semanas 52 y 104, respectivamente. HbA1c basal media, 8,3 %. En la parte del cambio, los cambios medios en HbA1c desde la semana 52 hasta la semana 104 fueron -0,2 % para semaglutida oral y 0,1 % para sitagliptina (diferencia -0,3 % (IC del 95 %: -0,6 a 0,0); p = 0,0791 (superioridad no confirmada)). Más pacientes lograron HbA1c<7,0 % con semaglutida oral (52,6 %) que con sitagliptina (28,6 %; p=0,0011) y menos recibieron medicación de rescate (9 % frente a 23,5 %). Los cambios medios respectivos en el peso corporal fueron -2,4 kg y -0,9 kg (diferencia -1,5 kg (IC del 95 %: -2,8 a -0,1); p = 0,0321). El cambio medio observado (DE) desde la semana 52 hasta la semana 104 fue -0,6 % (1,5) con semaglutida oral (n=40) y -0,3 % (1,1) con sitagliptina (n=43). Los valores para el subgrupo con HbA1c ≥8.0% en la semana 52 fueron -1.0% (1.2; n=16) y -0.3% (0.8; n=25) en la semana 104 (data en trial).</p>	<p>Los eventos adversos gastrointestinales fueron los más comúnmente informados con semaglutida oral.</p>	<p>La semaglutida oral a largo plazo con ajuste de dosis flexible mantuvo las reducciones de HbA1c, con reducciones adicionales del peso corporal, y fue bien tolerada. El cambio de sitagliptina a semaglutida oral en dosis flexibles mantuvo las reducciones de HbA1c, ayudó a más pacientes a lograr los objetivos de HbA1c con menos uso de medicamentos hipoglucemiantes adicionales y ofrece la posibilidad de reducciones adicionales en el peso corporal.</p>

Fuente: elaboración propia.

3. METODOLOGÍA DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA

3.1 Forma en que se ha construido cada elemento de la evaluación económica

La presente evaluación económica se llevó a cabo desde la perspectiva del IMSS en México. En la siguiente tabla, se describe de forma breve la evaluación económica desarrollada para semaglutida oral.

Tabla 7. Resumen de la Evaluación Económica de Semaglutida

Tipo de análisis	Análisis de costo-efectividad
Tipo de modelo	Árbol de decisión
Perspectiva	Instituto Mexicano del Seguro Social
Población objetivo	Pacientes adultos con DMT2, que no logran un control glicémico apropiado ($HbA1c \leq 7$)
Comparadores	1. Empagliflozina 2. Sitagliptina (Terapias para pacientes adultos con DMT2, que no logran un control glicémico apropiado ($HbA1c \leq 7$), disponibles en el IMSS)
Horizonte temporal	1 año
Medida de resultados	Complicaciones evitadas (año 1) (Con la prevalencia de complicaciones a 10 años, de acuerdo con el nivel de $HbA1c$, se estima el riesgo anual de ocurrencia de complicaciones tardías de acuerdo con el nivel de $HbA1c$.)
Tasas de descuento	No aplica por ser a un año

Fuente: elaboración propia.

3.2 Tipo de evaluación económica

En el presente estudio se desarrolló una evaluación económica completa de tipo costo-efectividad de Semaglutida oral bajo la indicación de pacientes con DMT2, que no logran un control glicémico apropiado ($HbA1c \leq 7$).

3.3 Tipo de análisis conducido y su justificación

En el análisis coste-efectividad, se comparan dos o más tecnologías sanitarias en términos de unidades naturales de efectividad. Por tanto, solo se puede aplicar a aquellas tecnologías que comparten los mismos objetivos terapéuticos (como es el caso de las alternativas evaluadas en este estudio), cuyos resultados en salud se expresan en las mismas unidades

(HbA1c). De igual manera, he de señalar que se podría diferenciar entre estudios coste-efectividad o coste-eficacia según los resultados en salud utilizados en el análisis procedan de un entorno asistencial (efectividad) o de un entorno controlado, como es un ensayo clínico (eficacia). Sin embargo, desde el punto de vista metodológico para este estudio, son equivalentes.

De acuerdo con la información clínica disponible (ver Revisión Sistemática de la Literatura sección 2.3, Tabla 6), existe una diferencia estadísticamente significativa en la eficacia (diferencia entre HbA1c inicial y final) de Semaglutida oral contra los comparadores (empagliflozina y sitagliptina) disponibles en el IMSS y esto se asociara con una diferencia de complicaciones evitadas para cada tratamiento analizado, es decir los niveles de HbA1c alcanzados por los pacientes tienen un impacto en la efectividad. Por lo tanto, se planteó un análisis de costo-efectividad. En este estudio se relaciona la eficacia de los tratamientos analizados a las complicaciones esperadas por el descontrol del paciente con DMT2.

3.4 Población objetivo

Pacientes adultos con DMT2 que no alcanzan un control glicémico apropiado ($HbA1c \leq 7$) con los tratamientos disponibles (empagliflozina y sitagliptina) en el IMSS.

3.5 Comparadores

Se busca incluir al IMSS Semaglutida oral y se solicita que se compare con empagliflozina y sitagliptina, estas dos alternativas son con las que cuenta y están disponibles en este instituto para el tratamiento de la DMT2 en pacientes que no alcanzan un control glicémico apropiado ($HbA1c \leq 7$).

Tabla 8. Comparadores de Semaglutida disponibles en el IMSS

Alternativa de tratamiento	Presentación y dosis
Empagliflozina	Caja con 30 tabletas (10 mg) La dosis inicial recomendada es de 10 mg de empagliflozina una vez al día.
Sitagliptina	Envase con 14 comprimidos (100 mg) Envase con 28 tabletas 100 mg cada 24 horas

Fuente: Cuadro Básico del IMSS y Compendio Nacional de Insumos para la Salud

<https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/pdf/cuadros-basicos/CBM.pdf>

http://www.csg.gob.mx/contenidos/priorizacion/compendio_nacional.html

3.5.1 Descripción de empagliflozina

La empagliflozina (inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2), altamente selectivo), ha demostrado eficacia en términos de la reducción de la HbA1c mediante la disminución de la glucosa plasmática en ayunas y posprandial, con una reducción del peso corporal importante y de la Presión Arterial Sistólica (PAS) y Diastólica (PAD). Tanto en monoterapia como en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes (incluyendo la insulina), así mismo cuenta con un perfil de seguridad tolerable (Grempler, y otros, 2012)

3.5.2 Descripción de sitagliptina

Sitagliptina es un inhibidor de la enzima Dipeptidil-Peptidasa 4 (DPP-4). Sitagliptina como monoterapia ha demostrado su eficacia a través de tres estudios, bien diseñados, con diferentes dosis en los cuales se demostró mejoría en el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2 mal controlada (HbA1c de 6.5 a 10%). En estos estudios los niveles de HbA1c se redujeron significativamente ($p < 0.001$) con sitagliptina 25-200 mg una vez al día o 50 mg dos veces por día durante 12 semanas (Dhillon, 2010).

3.6 Perspectiva

La perspectiva de este estudio es la del Instituto Mexicano del Seguro Social (pagador).

3.7 Evidencia sobre eficacia de semaglutida oral

Para que esta evaluación económica refleje las implicaciones clínicas de las alternativas bajo análisis, a partir de la revisión sistemática de la literatura (Sección 2.3 de este reporte), se identificó la evidencia en donde se compara de forma directa a semaglutida oral vs los dos comparadores seleccionados (PIONEER 2: semaglutida oral vs empagliflozina (HW, J, LH, & C, 2019); y PIONEER 3 y 7: semaglutida oral vs sitagliptina (J, D, AL, & TM, 2019) (JB, y otros, 2019)). Para los dos estudios que comparan a semaglutida con Sitagliptina se hace un promedio simple de los resultados finales. A continuación, se describen los resultados:

Tabla 9. Eficacia de Semaglutida oral disminución de HbA1c

vs Empagliflozina (HW, J, LH, & C, 2019)			
PIONEER 2	HbA1c Basal	Reducción	HbA1c Final
Semaglutida	8.00%	-1.30%	6.70%
Empagliflozina	8.00%	-0.90%	7.10%
vs Sitagliptina (J, D, AL, & TM, 2019) (JB, y otros, 2019)			
PIONEER 3	HbA1c Basal	Reducción	HbA1c Final
Semaglutida	8.00%	-1.30%	6.70%
Sitagliptina	8.00%	-0.90%	7.10%
PIONEER 7	HbA1c Basal	Reducción	HbA1c Final
Semaglutida	8.00%	-1.00%	7.00%
Sitagliptina	8.00%	-0.30%	7.70%
Promedio	HbA1c Basal	Reducción	HbA1c Final
Semaglutida	8.00%	-1.20%	6.80%
Empagliflozina	8.00%	-0.90%	7.10%
Sitagliptina	8.00%	-0.60%	7.40%

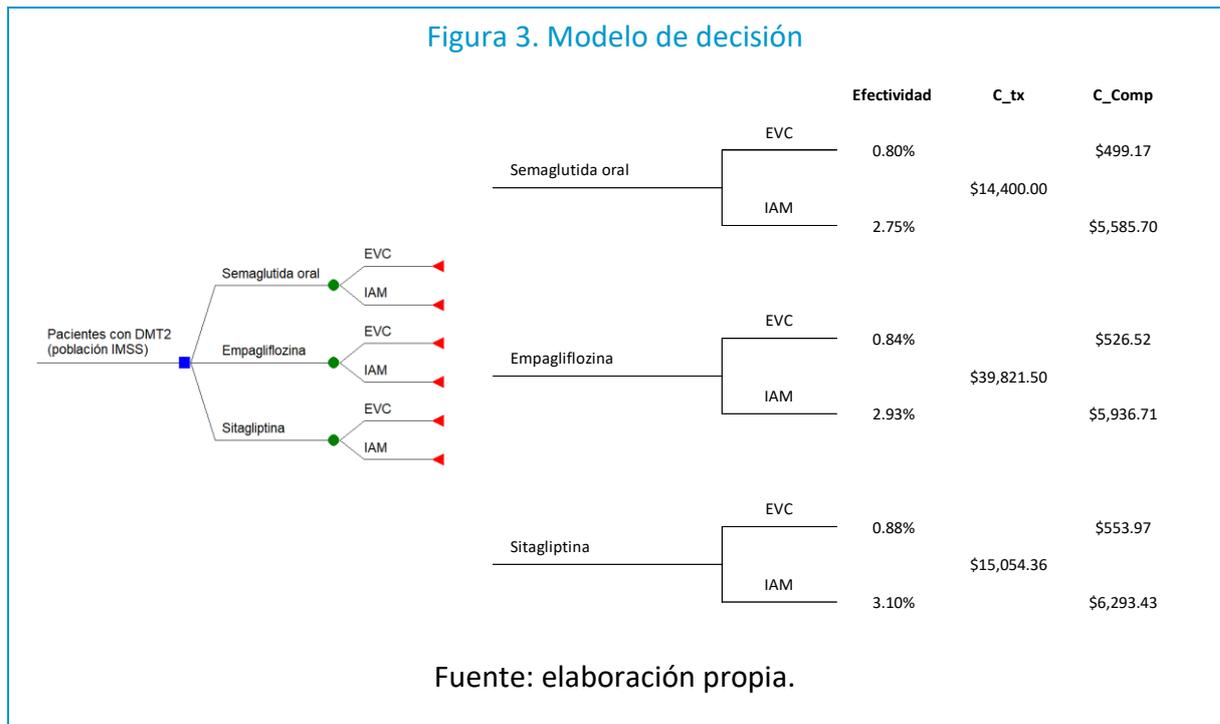
3.8 Horizonte temporal

Para reflejar los resultados clínicos y financieros que los pacientes y los proveedores de salud enfrentarían, se propone un horizonte temporal de 1 año.

3.9 Modelación de efectividad

El modelo de evaluación se desarrolló con el propósito de estimar las relaciones costo-efectividad incremental del uso de semaglutida oral en el tratamiento de pacientes con DMT2 en el IMSS en México, con respecto a los medicamentos disponibles en el Cuadro Básico del IMSS (empagliflozina y sitagliptina).

Se desarrollo un modelo de tipo de árbol de decisión (se presenta en la figura 2 su esquema simplificado). Este modelo simula el curso clínico de una Cohorte de Pacientes en función del control glicémico alcanzado y su probabilidad asociada a desarrollar complicaciones de la DMT2 (específicamente evento vascular cerebral [EVC] e infarto agudo al miocardio [IAM]).



En resumen, el modelo emplea evidencia tomada de 3 estudios (ver tabla 9). El modelado del curso clínico de la DMT2 evalúa la disminución de los niveles de HbA1c, o los eventos esperados de EVC, y el IAM para cada alternativa de tratamiento. El modelo se desarrolló en Microsoft® Excel® for Microsoft 365 MSO (Version 2308 Build 16.0.16731.20052) 64-bit.

3.9.1 Consideraciones de modelaje

El modelo estima el impacto económico y en salud a largo plazo del manejo de la DMT2, mediante la simulación de una cohorte hipotética de 1,000 pacientes por alternativa de tratamiento.

3.9.2 Medidas de desenlace

El desenlace esperado o medidas finales de resultados el número de eventos ocurridos (EVC e IAM) a 1 año (y se determinan los evitados con la diferencia entre tratamientos). Para el análisis de costo-efectividad, el desenlace primario reportado son los pacientes libres de complicación de una cohorte de 1,000 pacientes en 1 año.

3.9.3 Consideraciones de los datos

Los cálculos de esta sección se pueden revisar en el Apéndice 1.

Los riesgos de presentar alguna complicación tardía de la DMT2, son tomados de la literatura publicada (IM, y otros, 2000). Estos se presentan a continuación:

Tabla 10. Prevalencia de complicaciones a 10 años de acuerdo con el nivel de HbA1c

%Hb	EVC	IAM
10	0.120	0.386
9	0.067	0.396
8	0.074	0.300
7	0.083	0.292
6	0.066	0.208
Fuente	UKPDS 35 (IM, y otros, 2000)	UKPDS 35 (IM, y otros, 2000)

Con esta información se estima el riesgo anual de ocurrencia de complicaciones tardías de acuerdo con el nivel de HbA1c.

Las probabilidades se estiman asumiendo un comportamiento exponencial tipo Poisson: $f(k;\lambda) = (e^{-\lambda} \lambda^k) / k!$ Donde: k es el número de ocurrencias del evento o fenómeno (la función nos da la probabilidad de que el evento suceda precisamente k veces); λ es un parámetro positivo que representa el número de veces que se espera que ocurra el fenómeno durante un intervalo dado; tanto el valor esperado como la varianza de una variable aleatoria con distribución de Poisson son iguales a λ . Tabla 11

Tabla 11. Riesgo anual de ocurrencia de complicaciones tardías (por nivel de HbA1c)

%Hb	EVC	IAM
10	0.013	0.048
9	0.007	0.049
8	0.008	0.035
7	0.009	0.034
6	0.007	0.023

Fuente: elaboración propia.

Con los valores anuales estimados, se calculó la prevalencia de complicaciones a 1 año de acuerdo con la reducción en los niveles de HbA1c alcanza con cada alternativa de tratamiento de acuerdo con la eficacia de estos.

Dado que los valores finales por alternativa no son números enteros, con los puntos extremos de los valores del riesgo anual de EVC y IAM se realiza una ecuación con la que se ajusta la probabilidad esperada al valor final de HbA1c de cada alternativa (consultar Apéndice 1).

Tabla 12. Incidencia de complicaciones a 10 años por alternativa de tratamiento (asociado con la disminución en los niveles de HbA1c final por comparador)

Alternativa de tratamiento	Infarto al miocardio	EVC
Semaglutida oral	0.0768	0.2436
Empagliflozina	0.0809	0.2570
Sitagliptina	0.0849	0.2703

Fuente: elaboración propia a partir de UKPDS 35.

Finalmente, se estimó la probabilidad anual de complicaciones por alternativa de tratamiento que se utiliza en el modelo para estimar los resultados por ciclo (nuevamente asumiendo un comportamiento exponencial tipo Poisson: $f(k;\lambda)=(e^{-\lambda} \lambda^k)/k!$).

Tabla 13. Probabilidad anual de complicación según cifras de HbA1c

Alternativa de tratamiento	Infarto al miocardio	EVC
Semaglutida oral	0.0080	0.0275
Empagliflozina	0.0084	0.0293
Sitagliptina	0.0088	0.0310

Fuente: elaboración propia.

3.9.4 Uso de recursos y datos

Debido a la perspectiva del EEE, se consideraron los costos médicos directos asociados con los comparadores bajo análisis. Para el análisis se estimó el costo anual de cada tratamiento y el costo de las complicaciones esperadas.

3.9.4.1 Costo del tratamiento

Debido a la perspectiva del EEE, se consideraron los costos médicos directos asociados con los comparadores bajo análisis. Para el análisis se estimó el costo anual de cada tratamiento a partir de su costo unitario y posología establecida en la información para prescribir (IPP) de cada alternativa de tratamiento. Los costos de obtuvieron.

Tabla 14. Costo de los medicamentos

Nombre genérico	Costo unitario	Costo mes	Costo anual	Fuente
Semaglutida oral	\$1,200.00	\$1,200.00	\$14,400.00	CSG 2023
Empagliflozina	\$3,273.00	\$3,318.46	\$39,821.50	IMSS 2023
Sitagliptina 100 mg	\$1,254.53	\$1,254.53	\$15,054.36	IMSS 2023

Fuente: elaboración propia a partir de IMSS compro 2023.

<http://compras.imss.gob.mx/?P=imsscompro>

3.9.4.2 Costo de las complicaciones

El costo anual de las complicaciones relacionadas con la DMT2 se estimó a través de los valores de referencias mostrados en los Grupos Relacionados con el Diagnóstico publicados por el IMSS (IMSS, 2017). Los Grupos Relacionados con el Diagnóstico (GRD) son una herramienta reconocida e implementada a nivel internacional por su gran utilidad en la financiación de hospitales y porque constituye un referente para elevar la eficiencia de los servicios, mejorar la calidad de la atención médica y calcular presupuestos base cero (PBC) con fundamentos epidemiológicos y económicos. A continuación, se muestran los costos empleados:

Tabla 15. Costo de las complicaciones

GRD 2017	Complicación	Peso Relativo ^a	Factor actualización ^b	Costo 2023	Fuente
GRD 066	EVC	1.0687261	1.2523	\$62,716.53	GRD IMSS 2017
GRD 281	IAM	3.4571524	1.2523	\$202,877.60	GRD IMSS 2017

^aGrupos Relacionados con el Diagnóstico (GRD)

<https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/profesionalesSalud/economia/Libro-GRD2017.pdf>

^bFactor de actualización por inflación: <https://www.inegi.org.mx/app/indicesdeprecios/CalculadoraInflacion.aspx>

Factor para actualización por inflación (Dic2017-febrero 2023) = 1.2523, GRD-Costo médico-técnico de referencia = \$46,860.53.

3.9.5 Tasa de descuento

El análisis se presenta a un año. No se aplica tasa de descuento.

3.9.6 Variabilidad e incertidumbre

La solidez de los resultados se probó en un análisis de sensibilidad, los cuales exploran los efectos de diferentes cambios en los parámetros de entrada clave sobre los resultados del modelo. Se desarrollo un análisis de sensibilidad probabilístico permite que los resultados varíen en función de una distribución de probabilidad asociada a los parámetros en el modelo. Las distribuciones asignadas se basan en la naturaleza de los parámetros y siguen las recomendaciones hechas por diferentes autores (Drummond, M; Sculpher, M; Torranc, G; O'Brien, B; Stoddart, G, 2005). En la tabla 11 se muestran los supuestos considerados en el modelo. Se modeló una cohorte de 1,000 pacientes con DMT2 por cada alternativa de tratamiento. El análisis de sensibilidad probabilístico permite que los resultados varíen en función de una distribución de probabilidad asociada a los parámetros en el modelo. Las distribuciones asignadas se basan en la naturaleza de los parámetros y siguen las recomendaciones hechas por diferentes autores (Drummond, M; Sculpher, M; Torranc, G; O'Brien, B; Stoddart, G, 2005). En la siguiente tabla se muestran los supuestos considerados en el modelo.

Tabla 16. Distribuciones de los parámetros utilizados en el análisis de sensibilidad probabilístico

Parámetro	Distribución	Descripción
Costos y efectividad	Gamma	Se toma el promedio de la distribución al valor esperado determinista (los datos mostrados en la estructura de costos) y la estimación menor y mayor $\pm 10\%$ del valor promedio para estimar así los parámetros alfa y beta que caracterizan a dicha distribución.

Fuente: Elaboración propia.

4. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA

4.1 Análisis de costo-efectividad (caso base)

El análisis de costo-efectividad muestra que semaglutida oral es una alternativa de tratamiento dominante en comparación con empagliflozina y sitagliptina.

Es decir, se asocia con un menor costo y mayor efectividad en comparación con las alternativas de tratamiento estudiadas.

Tabla 17. Análisis de costo-efectividad (caso base)

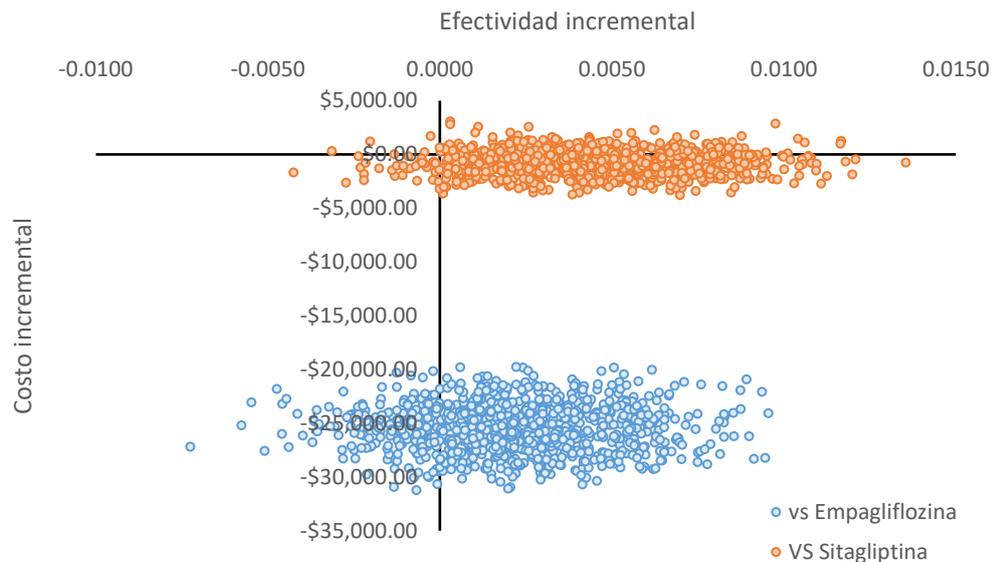
Alternativa de tratamiento	Costo total	Costo incremental	Efectividad IM+EVC	Efectividad incremental	RCEI
Semaglutida oral	\$14,899.17	Referencia	2.75%	Referencia	Referencia
Empagliflozina	\$40,348.02	-\$25,448.85	2.93%	0.17%	Dominada
Sitagliptina	\$15,608.33	-\$709.17	3.10%	0.35%	Dominada

Fuente: elaboración propia.

4.2 Análisis de sensibilidad probabilístico

Los resultados de la presente evaluación económica muestran que Semaglutida oral es una alternativa dominante en comparación con empagliflozina y sitagliptina, tratamientos disponibles para la atención de pacientes adultos con DMT2.

Figura 4. Plano de costo efectividad incremental (análisis de sensibilidad probabilístico)



Fuente: elaboración propia.

De acuerdo con los resultados de los análisis de sensibilidad probabilístico, los resultados del modelo son robustos y consistentes. El Análisis de Sensibilidad Probabilístico (ASP), mostró que ante una variación del en los parámetros de eficacia, Semaglutida oral sigue siendo una alternativa dominante.

5. CONCLUSIÓN

- Este análisis mostró que Semaglutida oral, es una alternativa dominante vs empagliflozina y sitagliptina, alternativas de tratamiento disponibles en el Cuadro Básico del IMSS.
- Semaglutida oral, es un tratamiento apropiado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no alcanzan un control glucémico ($HbA1c \leq 7\%$) con insulina basal sola ni antidiabéticos orales.
- Por lo tanto, el uso de Semaglutida oral es una opción económicamente viable para pacientes que requieren una terapia de sencilla administración y fácil escalamiento para el control simultáneo de la glucosa plasmática en ayunas y la glucosa postprandial.
- Además, Semaglutida oral tiene el potencial de mejorar la adherencia y persistencia de los pacientes al tratamiento dada su posología semanal.

6. DISCUSIÓN

- Este análisis mostró que Semaglutida oral, es una alternativa costo-efectiva en todos los pacientes adultos con DMT2, en comparación con las alternativas de tratamiento disponibles en el IMSS.
- Semaglutida oral es un tratamiento apropiado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no alcanzan un control glucémico ($HbA1c \leq 7\%$) con insulina basal sola, antidiabéticos orales. Por lo tanto, el uso de Semaglutida oral es una opción económicamente viable para pacientes que requieren una terapia de sencilla administración y fácil escalamiento para el control simultáneo de la glucosa plasmática en ayunas y la glucosa postprandial.
- Semaglutida oral, tiene el potencial de mejorar la adherencia y persistencia de los pacientes al tratamiento dada su posología semanal.
- Tras valorar los resultados se puede concluir que todos los aGLP-1 reducen en mayor o menor medida las complicaciones asociadas a la reducción de hemoglobina glucosilada.

7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio cuenta con varias limitaciones que habrán de ser observadas a la hora de la interpretación de los datos.

- Este análisis se enfoca en dos complicaciones de la DMT2, sabemos que existen más, pero se toman estas por la alta incidencia en México y su alto costo
- Así mismo, el modelo no contempla más de un infarto o EVC, ni la mortalidad.
- Los resultados de eficacia de semaglutida con Sitagliptina se obtiene de un promedio simple.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- A, A., C, L., BG, B., TR, E., & UH., P. (2017). Prevalence of Cardiovascular Disease In Type 2 Diabetes: A Global Systematic Review. *Value in Health*, 20(9):A475.
- A, Z., & Gutiérrez J.J, e. a. (2019). *Informe Epidemiológico de Cierre 2019*. Obtenido de Sistema de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria de DIABETES MELLITUS TIPO 2.: <https://www.gob.mx/salud/documentos/boletin-diabetes-tipo-2-cierre-2019>
- ADA. (2020). Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, 43 (Supplement 1): S3.
- ADA. (2020). Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, 43 (Supplement 1): S3.
- AJ, G., MJ, A., JI, B., L, B., ZT, B., MA, B., & al., e. (2019). CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM –2019 EXECUTIVE SUMMARY. *Endocrine Practice*, 25(1):69-100.
- ALAD. (2019). Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019. *Revista de la ALAD*, pp. 119. ISSN: 2248-6518.
- Al-Saeed AH, C. M.-G. (2016). An Inverse Relationship Between Age of Type 2 Diabetes Onset and Complication Risk and Mortality: The Impact of Youth-Onset Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.*, 39(5):823-9.
- B, Z., VR, A., JB, B., B, C., & SB., S. B. (2019). Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care*, 42(12):2262-2271.
- Campbell, R., & Martin, T. (2009). The chronic burden of diabetes. *Am J Manag Care*, 15(9 Suppl):S248-54.
- CDA. (2009). *Canadian Diabetes Association*. Obtenido de An economic tsunami: the cost of diabetes in Canada. : <https://www.diabetes.ca/CDA/media/documents/publications-and-newsletters/advocacy-reports/economic-tsunami-cost-of-diabetes-in-canada-english.pdf>.
- D, Y., J, N., H, K., S, D., A, N., & al., e. (2020). Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 8(5):392-406.
- DeFronzo, R., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R., Herman, W., Holst, J., . . . Weiss, R. (23 de July de 2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews*, 1, 1-22.
- Dhillon. (2010). Sitagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus . *Drugs*, 70(4):489-512.
- Diabetes UK. (2016). *Facts and stats 2016*. Obtenido de https://www.diabetes.org.uk/Documents/Position%20statements/DiabetesUK_Facts_Stats_Oct16.pdf
- Drummond, M; Sculpher, M; Torranc, G; O'Brien, B; Stoddart, G. (2005). *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* (3 ed.). New York: Oxford University Press.

- EMA (b). (2020). *EMA Semaglutida oral (Rybelsus)*. Obtenido de ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_es.pdf
- EMA. (2012). *European Agency for Evaluation of Medicinal Products*. Obtenido de Committee for Proprietary Medicinal Products. EMEA/CPMP/EWP/1080/00Rev.1: Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.
- EW, G., Y, L., J, W., NR, B., Ali MK, R. D., & al., e. (2014). Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med*, 17;370(16):1514–23.
- Farsani FS, v. d. (2013). Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches. *Diabetologia*, 56(7):1471–88.
- Grempler, R., Thomas, L., Eckhardt, M., Himmelsbach, F., Sauer, A., Sharp, D., & al., e. (2012). Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: Characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*, 14, 83-90.
- HW, R., J, R., LH, C., & C, D. (2019). Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care*, 42(12):2272-2281.
- IDF. (2019). *IDF Diabetes Atlas 2019*. Recuperado el 26 de 03 de 2021, de <https://www.idf.org/aboutdiabetes/type-2-diabetes.html>
- IDF. (2021). *International Diabetes Federation*. Obtenido de Diabetes atlas - 10th edition: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
- IM, S., AI, A., HAW, N., DR, M., SE, M., CA, C., & al., e. (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 321(7258):405-12.
- IMSS. (2017). *Grupos Relacionados con el Diagnóstico: Producto Hospitalario GRD-IMSS: 2017*. México: INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
- IMSS. (2022). Informe al Ejecutivo Federal y al Congreso de la Unión sobre la Situación Financiera y los Riesgos del IMSS 2021-2022.
- INSP, I. (2018). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018*. Obtenido de https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion.
- J, L., P, B., L, S., I, P., J, S., J, K., & al., e. (2015). Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem*, 58(18):7370-80.
- J, R., D, A., AL, B., & TM, B. (2019). Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 321(15):1466-1480.

- JB, B., BW, B., A, M., Y, M. C., E, C., CL, H., . . . TR, P. (2019). Long-term efficacy and safety of oral semaglutide and the effect of switching from sitagliptin to oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: a 52-week, randomized, open-label extension of the PIONEER 7 trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 8(2):e001649.
- Lascar, N., Brown, J., Pattison, H., Barnett, A., Bailey, C., & S., B. (2018). Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 6(1):69-80.
- MJ, D., DA, D., J, F., W, K., C, M., G, M., & al., e. (2018). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 41 (12), 2669–2701.
- NJ, M., SL, W., LK, S., JH, F., & H., K. (2001). Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*, 44 Suppl 2:S14-21.
- O, M., TM, B., S, R., JW, E., & S, H. (2019). Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 7(7):515-527.
- Png, M., Yoong, J., Phan, T., & HL., W. (2016). Current and future economic burden of diabetes among working-age adults in Asia: conservative estimates for Singapore from 2010-2050. *BMC Public Health*, 16(1):153.
- R, H., F, B., & M., W. (2006). Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*, 332(7533):73-8.
- R, P., A, A., ST, H., T, K., I, L., & al., P. 4. (2019). Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*, 394(10192):39-50.
- R, V., VR, A., J, R., Y, T., Y, A., & NM, L. (2019). PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 42(9):1724-1732.
- Rubin, R., & M., P. (1999). Quality of life and diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 15(3):205-18.
- SC, B., O, M., R, A., P, B., & al., e. (2019). Cardiovascular safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: Rationale, design and patient baseline characteristics for the PIONEER 6 trial. *Diabetes Obes Metab*, ;21(3):499-508.
- Song, S., & Hardisty, C. (2009). Early onset type 2 diabetes mellitus: a harbinger for complications in later years—clinical observation from a secondary care cohort. *QJM: An International Journal of Medicine*, 102(11):799-806.
- ST, B., TA, B., A, V., SJ, M., C, P., & J, A.-R. (2018). Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Sci Transl Med*, 10(467).
- UKPDS (b). (1999). Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes Care*, 22(7):1125-36.

- UKPDS. (1998). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352(9131):837-53.
- Ulrich, S., Holle, R., Wacker, M., Stark, R., Icks, A., Thorand, B., & al., e. (2016). Cost burden of type 2 diabetes in Germany: results from the population-based KORA studies. *BMJ Open*, 6(11):e012527.
- WHO. (19 de Marzo de 2020). *Diabetes. Who.int. 2020*. Obtenido de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- WHO/IDF. (2016). *World Health Organization and International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia*. Obtenido de Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva: <https://www.who.int/diabetes/publications/diagnos>
- Williams, R., Van Gaal, L., & Lucioni, C. (2002). Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes. *Diabetologia*, 45(7):S13-7.
- Y, Y., H, K., Y, H., S, D., & al., e. (2020). Dose-response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 8(5):377-391.
- Zhuo, X., Zhang, P., & Hoerger, T. (2013). Lifetime Direct Medical Costs of Treating Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *American Journal of Preventive Medicine*, 45(3):253-61.

APENDICE 1

Cálculo de la ecuación con la que se ajusta la probabilidad esperada al valor final de HbA1c de cada alternativa de tratamiento.

10 años

%Hb	EVC	IAM
10	0.120	0.386
9	0.067	0.396
8	0.074	0.300
7	0.083	0.292
6	0.066	0.208
Fuente	UKPDS 35	UKPDS 35

1 año

HbA1c	EVC	IAM
10	0.013	0.048
9	0.007	0.049
8	0.008	0.035
7	0.009	0.034
6	0.007	0.023

10 años

Alternativa de tratamiento	EVC	IAM
Semaglutida	0.0768	0.2436
Empaglifozina	0.0809	0.2570
Sitagliptina	0.0849	0.2703

1 año

Alternativa de tratamiento	EVC	IAM
Semaglutida	0.0080	0.0275
Empaglifozina	0.0084	0.0293
Sitagliptina	0.0088	0.0310

vs Empaglifozina			
PIONEER 2	Basal	Reducción	Final
Semaglutida	8.00%	-1.30%	6.70%
Empaglifozina	8.00%	-0.90%	7.10%
vs Sitagliptina			
PIONEER 3	Basal	Reducción	Final
Semaglutida	8.00%	-1.30%	6.70%
Sitagliptina	8.00%	-0.90%	7.10%
PIONEER 7	Basal	Reducción	Final
Semaglutida	8.00%	-1.00%	7.00%
Sitagliptina	8.00%	-0.30%	7.70%
Promedio	Basal	Reducción	Final
Semaglutida	8.00%	-1.20%	6.80%
Empaglifozina	8.00%	-0.90%	7.10%
Sitagliptina	8.00%	-0.60%	7.40%

%Hb	EVC	IAM
10	12.0%	38.6%
6	6.6%	20.8%

